

Aus dem Bereich
Neurologie der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. K. Faßbender

**Aufbau eines Moyamoya-Registers
an der Universitätsklinik Homburg Saar**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes
2020

vorgelegt von Simone Rosalie Schwierk
geb. am 21.03.1992 in Unna

Tag der Promotion: 14.06.2021

Dekan: Prof. Dr. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. Stefanie Behnke
Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil

INHALTSVERZEICHNIS

1 ZUSAMMENFASSUNG UND SUMMARY	1
1.1 Aufbau eines Moyamoya-Registers an der Universitätsklinik Homburg Saar 1	
1.2 The establishment of a Moyamoya registry at the Homburg Saar University	2
2 EINLEITUNG	3
2.1 Einführung	3
2.2 Epidemiologie	5
2.3 Pathogenese	7
2.4 Ätiologie	8
2.5 Symptome	10
2.6 Moyamoya Syndrom und die assoziierten Erkrankungen	11
2.7 Diagnostik und Klassifikation	12
2.8 Therapie	15
2.9 Krankheitsverlauf	17
2.10 Moyamoya Erkrankung im asiatischen vs. nicht-asiatischen Raum .	17
2.11 Zielsetzung und Fragestellung	18
3 MATERIAL UND METHODEN	19
3.1 Patientenkollektiv	19
3.2 Datenerhebung	20
3.2.1 Anamnestische Daten	21
3.2.2 Selbsterstellter Moyamoya Fragebogen	22
3.2.3 Neurologische Untersuchung	22
3.2.4 CERAD-Plus-Testbatterie	23
3.2.5 SF-36 Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ..	28
3.2.6 Nottingham Health Profile	29
3.2.7 Beck-Depression-Inventar	30
3.2.8 Ängstliche-Gedanken-Inventar	31
3.3 Statistische Analyse	32

4	ERGEBNISSE	33
4.1	Patientenkollektiv	33
4.2	Sozialanamnese	33
4.3	Familienanamnese	33
4.4	Betroffene Gefäße	34
4.5	Klinische Präsentation	34
4.6	Schwangerschaft	37
4.7	Therapie	37
4.7.1	Medikation	37
4.7.2	Erfolgte Eingriffe	38
4.7.3	Beschwerdeentwicklung nach Bypass-Anlage	38
4.8	Unterschiede zwischen Moyamoya Erkrankung und Moyamoya Syndrom	38
4.8.1	Alter	38
4.8.2	Geschlecht	39
4.8.3	Familienanamnese	40
4.8.4	Betroffene Gefäße	40
4.8.5	Klinische Präsentation	42
4.8.6	Therapie	43
4.9	Neuropsychologische Ergebnisse	43
4.9.1	Neurologischer Befund	43
4.9.2	Ergebnis der CERAD-Plus-Testbatterie	44
4.9.3	Zusammenhang zwischen CERAD und NIHS	46
4.9.4	Ergebnis des SF-36 Fragebogens zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität	46
4.9.5	Ergebnis des Nottingham Health Profile	47
4.9.6	Ergebnis des Beck-Depressions-Inventars	48
4.9.7	Zusammenhang zwischen BDI und CERAD sowie NIHSS	49
4.9.8	Ergebnis des Ängstliche-Gedanken-Inventars	49
5	DISKUSSION	51
5.1	Epidemiologie der Moyamoya- Angiopathie	51
5.2	Klinisches Bild der Moyamoya- Angiopathie	53
5.3	Moyamoya Syndrom im Vergleich zu Moyamoya Disease	59

5.4	Ist die Moyamoya- Angiopathie eine Kontraindikation für eine Schwangerschaft?	60
5.5	Hauptergebnisse der Studie im Überblick	62
5.6	Grenzen der Studie und Ausblicke	63
6	LITERATURVERZEICHNIS	64
7	ANHANG.....	1
7.1	Abkürzungsverzeichnis	1
7.2	Abbildungsverzeichnis	2
7.3	Tabellenverzeichnis	3
7.4	Einverständniserklärung	4
7.5	Selbsterstellter Moyamoya Fragebogen.....	6
7.6	NIHSS	11
7.7	CERAD- Plus- Testbatterie	12
7.8	SF-36 Fragebogen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität/ Nottingham Health Profile	32
7.9	Beck- Depression- Inventar	38
7.10	Ängstliche- Gedanken- Inventar	39
8	DANKSAGUNG	40

1 ZUSAMMENFASSUNG UND SUMMARY

1.1 Aufbau eines Moyamoya-Registers an der Universitätsklinik Homburg Saar

Hintergrund: Die Moyamoya Angiopathie (MMA) ist eine seltene progressive zerebrovaskuläre Verschlusskrankheit, die überwiegend im asiatischen Raum bekannt ist. Sie ist durch die bilaterale fortschreitende Stenose bis hin zur Okklusion von intrakraniellen Gefäßen gekennzeichnet, die zu der Ausbildung von multiplen fragilen Kollateralgefäßen führt. Die Erkrankung tritt gehäuft bereits im Kindes- oder im mittleren Erwachsenenalter auf. Klinisch stellt sie sich vor allem in Form von ischämischen und hämorrhagischen Ereignissen dar.

Material und Methoden: Unsere Studie schloss 30 MMA-Patienten ein. Die neurokognitive Fähigkeit wurde mittels *NIHSS* und der *CERAD*-Testbatterie eruiert. Eine mögliche psychologische Beeinträchtigung wurde mit Hilfe von multiplen psychologischen Fragebögen ermittelt. Die Kohorte wurde entsprechend der Diagnostikkriterien in eine Moyamoya Syndrom (MMS)-und eine Moyamoya Disease (MMD)-Gruppe unterteilt, um mögliche Unterschiede und Korrelationen zu untersuchen.

Ergebnisse: Im Unterschied zum asiatischen Raum zeigten unsere Ergebnisse, dass MMA-Patienten aus dem nicht-asiatischem Raum vor allem unter ischämischen Ereignissen leiden, während Hämorrhagien selten auftreten. Die Schwangerschaft und Geburt, unabhängig davon, ob per Kaiserschnitt oder vaginal, ereignete sich bei allen Müttern unserer Studie komplikationslos. Des Weiteren konnten bei vereinzelt MMA-Patienten kognitive Defizite sowie relevante depressive Symptomatik, verminderte Lebensqualität und Ängste nachwiesen werden.

Diskussion: Die residualen neurologischen Einschränkungen nach einem Schlaganfall korrelierten teilweise mit den kognitiven Einbußen. Es traten jedoch ebenfalls vereinzelt kognitive Defizite bei unseren Patienten ohne Hirninfarkte auf. Dies lässt letztlich ein heterogenes Bild der Entstehung von der kognitiven Beeinträchtigung bei MMA vermuten. Im Vergleich der MMD- und MMS-Patienten unterschieden sie sich nur unwesentlich voneinander, was die klinisch gleichwertige Schwere der Erkrankung und die gleiche Therapiebedürftigkeit verdeutlicht. Um den Krankheitsverlauf weiter zu evaluieren, ist eine Langzeitstudie nötig. Hierfür bietet die von uns erstellte Datenbank einen guten Ausgangspunkt.

1.2 The establishment of a Moyamoya registry at the Homburg Saar University

Background: Moyamoya angiopathy (MMA) is a rare progressive cerebrovascular occlusive disease that is mainly known in the Asian region. It is characterized by bilateral progressive stenosis up to occlusion of intracranial vessels leading to the formation of multiple fragile collateral vessels. The disease occurs more frequently in childhood or in middle adulthood. Clinically, it manifests itself mainly in the form of ischemic and hemorrhagic events.

Material and methods: Our study included 30 MMA patients. The neuro-cognitive ability was assessed by means of *NIHSS* and the *CERAD* test battery. A possible psychological impairment was determined by means of multiple psychological questionnaires. The cohort was divided into a Moyamoya Syndrome (MMS) and a Moyamoya Disease (MMD) group according to the diagnostic criteria to investigate possible differences and correlations.

Results: In contrast to the Asian region, our results showed that MMA patients from the non-Asian region mainly suffer from ischemic events while hemorrhagic strokes are rare. Pregnancy and birth by caesarean section and vaginally occurred without complications in all mothers in our study. In addition, cognitive deficits as well as relevant depressive symptoms, reduced quality of life and anxiety could be demonstrated in individual MMA patients.

Discussion: The residual neurological impairment after a stroke correlated in part with the cognitive impairment. However, cognitive deficits also occurred sporadically in our patients without cerebral infarction. This ultimately suggests a heterogeneous picture of the development of cognitive impairment in MMA. In the comparison of MMD and MMS patients, they differed only slightly from each other, which illustrates the clinically equivalent severity of the disease and the same need for therapy. In order to further evaluate the course of the disease, a long-term study is necessary, for which our compiled database offers a good starting point.

2 EINLEITUNG

2.1 Einführung

Die Moyamoya Erkrankung (englisch: Moyamoya Disease; MMD) ist eine seltene progrediente zerebrovaskuläre Verschlusskrankheit, die durch bilaterale Stenosen und Okklusionen der distalen Arteria carotis interna (ACI) und der proximalen zerebralen Arterien des Circulus arteriosus Willisii mit Bildung von abnormalen Kollateralnetzen an der Hirnbasis charakterisiert ist (Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis; Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Infractable Diseases, 2012; Suzuki, Takaku, 1969). Die betroffenen anatomischen Strukturen sind in Abbildung 2 als Übersicht dargestellt. Die MMD ist überwiegend im asiatischen Raum bekannt, wobei immer mehr Studien auch von Fällen weltweit berichten.

Das Krankheitsbild wurde erstmals 1957 von Takeuchi K. und Shimizu K. als „Hypogenesis of bilateral internal carotid arteries“ beschrieben (Takeuchi, 1957). Alternativ wurde es auch „Spontaneous occlusion of the circle of Willis“ genannt (Kudo, 1968). Das pathologische Kollateralnetz aus kleinsten Arterien an der Hirnbasis stellt sich in der Neuroangiographie als eine Art Rauchwolke (japanisch: Moyamoya) dar (siehe Abbildung 1) und gab der Erkrankung 1969 dank Suzuki und Takaku ihren heute am meist verwendeten Namen: *Moyamoya Disease* (Suzuki, Takaku, 1969).

Unter dem Oberbegriff Moyamoya-Angiopathie (MMA) wird die beidseitige und einseitige MMD als auch das Moyamoya Syndrom (MMS) (siehe Abschnitt 2.6) zusammengefasst (Kraemer et al., 2019).



Abbildung 1: Digitale Subtraktionsangiographie: typische ACI Stenose mit Moyamoya- Kollateralnetz (Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Reith, Abt. für Neuroradiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar)

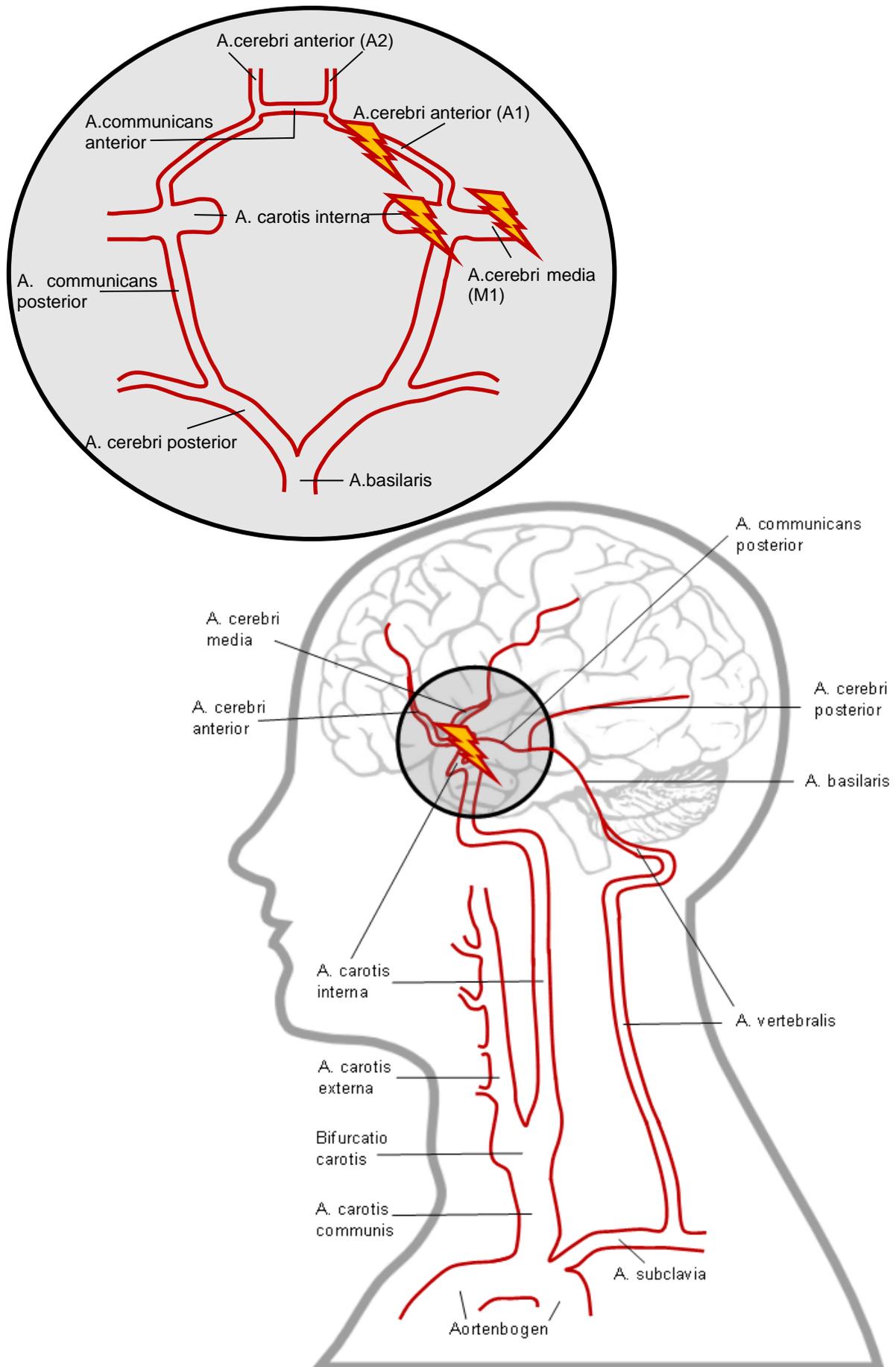


Abbildung 2: Skizzierung der bei MMA betroffenen anatomischen Strukturen (A1= A1-Segment, Pars precommunicalis der A. cerebri anterior, A2= A2-Segment, Pars postcommunicalis der A. cerebri anterior, M1= M1-Segment, Pars sphenoidalis der A. cerebri media)

2.2 Epidemiologie

Die erstmals 1957 in Japan beschriebene MMD ist vor allem im asiatischen Raum bekannt und gilt in Deutschland als sehr seltene Krankheit. Damals wurde vermutet, dass MMD auf die japanische Bevölkerung begrenzt sei (Goto, Yonekawa, 1992). Mittlerweile wurden jedoch weltweit MMA-Fälle bei Patienten ohne asiatische Herkunft beschrieben, was den Anreiz gab, auch in Nordamerika und Europa vermehrt Forschung über MMA zu betreiben.

Im Jahre 1994 wurde in Japan in einer nationalen Datenerhebung eine Prävalenz und Inzidenz von etwa 3,16 und 0,35/100.000 beschrieben (Wakai et al., 1997), während 2008 bereits eine Inzidenz von 0,94/100.000 und einer Prävalenz von 10,5/100.000 in Japan vermerkt wurde (Baba et al., 2008). So zeigte sich zwischen 1994 und 2008 eine fast dreifache Inzidenzzunahme der MMD.

In Korea wurde anhand von >49 Millionen Personendaten des Health Insurance Review and Assessment Service eine Langzeitstudie von 2007-2011 veranlasst.

In diesem Zeitraum stieg die Inzidenz von 1,7 auf 2,3/100.000 und die Prävalenz von 8,2 auf 16,1/100.000. Somit wurde eine jährliche Prävalenzzunahme von 19,1 % vermerkt (Ahn et al., 2014).

Es scheint, dass MMD in Korea im Vergleich zu Japan häufiger auftritt. Es sind jedoch die unterschiedlichen Quellen der entsprechenden Datenerhebungen zu berücksichtigen. Während in Japan lediglich Krankenhausdaten herangezogen wurden, benutzte Ahn 2014 Daten der internationalen Krankenversicherung. Des Weiteren hat die Datenerhebung in Japan von 1994 bis 2008 und in Korea von 2007 bis 2011 stattgefunden. Dies könnte ebenfalls einen Einfluss auf die höher erscheinenden Prävalenzen in Korea haben (Kim, 2016).

Eine Studie in den Staaten Washington und Kalifornien (USA) bezifferte im Zeitraum von 1987 bis 1998 eine Inzidenz von 0,086 pro 100.000 Personen. Die Inzidenz in den zwei Staaten der USA war verglichen mit der japanischen Inzidenz bedeutend geringer, wobei die Inzidenzrate der jeweiligen amerikanischen Ethnie deutliche Unterschiede zeigte. So wurde im Vergleich zu amerikanischen Kaukasiern (Inzidenzrate von 1) bei Hispanoamerikanern die niedrigste Inzidenzrate von 0,5 verzeichnet, gefolgt von Afroamerikanern von 2,2 und Amerikanern asiatischer Herkunft von 4,6 (Uchino et al., 2005). In einer aktuelleren nationalen Datenerhebung

der USA scheint MMA in den unterschiedlichen Ethnie gemäß der ethnischen Bevölkerungsverteilung in den USA aufzutreten (Kim, 2016). In dieser Studie wurde gezeigt, dass im Zeitraum zwischen 2005 und 2008 insgesamt 7.473 MMA-Erkrankte in den USA hospitalisiert wurden. Von diesen Patienten waren 48,7 % Kaukasier, 24,7 % Afroamerikaner, 10,5 % Hispanoamerikaner und 15,9 % Amerikaner anderer Herkunft (Kainth et al., 2013).

Anhand der Studien ist eine deutliche Inzidenzzunahme im östlichen Asien als auch in den USA zu beziffern. Dies kann einerseits die wirkliche Steigerung der Inzidenz zeigen, andererseits kann sie auch durch die verbesserte Diagnostik und vermehrte Untersuchung erklärt werden und eine zunehmende Diagnosehäufigkeit anzeigen (Kainth et al., 2013; Kim, 2016).

Trotz der weltweiten Bemühungen MMA-Daten zu erheben, gibt es deutlich weniger Studien über MMD in Europa und keine Metaanalysen. Der erste MMA-Fall in Europa wurde ca. zehn Jahre nach Japans Erstdiagnostik Ende der sechziger Jahre beschrieben. 1974 folgte die erste Datensammlung von 40 europäischen MMA-Fällen bis 1970 (Yonekawa et al., 1997). Anhand einer Analyse von 168 europäischen Moyamoya-Patienten wurde die Inzidenz in Europa auf ein Zehntel der japanischen Inzidenz für Moyamoya geschätzt (Yonekawa et al., 1997). Das Auftreten von MMA in Europa ist vermutlich grösser, es gibt allerdings aktuell nur einzelne kleine MMA-Studien im europäischen Raum (Bersano et al., 2019; Birkeland, Lauritsen, 2018; Brandicourt et al., 2019; Khan et al., 2003; Kraemer et al., 2019; Saarela et al., 2017) die nicht direkt auf eine valide Inzidenzrate schließen lassen.

Das weibliche Geschlecht scheint im Durchschnitt etwa doppelt so häufig betroffen zu sein als das männliche (Kim, 2016). Die Inzidenz von MMD zeigt sich in zwei Alterspeaks. Ein Altersgipfel wird im mittleren Kindesalter und ein weiterer im mittleren Erwachsenenalter beschrieben (Fukui et al., 2000). Familiäre MMD-Fälle werden vor allem im asiatischen Raum beobachtet (Baba et al., 2008).

2.3 Pathogenese

Histopathologische Analysen der betroffenen verengten Gefäßsegmente zeigten, dass es sich nicht um atherosklerotisch oder inflammatorisch bedingte Verschlüsse handelt, sondern vielmehr um eine fibrozelluläre Hyperplasie der Tunica intima (Achrol et al., 2009) mit gleichzeitiger Verminderung des Lumens und des äußeren Gefäßdurchmessers (Bang et al., 2016). Auch Magnetresonanztomographie (MRT) Studien zeigten kleine konzentrisch okklusive Läsionen ohne eine Zunahme des äußeren Gefäßdurchmessers bei MMD-Patienten, die bei intrakraniellen atherosklerotisch bedingten Stenosen nicht auf diese Weise darstellbar sind (Kaku et al., 2012; Kim et al., 2013).

Es wurden gehäuft proliferierende glatte Muskelzellen (smooth muscle cells; SMC) in der verdickten Tunica intima gefunden (Fukui et al., 2000; Kang et al., 2014). Die mit einer ACTA2-Mutation assoziierten Proliferation der intima-SMC wird als Schlüsselfunktion der familiär assoziierten MMD Pathogenese vermutet (Bang et al., 2016; Guo et al., 2009). Woher die intimal gelegenen SMC stammen ist unklar. Es wird diskutiert, dass sie aus der Tunica media migrieren (Masuda et al., 1993) oder sich aus Progenitorzellen innerhalb der Tunica intima als neointima-SMC differenzieren (Achrol et al., 2009). Die beschriebenen Gefäßwandveränderungen führen zu starken Verengungen und Thrombosen, die die Bildung von Kollateralen nach sich ziehen könnten (Bersano et al., 2016).

Die MMD-Kollateralgefäße bilden sich aus dilatierten Perforansarterien, die histologisch ebenfalls Gefäßabnormitäten aufweisen (Bang et al., 2016). Sie sind gekennzeichnet durch Fibrineinlagerungen, einer fragmentierten Lamina elastica, einer verdünnten Tunica media sowie Mikroaneurysmen (Kuroda, Houkin, 2008). Die beschriebenen Strukturveränderungen führen zu einem erhöhten Rupturrisiko der fragilen Kollateralgefäße und könnten die intrazerebralen Hämorrhagien, die im Rahmen von MMD auftreten, erklären (Bersano et al., 2016; Scott, Smith, 2009). Des Weiteren zieht man auch in Betracht, dass intrakranielle Aneurysmen, die durch die veränderte Blutzirkulation und die veränderten Gefäßbelastungen bei Moyamoya-Patienten entstehen, eine Gefahr für Blutungen darstellen (Kim et al., 2018). Zusätzlich wurden kollabierte Gefäßlumen und daraus resultierende intraluminale Thromben in den Moyamoya-Gefäßen beschrieben (Kuroda, Houkin, 2008). Dies sind keine spezifischen Zeichen oder Ursache der MMD sondern werden eher als Folge der Moyamoya-Pathophysiologie gesehen (Bersano et al., 2016).

Die histopathologischen Befunde können demzufolge mit dem Vorkommen von hämorrhagischen und zugleich ischämischen Schlaganfällen in MMD-Patienten assoziiert werden (Kuroda, Houkin, 2008; Scott, Smith, 2009). Die Komplexität der MMD-Pathogenese liegt in der unklaren Neovaskularisierung sowie in den stenosierten Gefäßsegmenten, die gleichzeitig eine Intima-Proliferation als auch eine Verringerung des Gefäßaußendurchmessers zeigen (Bang et al., 2016).

2.4 Ätiologie

Die genaue Ursache der MMD ist trotz vieler Forschungen bis heute unklar. Studienergebnisse bezüglich des Versuchs der MMD-Ursachenerklärung lassen sich in genetische, entzündliche, autoimmune und exogene Ätiologie-Modelle einteilen.

Ein familiäres Auftreten und die Assoziation mit hereditären Erkrankungen wie Neurofibromatose 1, Sichelzellanämie oder Down Syndrom legen die Vermutung nahe, dass genetische Faktoren einen Einfluss auf das Krankheitsgeschehen haben (Bang et al., 2016). Da eine Koinzidenz von MMD und Neurofibromatose 1 beschrieben wurde, untersuchte Yamauchi et al. das Chromosom 17, in dem auch die Gensequenzvariante der Neurofibromatose liegt, und lokalisierte so das Gen für die in Asien vorkommende familiäre MMD in der Region 17q25 (Yamauchi et al., 2000). Innerhalb dieses Genlocus wird eine Variante des Ring Finger 213 Gens (RNF213) als am stärksten mit MMD assoziierte Gensequenz beschrieben (Kamada et al., 2011; Liu et al., 2011). Die R48010K Variante des RNF213 wurde in einer japanischen Studie bei 95 % der Patienten mit familiärer MMD, bei 80 % mit sporadischer MMD und in 1,8 % der Kontrollgruppe nachgewiesen (Kamada et al., 2011). Kaukasier und Südasiaten zeigten diese Variante des RNF213 Gens nicht (Bang et al., 2016).

In Frankreich wurde jedoch eine weitere non-p.R4810K RNF213 Variante in Kaukasier, die an MMD leiden, festgestellt (Guey et al., 2017). Mit diesem Ergebnis wurde eine Korrelation mit dem RNF213 und MMD-Patienten kaukasischer Herkunft bewiesen. Die Studie zeigte allerdings, dass nur 25 % der 68 MMD-Patienten eine RNF213 Variante trugen und stellt den Gewinn eines möglichen Screenings auf RNF213 Varianten bei MMD-Patienten somit in Frage (Guey et al., 2017).

Die genaue Funktion des RNF213 im Zusammenhang mit der MMD-Pathogenese ist noch unklar (Bang et al., 2016; Bersano et al., 2016). In anderen Studien wurden RNF213 Varianten zusätzlich mit anderen vaskulären Erkrankungen wie Hypertonie

(Koizumi et al., 2013), intrakraniellen Aneurysmen (Zhou et al., 2016) und fibromuskulären Dysplasien (Kiando et al., 2015) assoziiert.

Eine MicroRNA-Analyse des Serums von MMD-Patienten zeigte einen Anstieg von Micro-RNAs, die ebenfalls im engen Zusammenhang mit RNF213 stehen und somit auch als Teil der Pathogenese von MMD vermutet werden (Dai et al., 2014). Neben den genetischen Varianten, wurden weitere zirkulierende Faktoren wie z.B; endotheliale Progenitorzellen (EPCs), Matrix-Metalloproteinasen (MMP), Zytokine und Caveolin in Verbindung mit der MMD-Pathogenese beschrieben (Bang et al., 2016; Kang et al., 2010). Sie stellen Teile möglicher Signalkaskaden dar, welche bis heute allerdings noch nicht gänzlich aufgedeckt sind.

Die Rolle des Immunsystems in der MMD wird kontrovers diskutiert; so könnten immunologische Reaktionen als Ursache oder Epiphänomen interpretiert werden (Cho, Tominaga, 2010). Trotz der geringen Anzahl von inflammatorischen Zellen in MMD-Läsionen, gibt es eine Vielzahl von Studien bezüglich der Cytokine und Wachstumsfaktoren, die einen Einfluss auf die Proliferation und Angiogenese zeigen. Studien berichteten über proinflammatorische Zytokine, welche die Transkription von RNF213 aktivieren, das selbst Teil einer weiteren Signalkaskade sei, die zu einer Angiogenese führe (Mikami et al., 2019; Ohkubo et al., 2015). Diese Daten lassen annehmen, dass obwohl MMD von sich aus keine inflammatorische Erkrankung ist, eine Entzündung eine zentrale Rolle spielt (Bang et al., 2016).

Einige Moyamoya-Patienten weisen ebenfalls eine Autoimmunerkrankung wie Hashimoto Thyreoiditis etc. auf. Diese Patienten haben laut Definition ein MMS (siehe Abschnitt 2.6). Die Assoziation mit Autoimmunerkrankungen könnte jedoch auch die Hypothese unterstützen, dass MMD einem autoimmunen Pathomechanismus zugrunde liegt (Bower et al., 2013). Eine Studie aus Korea zeigte vermehrt Schilddrüsen-Autoantikörper bei MMD-Patienten (Kim et al., 2010a), eine andere Studie aus San Francisco berichtete sogar über den Fund von Moyamoya-spezifischen Antikörpern (Sigdel et al., 2013).

Der sogenannte Double Hit Mechanismus beschrieb bereits 2012 eine genetische Prädisposition plus Trigger wie z. B. Infektionen, autoimmunen Reaktionen, hämodynamischer Scherstress etc. als Ursache für MMD (Houkin et al., 2012). Die aktuelle Literatur bestätigt, dass MMD am wahrscheinlichsten durch eine multifaktorielle Ursache entsteht (Bersano et al., 2016; Kronenburg et al., 2014; Mikami et al., 2019) (siehe Abbildung 3).

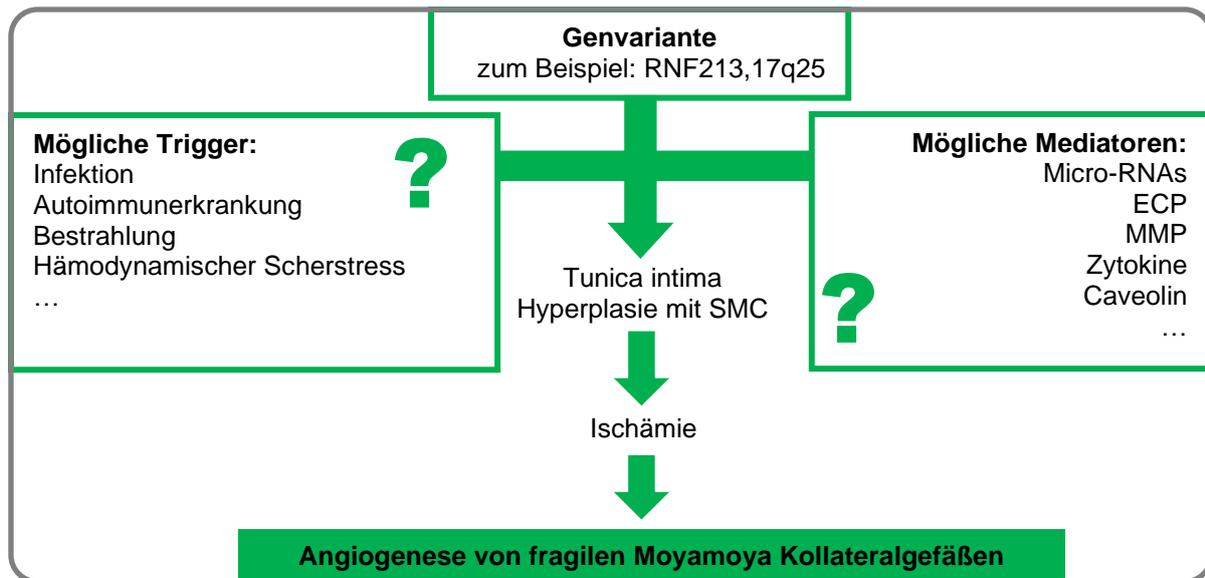


Abbildung 3: Schema der möglichen multifaktoriellen Ursache von MMA (Houkin et al., 2012; Mikami et al., 2019)*modifiziert

2.5 Symptome

Meistens werden MMA-Patienten durch intrazerebrale Ischämien oder Hämorrhagien auffällig, wobei sich ischämische Ereignisse meist in Form von transitorischen ischämischen Attacken (TIA) oder Schlaganfällen mit den entsprechenden motorischen, visuellen, sensorischen und/oder sprachlichen Einschränkungen präsentieren (Scott, Smith, 2009). Der hämorrhagische Infarkt zeigt sich klinisch ebenfalls je nach Lokalisation und Ausprägung (Kim, 2016).

In Bezug auf das klinische Bild und den Verlauf der Erkrankung werden eine juvenile (Erstmanifestationsalter <18 Jahre) und eine adulte Form (Erstmanifestationsalter >30 Jahre) unterschieden (Horn et al., 2001), wobei Kinder in Asien meist ischämische und Erwachsene häufiger hämorrhagische Infarkte erleiden (Scott, Smith, 2009). In Kaukasiern ist das Auftreten von MMA-assoziierten Hirnblutungen selten, während ischämische Infarkte sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen auftreten (Kim, 2016; Kraemer et al., 2019).

Epileptische Anfälle, unwillkürliche Bewegungen, Synkopen, kognitive Beeinträchtigungen bis hin zu Entwicklungsstörungen sind häufige Komplikationen der juvenilen MMA (Kim, 2016; Kim et al., 2010b; Kuroda, Houkin, 2008; Mikami et al., 2015), doch auch bei der adulten Form sind intellektuelle und neuropsychologische Funktionseinschränkungen beschrieben (Karzmark et al., 2008; Takagi, Miyamoto, 2015). Cephalgien sind als ein häufiges Nebensymptom der MMA hervorzuheben (Kraemer et al., 2017).

2.6 Moyamoya Syndrom und die assoziierten Erkrankungen

Abzugrenzen von der MMD ist das Moyamoya Syndrom (MMS) oder auch als Quasi-Moyamoya-Erkrankung bezeichnete Krankheitsbild. Die offiziellen Leitlinien aus Asien und Frankreich beschreiben MMS als eine MMD, die eine andere Erkrankung als Ursache hat (Herve et al., 2018; Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis; Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Infractable Diseases, 2012). Studien und „Case-Reports“ beschreiben eine Vielzahl von systemischen und genetischen Erkrankungen in Assoziation mit MMS (siehe Tabelle 1). MMS stellt insgesamt eine sehr heterogene Gruppe hinsichtlich der klinischen Präsentation und der Vererbungsmuster dar (Guey et al., 2015). Sie lassen sich nur schwer in einem gemeinsamen Faktor bündeln, welcher den pathophysiologischen Zusammenhang zum MMS plausibel erklären könnte (Cho, Tominaga, 2010).

Kongenital:	Autoimmunologisch:	Hämatologisch:
<ul style="list-style-type: none"> - Down-Syndrom - Turner-Syndrom - PHACE Syndrom - Neurofibromatose Typ 1 - Tuberöse Sklerose - Marfan-Syndrome - Coarctation der Aoarta - Fibromuskuläre Dysplasie - Osteogenesis imperfecta - M. Hirschsprung - Wilms Tumor - Polyzystische Niere - Prader-Willi-Syndrome - Apert-Syndrome - Allagille-Syndrome - William-Syndrome - Noonan-Syndrome 	<ul style="list-style-type: none"> - Systemischer Lupus erythematodes - Anti-Phospholipid-Antikörper--Syndrom - Thrombotische-thrombopenische Purpura - Polyarteriitis Nodosa - Sjögren Syndrom - Hyperthyreose 	<ul style="list-style-type: none"> - Anaplastische Anämie - Fanconi Anämie - Sichelzellanämie - Thalassämie - Sphärozytose - Protein-C-Mangel - Protein-S-Mangel - Plasminogen Mangel
	Vaskulär:	Metabolisch:
	<ul style="list-style-type: none"> - Cerebrale Aneurysmen - Arteriovenöse Malformationen - Venous angioma - Cavernous angioma - Atherosklerose - Renale Hypertonie 	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperlipoproteinämie Typ 2a - Glycogespeicherkrankheit Typ 1 (Morbus von Gierke) - Lipohyalinosis - NADH-CoQ Reduktase Aktivität - Pyruvatkinase Mangel - Homocystinurie - Primäre Hyperoxalurie Typ 1
Neoplastisch:	Andere:	Infektiös:
<ul style="list-style-type: none"> - Hirntumor 	<ul style="list-style-type: none"> - Kraniale Bestrahlung - Hirntrauma - Drogenabusus (Kokain) - Orale Kontrazeptiva 	<ul style="list-style-type: none"> - Leptospirose - Tuberkulose - Meningitis

Tabelle 1: Übersicht von MMS assoziierten Begleiterkrankungen (Cho, Tominaga, 2010; Guey et al., 2015)*modifiziert

2.7 Diagnostik und Klassifikation

Aufgrund der unspezifischen Symptome und dem variablen klinischen Erscheinungsbild, liegt der Schwerpunkt der Diagnostik von MMA auf bildgebenden Verfahren.

Da bei MMA-Patienten mit TIA-Symptomatik die Computertomografie auch unauffällig sein kann (Scott, Smith, 2009), lassen sich anhand der Computertomografie zwar Differenzialdiagnosen wie z.B. Tumore oder Traumata ausschließen, für die MMA-Diagnostik stellt es aber lediglich indirekte Hinweise dar.

Angiographische Darstellungen hingegen nehmen eine große Rolle in der MMA-Diagnostik ein und wurden von einigen Experten als Goldstandard bezeichnet (Bacigaluppi et al., 2009). Bereits 1969 veröffentlichte Suzuki eine angiographische Einteilung der MMD-Progression basierend auf der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA), die sich durch detaillierte Darstellung der zerebralen Gefäßversorgung und ihrer Dynamik auszeichnet (Suzuki, Kodama, 1983). Die sechs Stadien der Suzuki-Klassifikation sind in Abbildung 4 erläutert. Der praktische Nutzen dieser Klassifikation wird kontrovers diskutiert (Kim, 2016).

Als Alternative zur invasiven DSA kann auch eine nichtinvasive MRT bzw. eine Magnetresonanz Angiographie für die Diagnostik einer MMA genutzt werden (Fukui et al., 2000). Eine Studie von Yamada beschreibt eine Sensitivität von 92 % und eine Spezifität von 100 % für die MMA-Diagnose bei der Verwendung von MRA und MRT zusammen (Yamada et al., 1995).

Die transkranielle Duplexsonographie (TCD) ist vor allem in Verlaufsuntersuchungen von MMA-Patienten von großem Nutzen ist. Aufgrund der Noninvasivität und der dynamischen Gefäßdarstellung bietet eine TCD die Möglichkeit intraarterielle Flussgeschwindigkeiten und Stenosegrade zu beurteilen sowie die zerebrale Reservekapazität zu bestimmen. Studien zeigten, dass eine TCD vor allem für die klinische Schweregradbestimmung im MMD-Verlauf und nach Bypass-Operationen hilfreich ist (Kraemer et al., 2012b; Lee et al., 2004; Takase et al., 1997).

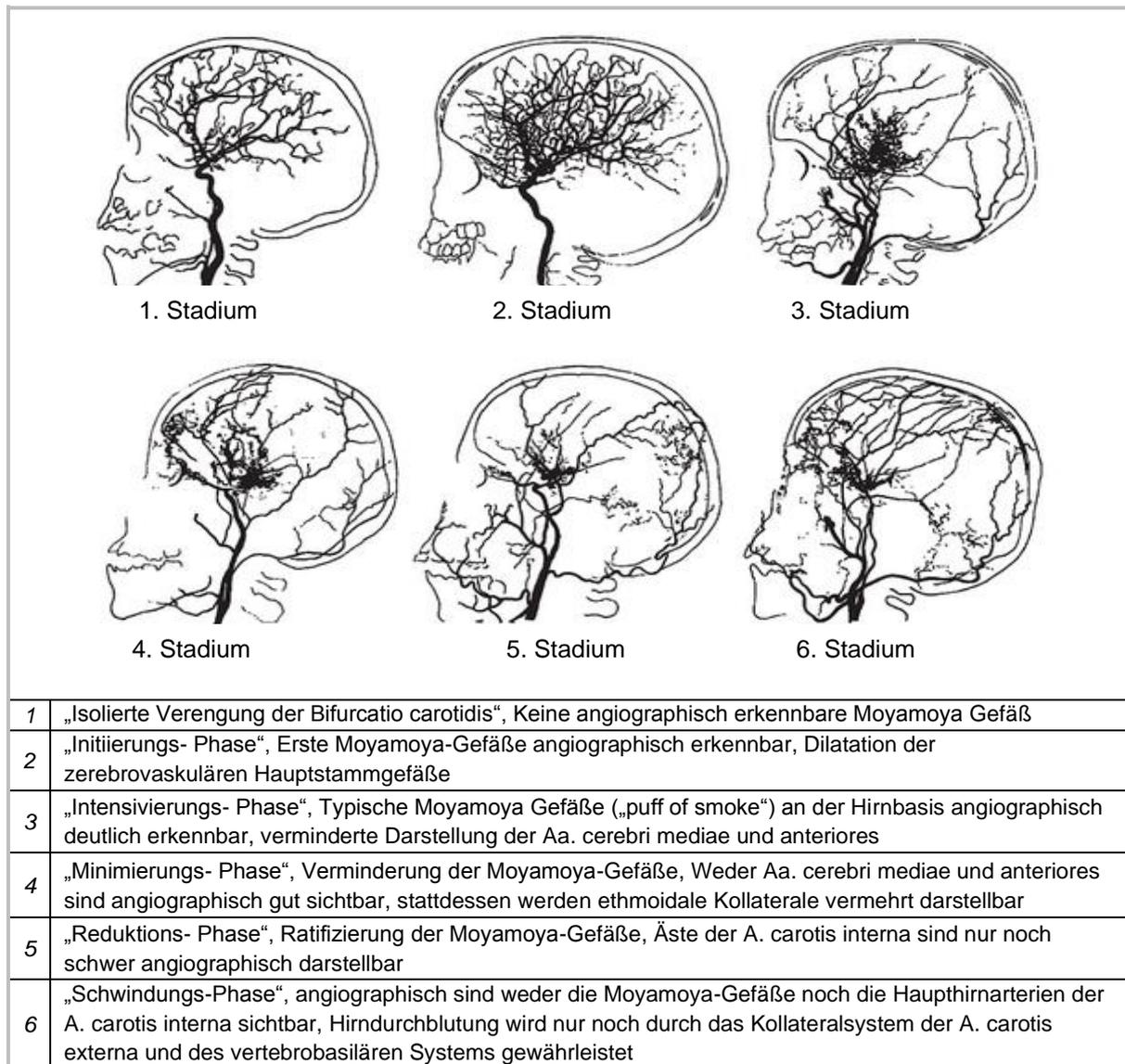


Abbildung 4: Stadienbeschreibung der Suzuki-Klassifikation bei MMD (Reprinted with permission, Stroke.1983;14:104-109 ©1983 American Heart Association, Inc.)

Die bilaterale Darstellung einer Stenose/Okklusion der terminalen ACI und/oder der A. cerebri media (ACM)/ A. cerebri anterior (ACA), sowie bilateral sichtbare MMD-Kollateralgefäße nahe der Verengung in der Angiographie oder im MRT sind Bestandteile der im Jahr 2012 in Japan festgelegten Diagnosekriterien.

Ein weiteres wichtiges Kriterium bestimmt, dass andere Krankheiten, die ein Moyamoya-Klinikbild verursachen könnten, ausgeschlossen werden müssen, um eine MMD zu diagnostizieren, andernfalls wird es als MMS definiert (Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis; Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Infractable Diseases, 2012). Liegt trotz unbekannter Moyamoya-Ursache eine Unilateralität vor, spricht man bei adulten Patienten von einer unilateralen MMD und bei Kindern von

einer definitiven MMD, da diese sich im Verlauf häufig zu bilateralen Läsionen entwickeln (Hayashi et al., 2014).

MMA gilt als zusammenfassender Oberbegriff von MMD und MMS (siehe Seite 2). Anhand des folgenden Schemas lässt sich die Moyamoya-Diagnostik vereinfacht zusammenfassen:

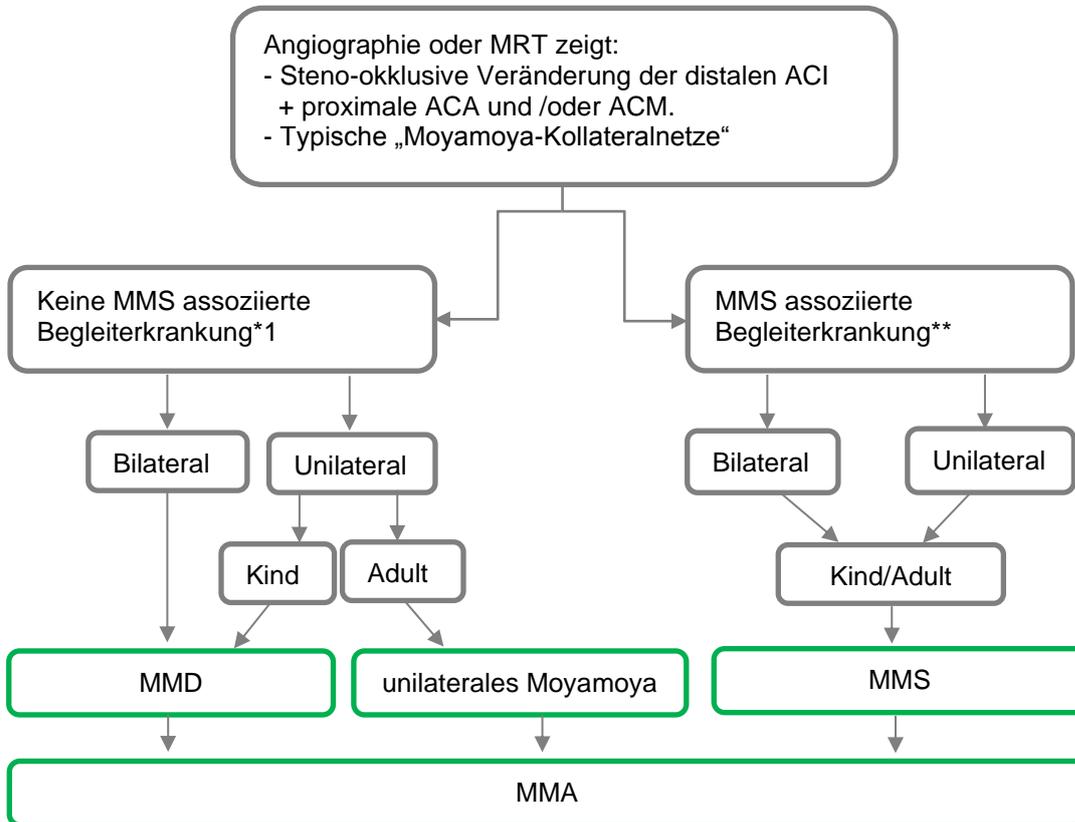


Abbildung 5: vereinfachter Algorithmus der Moyamoya Diagnostik (**siehe Abschnitt 2.6)(Cho, Tominaga, 2010)*modifiziert

Um den Schweregrad der MMD, bzw. die klinische Symptomatik und das postoperative Risiko einschätzen zu können, wurde 2011 das Berlin-Grading-System entwickelt (Czabanka et al., 2011). Das MMD-Grading verbindet drei Parameter: digitale Subtraktionsangiographie, MRT und zerebrale Reservekapazität (Czabanka et al., 2011) (siehe Tabelle 2). Studien in Japan und den USA zeigten die Effektivität des Gratings, den klinischen Schweregrad sowie die postoperative neurologische Morbidität bei adulten MMD-Patienten abzuschätzen (Kashiwazaki et al., 2017; Teo et al., 2019).

Variable	Beschreibung	Punkte
DSA	Steno-okklusive Läsionen + Moyamoya-Gefäße	1
	Steno-okklusive Läsionen + Moyamoya-Gefäße + intrakranielle Anastomosen	2
	Steno-okklusive Läsionen + extraintrakranielle Anastomosen	3
MRT	Kein Hinweis auf Ischämie/Blutung/Atrophie	1
	Zeichen für Ischämie/Blutung/Atrophie	0
CVRC	Kein Steal-Phänomen (>5 %)	0
	Steal-Phänomen (<5 %)	2
MMD-Grad 1: milde Form 1-2 Punkte		MMD-Grad 2: moderate Form 3-4 Punkte
		MMD-Grad 3: schwere Form 5-6 Punkte

Tabelle 2: Beschreibung des Berlin-Grading-Systems (MMD-Grad wird pro Hemisphäre gemessen) (Czabanka et al., 2011; Kashiwazaki et al., 2017)

2.8 Therapie

Zwar gibt es symptomatische Behandlungsmöglichkeiten, aber aktuell keine spezifische Behandlung, um die Progression von MMA zu verhindern (Bang et al., 2016). Um das Risiko eines zukünftigen ischämischen oder hämorrhagischen Insults zu senken, steht die Verbesserung der Hirndurchblutung im Fokus der aktuellen Therapieempfehlung. (Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis; Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Intractable Diseases, 2012).

Vor allem in nicht-asiatischen Ländern werden zur Prävention von Schlaganfällen bei asymptomatischen oder hämodynamisch stabilen MMA-Patienten Thrombozytenaggregationshemmer (wie z.B. Acetylsalicylsäure) von Experten als Dauertherapie empfohlen und unter regelmäßigen Kontrollterminen eingesetzt (Kim et al., 2016a; Kraemer et al., 2012a). Eine große Follow-up-Studie über zehn Jahre in Asien zeigte allerdings keinen großen Unterschied im Outcome der Schlaganfallprävention zwischen Patienten mit und ohne medikamentöser Therapie (Yamada et al., 2016). Dies könnte darin begründet sein, dass es sich in der Pathogenese des MMD-ischämischen Insults meist nicht um einen embolischen Infarkt, sondern vielmehr um einen hämodynamisch bedingten Infarkt handelt (Kim et al., 2016a). Andererseits zeigte eine indische Studie eine verringerte Schlaganfallrate unter konservativer MMA-Behandlung und befürwortet weitere Langzeitstudien bezüglich einer medikamentösen Therapie (Sundaram et al., 2014). Zu bedenken ist, dass eine Therapie mit

Thrombozytenaggregationshemmern bei MMA vom hämorrhagischen Typ das Risiko für eine erneute intrakranielle Blutung steigert (Wenz et al., 2017).

Bei persistierten Symptomen aufgrund von zerebralen Ischämien, verminderter regionaler Durchblutung und/oder einer verminderten zerebralen Reservekapazität bei MMA-Patienten gilt eine chirurgische Revaskularisierung als indiziert (Fukui et al., 1997). MMD im Kindesalter zeigt sich häufig progressiver als im Erwachsenenalter, daher ist bei Kindern mit MMD eine schnelle Diagnose und meistens eine Operation indiziert, um schweren irreversiblen Hirnschäden vorzubeugen (Kim et al., 2016a). Auch bei asymptomatischen MMA-Patienten zeigt sich ein signifikant erhöhtes Risiko für Schlaganfälle (Kuroda et al., 2007); so müssen in diesen Fällen die Therapieoptionen abgewägt und mit dem Patienten besprochen werden (Kim et al., 2016a). Während die Wirksamkeit der Revaskularisierung für MMA vom ischämischen Typ allgemein akzeptiert wurde, bleiben chirurgische Indikationen für MMA vom hämorrhagischen Typ noch umstritten (Kim et al., 2016a). Einige Studien zeigten gute Ergebnisse in der operativen Therapie bei hämorrhagischen MMA (Lee et al., 2018; Liu et al., 2013). Eine genaue Guideline für hämorrhagische MMA gibt es bisher noch nicht.

Die operativen Behandlungsmöglichkeiten können in direkte und indirekte Verfahren eingeteilt werden. In direkten Revaskularisierungen erfolgt an der Stenosestelle eine Ballondilatation, eine Stenteinlage oder ein direkter extrakranial-intrakranialer-Bypass. Für diesen Bypass wird meist die A. temporalis superficialis mit der A.cerebri media anastomosiert (Baaj et al., 2009; Herve et al., 2018). Die Gefäßdurchmesser der A. temporalis superficialis und der kortikalen Arterien sind wichtige Faktoren, um die Möglichkeit eines direkten Bypasses zu bestimmen (Kim et al., 2016a).

Sind die Gefäße zu filigran, besteht ebenfalls die Möglichkeit eines indirekten Verfahrens (Baaj et al., 2009). Die indirekte Revaskularisierung verbindet gut vaskularisiertes Gewebe indirekt mit dem Gehirn und fördert so idealerweise die Arterienneubildung im hypoperfundierten Bereich (Baaj et al., 2009). In der Enzephalomyosynangiose wird beispielsweise ein Teil des gut durchbluteten Musculus temporalis direkt über dem zerebralen Kortex platziert, um eine Wiederdurchblutung zu begünstigen (Baaj et al., 2009). Vor allem bei Kindern wird eine indirekte Revaskularisierung bevorzugt (Fukui et al., 2000). Einige Zentren

werben aktuell für eine Kombination von direkten und indirekten Verfahren, um eine optimale Revaskularisierung zu gewährleisten (Scott, Smith, 2009).

2.9 Krankheitsverlauf

Der natürliche Krankheitsverlauf von MMA kann sehr variabel sein (Scott, Smith, 2009). So kann die Progression sehr langsam und milde oder aber fulminant mit schweren neurologischen Defiziten fortschreiten und bis zum Tod führen (Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis; Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Infractable Diseases, 2012; Scott et al., 2004).

2.10 Moyamoya Erkrankung im asiatischen vs. nicht-asiatischen Raum

Große Kohortenstudien zeigen, dass MMA ungeklärter Weise bis heute vor allem in östlichen Ländern Asiens, wie Korea und Japan gehäuft auftritt (Kim, 2016). Im nicht-asiatischen Raum hingegen, gilt MMA als seltene Erkrankung.

MMA tritt im Kindes- und im Erwachsenenalter auf, wobei bei Kaukasiern ein etwas späterer und häufigerer Krankheitsbeginn im erwachsenen Peak beschrieben wird als bei Asiaten (Acker et al., 2015; Kim, 2016; Kraemer et al., 2019).

Im asiatischem Raum wird abhängig vom Alter eine unterschiedliche Klinik beschrieben: Während die meisten Kinder vor allem unter TIA's bis hin zu ischämischen Hirninfarkten leiden, entwickeln erwachsene MMD-Patienten häufiger intrakranielle Blutungen, ischämische Ereignisse oder beides (Fukui et al., 2000).

Das klinische Bild der Patienten im nicht-asiatischem Raum ist seltener vom hämorrhagischen, sondern sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen eher vom ischämischem Typ geprägt (Hallemeier et al., 2006; Kainth et al., 2013; Kraemer et al., 2008). Des Weiteren scheint der prozentuale MMS-Anteil von allen MMA-Erkrankten in Europa höher zu sein als in Asien (Cho, Tominaga, 2010).

In Japan wird eine familiäre Häufung von 12-15 % der MMD-Fälle beschrieben (Baba et al., 2008; Kuriyama et al., 2008), während sie in Studien aus Nordamerika und Europa mit etwa 2-5 % seltener auftritt (Gaillard et al., 2017; Kainth et al., 2013; Kraemer et al., 2019).

2.11 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel dieser Dissertation ist eine systematische Erfassung von Patientendaten mit MMA, die in der Abteilung für Neurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes untersucht wurden. Der Schwerpunkt liegt auf der Erstellung einer Datenbank mit epidemiologischen und klinischen Daten sowie Daten des Krankheitsverlaufes. Auf dieser Basis sollen Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Erkrankung bei europäischen Patienten im Vergleich zu dem in der Literatur beschriebenen Krankheitsbild bei asiatischen Patienten herausgearbeitet werden. Die Kohorte wurde des Weiteren in eine MMD- und MMS-Gruppe unterteilt, um Berührungspunkte und Differenzen darzustellen.

Ferner sollen Daten zu neuropsychologischen Defiziten, depressiven Störungen und Daten zur Lebensqualität ergänzt werden, die in der oben dargestellten Literatur bislang kaum berücksichtigt wurden.

Zukünftig soll die Datenbank als Ausgangspunkt für langfristige Kohortenanalysen dienen.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Patientenkollektiv

Die klinische Single-Center-Studie wurde in der Abteilung für Neurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt. Die Daten, auf die Bezug genommen wird, wurden im Zeitraum vom 22.02.2017 bis 01.06.2018 erhoben, sowie zusätzlich aus den Krankenakten der Patienten entnommen.

Insgesamt wurden 30 Patienten untersucht, die unter einer MMD bzw. unter einem MMS leiden.

Einschlusskriterien für die Studie:

- A) Diagnose eines MMD oder MMS, die in der Universitätsklinik des Saarlandes für Neurologie oder Neurochirurgie gestellt oder überprüft wurde.
- B) Mittels digitaler Subtraktionsangiographie oder Gadolinium-gestützter Kernspintomographie-Angiographie diagnostizierte Stenose oder Verschluss der distalen intrakraniellen Carotisabschnitte uni- oder bilateral und / oder
- C) Stenose der proximalen M1/A1- Segmente uni- oder bilateral
- D) Angiographisch Nachweis typischer Moyamoya-Kollateralen (relatives Einschlusskriterium)
- E) Vorlegen der schriftlichen Einverständniserklärung der Studienteilnehmer, und im Falle der Minderjährigkeit der Erziehungsberechtigten.

Obwohl das Vorhandensein von typischen Moyamoya-Kollateralartieren als Diagnosekriterium gilt, wurden auch Patienten in den Suzuki-Stadien I und VI aufgenommen (kein MoyaMoya-Netz sichtbar), wenn die übrigen Gefäßveränderungen suggestibel für eine MMA waren.

Ausschlusskriterien für die Studie:

- A) Extrakranielle arteriosklerotische Stenose oder Verschluss der ACI loco typico, die der Diagnosestellung eines MMS vorangegangen ist. Das bedeutet, dass keine Patienten eingeschlossen wurden, bei denen es im Rahmen einer schwer ausgeprägten extrakraniell manifesten

Arteriosklerose auch zu begleitenden intrakraniellen Stenosen gekommen war.

- B) Ergänzend zu Ausschlusskriterium A konnten Patienten eingeschlossen werden, wenn sie mit einer Moyamoya-typischen Stenose im intrakraniellen Bereich (ACI, M1 oder A1) auffällig wurden, jedoch anhand des Risikofaktorenprofils eine arteriosklerotische Ursache vermuten ließen. Dies entspricht den in der Einleitung dargestellten Kriterien für ein MMS bei Arteriosklerose.

3.2 Datenerhebung

Um ein umfassendes Bild epidemiologischer und klinischer sowie neuropsychologischer Daten zu erlangen, wurden mehrere Methoden verwendet. Einer ausführlichen Anamnese folgte die Erhebung weiterer Parameter mittels Beantwortung von Fragebögen. Ferner wurde der Patient ausführlich neurologisch untersucht. Im Anschluss folgte eine Reihe von Tests, mit denen einerseits die kognitive Fähigkeit des Patienten, als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität und eine gegebenenfalls vorhandene depressive Symptomatik überprüft wurde. Abbildung 6 zeigt alle angewendeten Methoden.

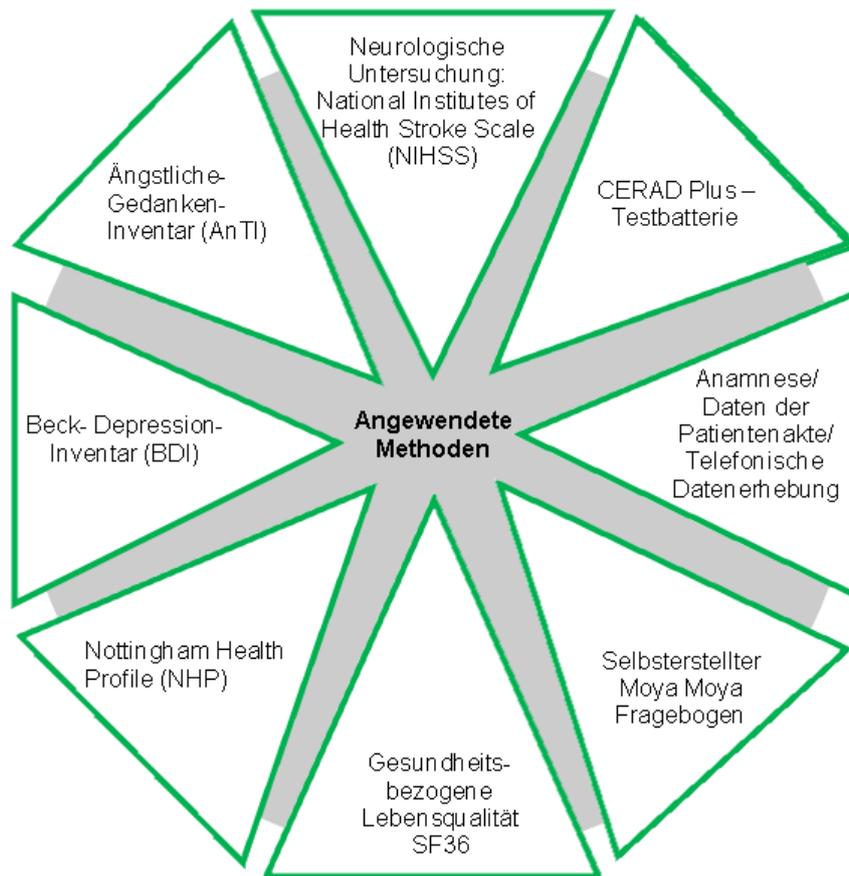


Abbildung 6: Überblick der angewendeten Methoden

3.2.1 Anamnestische Daten

In einem ausführlichen Anamnesegespräch wurden zunächst epidemiologische Daten festgehalten: Geschlecht, Alter bei Untersuchung, Alter bei Diagnosestellung, Alter bei ersten Symptomen, die im Verlauf der Erkrankung zugeordnet werden konnten, Berufstätigkeit, Beruf, Schulbildung, Bewältigung der Aufgaben im Haushalt, Familienstand. Hierzu gehörten weiter das Vorhandensein vaskulärer Risikofaktoren (Nikotin, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen).

Im Hinblick auf die klinische Präsentation wurde nach der Natur des Indexereignisses, das zur Diagnose geführt hat (transitorisch ischämische Attacke, ischämischer Schlaganfall, intrakranielle Blutung, Epilepsie) gefragt, nach der Häufigkeit, mit der es zu Symptomen oder weiteren Ereignissen im Verlauf gekommen war, sowie nach dem Vorkommen von Kopfschmerzen. Patientinnen wurden des Weiteren bezüglich der Krankheitssymptomatik während der Menstruation, Schwangerschaft und Geburt befragt.

3.2.2 Selbsterstellter Moyamoya Fragebogen

Das Anamnesegespräch wurde um einen speziellen Anamnesebogen (siehe Anhang 7.5) ergänzt, in dem die Patienten noch einmal detailliert Angaben zu ihrer Vorgeschichte und zu aktuellen Beschwerden machen konnten:

Aufbau und Inhalte des selbsterstellten Moyamoya-Fragebogens	
Abschnitt	Abschnittsinhalt
Allgemeines	Patientenalter bei Diagnosestellung, Beschreibung des Akutereignisses, Auskunft über sonstige Erkrankungen, Auskunft über Gefäßprobleme, Gerinnungsstörung, Blutungsneigung
Kopfschmerzen	Beschreibung der Frequenz / Qualität / Intensität / Dauer der Kopfschmerzen, Begleitsymptome, Therapie der Kopfschmerzen
Krankheitsverlauf	Anzahl Verlauf der Krankheitsschübe, Bei Frauen: Einfluss der Menarche / Schwangerschaft / Geburtsperiode / Menopause / Postmenopause auf den Krankheitsverlauf
Akute Auslöser	Beschreibung des vermuteten Auslösers eines akuten Krankheitsereignisses
Alltag	Berufstätigkeit, Wohnsituation, Beschreibung der Alltagseinschränkung
Familienanamnese	MM-Erkrankungen / Schlaganfälle / Gehirnblutungen/ starke Kopfschmerzen / Epilepsie / Herzkrankheiten etc. in der Familie
Risikoverhalten	Rauch-, Trinkverhalten; Art / Dauer / Häufigkeit von sportlicher Betätigung
spezielle Therapie	Beschreibung der chirurgischen Revaskularisationstherapie (rechts / links / beidseitig), Beschreibung der postoperativen Krankheitssymptomatik
Abschließend	Freitext für Anmerkungen des Patienten

Tabelle 3: Beschreibung des selbsterstellten Moyamoya- Fragebogens

3.2.3 Neurologische Untersuchung

Um klinisch neurologische Beeinträchtigungen nach einem Schlaganfall oder einer intrakraniellen Blutung im Verlauf zu beschreiben, wurde die von Brott 1989 entwickelte National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) genutzt (Brott et al., 1989). Es wurde die deutsche Übersetzung der NIHSS verwendet (Berger et al., 1999) (siehe Anhang 7.6). Mit Hilfe dieser standardisierten Skala wird die Bewusstseinslage, die Funktion der Hirnnerven, der Grad von Paresen der Extremitäten, die Fähigkeit der Sprache, die Sensibilität sowie ein Neglect quantifiziert. Maximal lassen sich im pathologischen Falle 42 Punkte erzielen. Je höher der Punktwert, desto schwerwiegender die neurologische Beeinträchtigung. Liegen keine fokalneurologischen Defizite in der Untersuchung vor, wird ein Punktwert von 0 vergeben.

3.2.4 CERAD-Plus-Testbatterie

Das National Institute on Aging gründete 1986 in den USA das Consortium to Establish a Registry for Alzheimer`s Disease (CERAD), um kurze standardisierte Instrumente zur Erfassung von klinischen, neuropsychologischen und neuropathologischen Anzeichen einer Demenz vom Alzheimer Typ zu entwickeln. Ziel war es, die unterschiedlichen Untersuchungsansätze zu vereinheitlichen und Forschungsergebnisse vergleichbar zu machen (Heyman, Fillenbaum, 1997). Diese Arbeitsgemeinschaft entwickelte die neuropsychologische CERAD-Testbatterie (Fillenbaum et al., 1997; Morris, 1989).

Wir verwendeten die deutschsprachige CERAD-Plus-Testbatterie, die einer Erweiterung der ursprünglichen CERAD-Testbatterie entspricht (siehe Anhang 7.7). Insgesamt setzt sie sich aus 11 verschiedenen Teilen zusammen, die in folgender Übersichtstabelle aufgelistet wurden:

Einzeltests	Schwerpunkt
Verbale Flüssigkeit: Kategorie Tiere	Semantische Fähigkeit und exekutive Fähigkeit
Modifizierter Boston Naming Test	Visuelle Wahrnehmung, Benennung, Wortfindung
Mini-Mental-Status Test	Orientierung, Merkfähigkeit, Konzentrationsfähigkeit, Sprache und konstruktiver Praxis
Wortliste lernen Wortliste abrufen Wiedererkennen	Lernfähigkeit Merkfähigkeit
Figuren abzeichnen Figuren abrufen	Visuokonstruktive Fähigkeit
Trail Making Test Teil A, Trail Making Test Teil B	Schnelligkeit Konzentrationsfähigkeit, geistige Flexibilität exekutive Fähigkeit
Phonematische Flüssigkeit: S- Wörter	Semantische Fähigkeit und exekutive Fähigkeit

Tabelle 4: Übersicht der Einzeltests im CERAD-Plus mit deren Schwerpunkten

Diese Teilaufgaben werden im Folgenden kurz beschrieben. Die unter I) - K) aufgelisteten Tests sind die im CERAD-Plus-Test hinzugefügten Aufgaben:

A) Verbale Flüssigkeit: Kategorie Tier

Der Patient wurde aufgefordert, innerhalb einer Minute so viele Tiere wie möglich zu nennen. Gewertet wurde die Anzahl verschiedener aufgezählter Tiere, wobei Fabeltiere, männliche und weibliche sowie kindliche

Bezeichnungen für Tiere als korrekt gewertet wurden. Mehrfachnennungen hingegen zählten nicht.

Mit diesem Test wurde die Fähigkeit und Geschwindigkeit der verbalen Produktion, des semantischen Gedächtnisses und der kognitiven Flexibilität überprüft (Aebi, 2002; Lezak, 1995).

B) Modifizierter Boston Naming Test (BNT)

Der modifizierte BNT in der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-Plus ist eine 15 Elemente umfassende Kurzversion der aus 60 Elementen bestehenden BNT-Originalfassung (Kaplan et al., 1983).

Er dient der Überprüfung der visuellen Wahrnehmung, des Benennens von Objekten sowie der Wortfindung. Dem Probanden wurden jeweils für 10 Sekunden 15 Strichzeichnungen gezeigt, die er benennen sollte. Die Benennungen der dargelegten Objekte unterschieden sich in der Häufigkeit ihrer Sprachverwendung. Gewertet wurde die Anzahl der richtig bezeichneten Objekte.

C) Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Das Screening-Verfahren MMST (original: Mini-Mental-State-Examination) gibt Aufschluss über das allgemeine kognitive Funktionsniveau des Patienten mit den Schwerpunkten der Orientierung, Merkfähigkeit, Konzentrationsfähigkeit, Sprache und konstruktiven Praxis (Aebi 2002).

Der Test besteht aus 22 Items, die zusammenaddiert maximal eine Punktzahl von dreißig ergeben, wobei 30 Punkte eine uneingeschränkte und 0 Punkte eine schwerste kognitive Funktionsstörung definieren. Der Test beginnt mit Fragen zur Orientierung.

Die Merkfähigkeit und Konzentrationsfähigkeit wurden geprüft, indem man den Patienten dazu aufforderte, drei von uns genannte Wörter (Zitrone, Schlüssel, Ball) laut zu wiederholen und sich zu merken. Als Nächstes bekam der Patient die Aufgabe ein Wort rückwärts zu buchstabieren sowie die drei zuvor wiederholten Wörter zu nennen. In der von uns verwendeten CERAD-Testbatterie wurde im Unterschied zum originalen MMST (Folstein et al., 1975) die Aufgabe, von 100 beginnend mehrfach 7 zu subtrahieren, durch das Rückwärtsbuchstabieren des Wortes „Preis“ ersetzt (Aebi, 2002).

Zur Überprüfung der Sprache wurden dem Patienten Objekte (Armbanduhr, Kugelschreiber) vorgelegt, mit der Bitte diese zu benennen. Des Weiteren wurden ihm schriftliche und mündliche Anweisungen gegeben, die er ausführen sollte.

Zuletzt wurde die konstruktive Praxis durch Abzeichnen von zwei Fünfecken, die sich überschneiden, überprüft.

D) Wortliste lernen

Der Rey Auditory Verbal Learning Test (Rey, 1964)) war einer der ersten standardisierten Wortlisten-Tests, der vielerorts klinisch angewendet wurde (Woodard et al., 1999). Im Laufe der Zeit wurde dieser Test immer wieder abgeändert und ist auch als modifizierte Version, Teil der CERAD-Plus-Testbatterie. Er besteht darin in drei Durchgängen jeweils zehn Wörter laut vorzulesen, sich zu merken und sie anschließend frei aus dem Gedächtnis aufzurufen. Das Ziel des Tests ist es, die Fähigkeit nicht assoziierte verbale Informationen zu erlernen zu messen (Aebi 2002).

Dem Patienten wurden im ersten Durchgang einzeln zehn Wörter gezeigt; in diesem betrug die Expositionszeit eines Wortes zwei Sekunden. Er wurde dazu aufgefordert die einzelnen Wörter laut vorzulesen und sie sich zu merken. Nachdem der Patient alle zehn Wörter laut vorgelesen hatte, wurde er aufgefordert die Wörter frei zu reproduzieren. Dazu hatte er maximal neunzig Sekunden Zeit, wobei die Reihenfolge der genannten Wörter keine Rolle spielte.

Im zweiten und dritten Durchgang wurden ihm die gleichen zehn Wörter jeweils in einer anderen Reihenfolge nochmals nacheinander, im zwei Sekundenabstand, gezeigt. Wie im ersten Durchgang sollte der Patient diese frei aus dem Gedächtnis abrufen. Es konnten insgesamt maximal 30 richtige Antworten erzielt werden, wobei Wiederholungen und Intrusionen nicht gewertet wurden.

E) Konstruktive Praxis

Ein Teil der Alzheimer's Disease Assessment Scale die von Rosen et al. entwickelt wurde (Rosen et al., 1984), um die Dysfunktionen von Patienten,

die an Alzheimer leiden zu erfassen, überprüft auch die kognitiven Fähigkeiten. Dieser Teilttest ist ebenfalls Bestandteil des CERAD-Plus. Die Aufgabe bestand darin, vier geometrische Figuren mit steigender Komplexität (Kreis, Raute, zwei sich überschneidende Vierecke und einen Würfel) abzuzeichnen. Bei exakter Abzeichnung aller vier Figuren wurde ein maximaler Wert von elf Punkten erreicht. Durch diesen Test wurde die visuokonstruktive Fähigkeit untersucht (Aebi, 2002).

F) Wortliste Abrufen

Das verbal episodische Gedächtnis wurde getestet, indem der Patient angeleitet wurde die zehn zuvor erlernten Wörter (siehe D)) erneut frei aufzuzählen. Maximal konnten 10 Punkte erzielt werden. Savings beschreibt die Prozentzahl der behaltenen und aufgezählten Wörter im Vergleich zum dritten Durchgang des direkten Abrufens der Wörter (siehe D)) und wird mit folgender Formel berechnet:

$$\frac{\text{Richtige Nennung im verzögerten Abruf}}{\text{Richtige Nennung im dritten direkten Abrufen}} \times 100$$

Hierdurch wurde die Fähigkeit sich verbale Informationen über einen kurzen Zeitraum von mehreren Minuten merken zu können überprüft (Aebi, 2002).

G) Wiedererkennen

Dem Patienten wurden erneut 20 Wörter nacheinander vorgelegt. Die Aufgabe bestand nun darin, die zehn bekannten Wörter von den zehn neu hinzugefügten Wörtern (Distraktoren) zu unterscheiden (Mohs et al., 1986). Gewertet wurden sowohl die richtige Bejahung (zehn Punkte) als auch die richtige Verneinung (zehn Punkte) gemäß folgender Formel:

$$\left(\frac{\text{Richtige Bejahung} + \text{Richtige Verneinung}}{20} \right) \times 100$$

Dieser Test dient zur Differenzierung, ob bei einer Gedächtnisstörung ein Abruf- oder Speicherproblem vorliegt (Aebi, 2002).

H) Konstruktive Praxis Abrufen

Mittels dieses Tests lässt sich die nonverbale Fähigkeit des Gedächtnisses untersuchen. Der Patient wurde dazu aufgefordert alle zuvor

abgezeichneten Figuren noch einmal frei ohne Vorlage zu zeichnen. Der maximale Punktwert betrug 11 Punkte (Rosen et al., 1984).

Figuren Savings beschreibt den prozentualen Anteil der richtig gezeichneten Figuren auf Abruf im Gegensatz zu den richtig gezeichneten Figuren im Abzeichnen. Es wird mit folgender Formel beschrieben:

$$\frac{\text{Total Punktzahl der richtig gezeichneten Figuren auf Abruf}}{\text{Totale Punktzahl der richtig abgezeichneten Figuren}} \times 100$$

I) Trail Making Test A

In dieser Übung sollte der Patient so schnell wie möglich die Zahlen 1-25 in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbinden. Gemessen wurde die Zeit, die dazu benötigt wurde; maximal wurden jedoch drei Minuten gewährt. Die Untersuchung gibt Aufschluss über psychomotorische Geschwindigkeit, Konzentrationsfähigkeit sowie geistige Flexibilität (Gray, 2006).

J) Trail Making Test B

Im Vergleich zum Trail Making Test A, wurde der Patient im Trail Making Test B darum gebeten die Buchstaben A-K alphabetisch mit der Zahlenreihe von 1-13 aufsteigend und abwechselnd zu verknüpfen. Das Ziel war demzufolge das möglichst schnelle verbinden der Zahlen-Buchstabenreihenfolge 1-A, 2-B, 3-C usw. Auch hier wurde die benötigte Zeit gemessen. Die maximale Zeit lag bei fünf Minuten. Wegen der anspruchsvolleren kognitiven Testanforderung von Teil B des Trail Making Tests im Vergleich zum Teil A, wurde das Divisionsergebnis der Zeiten aus Teil B und Teil A errechnet. Es entspricht einem genaueren Maß der Exekutivfunktion für den komplexen Teil B und ist unabhängig von einer evtl. vorliegender Verlangsamung (Arbuthnott, Frank, 2000).

K) Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter

Der letzte Test bestand darin innerhalb einer Minute möglichst viele Wörter die mit dem Anfangsbuchstaben „S“ beginnen aufzuzählen. Gewertet wurde die Anzahl der genannten Wörter, wobei dem Patienten vor Beginn des Testes erklärt wurde, keine Namen, zusammengesetzte Wörter die zu einem Teil aus einem bereits genannten Wort bestehen, verschiedene Deklinationen des gleichen Verbs, oder Zahlen zu nennen.

3.2.5 SF-36 Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Selbstbeurteilungsbogen SF-36 genutzt, welcher aus dem Angloamerikanischen von Monika Bullinger et al. in den neunziger Jahren ins Deutsche übersetzt, adaptiert und validiert wurde (Bullinger, 1998) (siehe Anhang 7.8).

Das von Bullinger verwendete Original wurde im Rahmen der Medical Outcome Studie (MOS) von der RAND-Corporation entwickelt. Die bereits in den sechziger Jahren begonnene Studie untersuchte anfangs ein aus 100 Items bestehendes Messinstrument, welches über die Jahre weiterentwickelt, optimiert und auf 36 Items gekürzt wurde (Ware et al., 1993) (Short Form 36 Health Survey - SF36 Gesundheitsfragebogen).

Der SF- 36 besteht aus 36 Items (Fragen), die in acht Skalen (Dimensionen) und ein alleinstehendes Item eingeteilt werden. Die Antwortmöglichkeiten der jeweiligen Items variieren; es gibt Fragen die binär mit „Ja“ oder „Nein“ zu beantworten sind, bis hin zu mehrstufigen Antwortskalen. Der Patient wird dazu aufgefordert, die am besten zutreffende Antwort anzukreuzen. Aus jeder Antwort ergibt sich einer von insgesamt 36 Item-Werten.

Skala/ Dimension	Anzahl der Items	Beschreibung
Körperliche Funktionsfähigkeit	10	Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten wie Selbstversorgung, Gehen, Treppen steigen, Bücken, Heben und mittelschwere oder anstrengende Tätigkeiten beeinträchtigt
Körperliche Rollenfunktion	4	Ausmaß, in dem der körperliche Gesundheitszustand die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigt, z. B. weniger schaffen als gewöhnlich, Einschränkungen in der Art der Aktivitäten oder Schwierigkeiten bestimmte Aktivitäten auszuführen
Körperliche Schmerzen	2	Ausmaß an Schmerzen und Einfluss der Schmerzen auf die normale Arbeit, sowohl im als auch außerhalb des Hauses
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	5	Persönliche Beurteilung der Gesundheit, einschließlich aktuellen Gesundheitszustands, zukünftige Erwartungen und Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen
Vitalität	4	Sich energiegeladen und voller Schwung fühlen versus müde und erschöpft
Soziale Funktionsfähigkeit	2	Ausmaß, in dem die körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme normale soziale Aktivitäten beeinträchtigen

Emotionale Rollenfunktion	3	Ausmaß, indem emotionale Probleme die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigen; u.a. weniger Zeit aufbringen, weniger schaffen und nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten
Psychisches Wohlbefinden	5	Allgemeine psychische Gesundheit, einschließlich Depression, Angst emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle, allgemeine positive Gestimmtheit.
Veränderung der Gesundheit	1	Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes im Vergleich zum vergangenen Jahr

Tabelle 5: Beschreibung der acht SF-36 Dimensionen

Quelle: SF- 36 Handbuch S. 12 (Bullinger, 1998)

Die acht Skalen beschreiben jeweils einen Themenbereich, der jeweils eine Dimension der subjektiven Gesundheit des Patienten darstellt (siehe Tabelle 5). Bei der Auswertung wurden die angekreuzten Antworten zuerst standardisiert nach Manual umkodiert, sodass sogenannte Skalenrohwerte entstanden (Bullinger, 1998). Um die Werte untereinander vergleichen zu können, wurden die Skalenrohwerte in endgültige Skalenwerte transformiert. Diese Skalenwerte sind zwischen 0-100 kodiert, wobei ein hoher Skalenwert einer hohen Lebensqualität entspricht. Die Bearbeitungszeit des Fragebogens beträgt im Durchschnitt 10 Minuten. Bei aufkommenden Unklarheiten während des Ausfüllens des Fragebogens wurde dem Patienten Unterstützung durch medizinisches Fachpersonal angeboten.

3.2.6 Nottingham Health Profile

Zusammen mit dem SF-36 gehört das Nottingham Health Profile (NHP) zu den internationalen krankheitsübergreifenden Standardinstrumenten für die Erfassung der subjektiven gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Kohlmann et al., 1997).

Der NHP-Test wurde bereits Mitte bis Ende der Siebziger von Hunt, McKenna und McEwen et al. entwickelt und schließlich 1981 als endgültige Version in Großbritannien publiziert (Hunt et al., 1981). Die von uns verwendete deutsche Version wurde 1997 durch Kohlmann und Bullinger validiert. Der Test besteht aus 38 Items, die entweder mit Ja oder Nein zu beantworten sind (siehe Anhang 7.8). Durch die Summierung bestimmter Items ergeben sich sechs Skalen, die folgende Dimensionen beschreiben:

Dimension	Anzahl der zugehörigen Items	Beschreibung
Physische Mobilität	8	Einschränkungen beim Gehen, Bücken, Treppen steigen, Greifen von Gegenständen, Anziehen, Stehen
Schmerz	8	Schmerzintensität, Häufigkeit der Schmerzen, Positions- oder Bewegungsabhängiger Schmerz
Schlaf	5	Schlafstörungen, Schlaftablettenkonsum,
Energie	3	Müdigkeit, verringerte Energie
Soziale Isolation	5	Gefühl der Einsamkeit, geringe Nähe zu anderen, Gefühl anderen eine Last zu sein
Emotion	9	Traurigkeit, Reizbarkeit, Sorge

Tabelle 6: NHP Dimensionsbeschreibung

Die einzelnen Skalen wurden in Werten von 0-100 umgerechnet, wobei im Gegensatz zum SF-36 ein niedriger Wert eine gute „subjektive Gesundheit“ und ein hoher Wert einen eingeschränkten subjektiven Gesundheitszustand kennzeichnet. Eine Summenskala wurde nicht gebildet.

3.2.7 Beck-Depression-Inventar

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) wurde 1961 von Aaron Beck et al. entwickelt (Beck et al., 1961). Zahlreiche Studien bestätigten seine guten Gütekriterien (Beck et al., 1988; Hautzinger, 1991). Der Fragebogen besteht aus 21 Items (siehe Anhang 7.9) mit jeweils 4 Antwortmöglichkeiten, welche die Intensität der Aussage beschreiben.

- z.B. Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft (0 Punkte)
 Ich sehe mutlos in die Zukunft (1 Punkt)
 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann. (2 Punkte)
 Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist, und dass die Situation nicht besser werden kann. (3 Punkte)

Die besagten 21 Items decken folgende depressiven Symptome ab:

- | | | |
|--------------------|--------------------------|-----------------------|
| a) Traurigkeit | h) Selbstanklage | o) Arbeitsunfähigkeit |
| b) Pessimismus | i) Suizidimpulse | p) Schlafstörungen |
| c) Versagen | j) Weinen | q) Ermüdbarkeit |
| d) Unzufriedenheit | k) Reizbarkeit | r) Appetitverlust |
| e) Schuldgefühle | l) Soziale Isolation | s) Gewichtsverlust |
| f) Strafwünsche | m) Entschlussunfähigkeit | t) Hypochondrie |
| g) Selbsthass | n) Negatives Körperbild | u) Libidoverlust |

Der Patient wurde dazu aufgefordert, die am besten zutreffende Antwort (entsprechend seiner Gefühlslage im Zeitraum der letzten Woche) eigenständig anzukreuzen.

Durch die Addition der einzelnen Antworten ergab sich ein Summenwert zwischen 0-63. Folgende Cut Off Werte (Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie Psychosomatik und Nervenheilkunde, 2015) wurden für die Auswertung des BDI genutzt:

Werte	Beschreibung
<10	keine Depression bzw. klinisch unauffällig oder remittiert
10-19	leichtes depressives Syndrom
20-29	mittelgradiges depressives Syndrom
>30	schweres depressives Syndrom

Tabelle 7: Cut-Off Werte BDI

3.2.8 Ängstliche-Gedanken-Inventar

Das Ängstliche-Gedanken-Inventar (engl: Anxious Thoughts Inventory = AnTI), welches 1994 von Adrian Wells in Oxford entwickelt und 1998 von Hoyer und Rebstock ins Deutsche übersetzt wurde, war ebenfalls Bestandteil der Fragebögen.

Es setzt sich aus 22 Items zusammen, die auf einer vier stufigen Skala von 1 (=fast nie) bis 4 (=fast immer) zu beantworten sind (siehe Anhang 7.10). Daraus ergeben sich drei Subskalen, welche die Dimensionen Sozial, Gesundheit und Meta-Gedanken beschreiben. Der addierte Gesamtwert dient der Einschätzung der individuellen Vulnerabilität hinsichtlich des multidimensionalen Konstrukts von Sorgen und Ängsten.

Dieses Konstrukt der Sorge setzt sich ausfolgenden drei Säulen zusammen (siehe Abbildung 7):

- Sorge über die soziale Bewertung
- Sorge um die Gesundheit
- Sorge über die eigenen Sorgen bzw. Sorge über die Unkontrollierbarkeit der eigenen Sorgen (=Meta- Gedanken) (Wells, 1994).

Das AnTI ermöglicht es somit inhaltliche (*soziale und gesundheitliche Sorgen*) und prozessuale Parameter (*Meta- Gedanken*) zu untersuchen (Hoyer, Margraf, 2003).

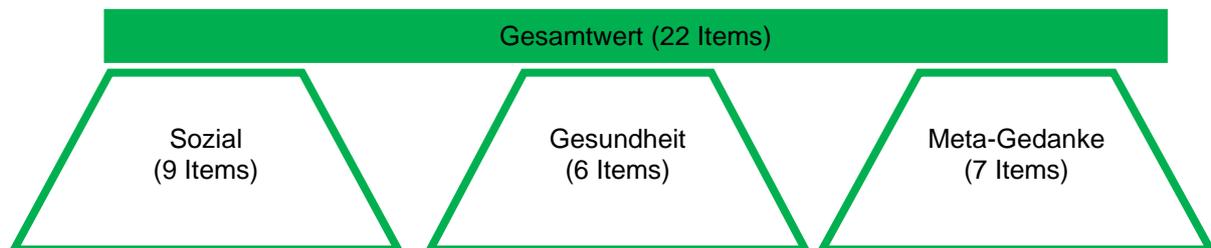


Abbildung 7: Drei dimensionales Model der Sorgen und Ängste

3.3 Statistische Analyse

Die Daten waren in der Überprüfung durch den Kolmogorow-Smirnow Test überwiegend nicht normalverteilt. Daher wurden sie deskriptiv als Median mit unterem und oberem Quartil (Interquartil-Bereich) dargestellt. Wo es der Veranschaulichung dient, wurden auch minimale und maximale Werte berichtet. Ausnahmen mit Normalverteilung waren insbesondere das Alter bei Untersuchung sowie bei Diagnosestellung. Diese wurden als Mittelwerte, Standardabweichung und Bereich (Minimum bis Maximum) dargestellt.

Zur Beurteilung von Gruppenunterschieden wurden daher non-parametrische Tests verwendet (Mann-Whitney U Test, Kruskal-Wallis Test). Korrelationen wurden mithilfe des non-parametrischen Spearman Korrelationskoeffizienten beurteilt. Nominale Daten wurden mithilfe von Kreuztabellen und dem Chi²-Test ins Verhältnis zueinander gesetzt.

Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert von <0,05 angenommen.

4 ERGEBNISSE

4.1 Patientenkollektiv

Alle Studienteilnehmer gaben nach ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme, Auswertung und Speicherung ihrer medizinischen und personenbezogenen Daten.

Die Kohorte bestand aus 30 Patienten, 11 Männern und 19 Frauen. Das durchschnittliche Alter, erhoben am Tag der Untersuchung, betrug 39,7 Jahre (\pm SD 14,98, Minimum 3, Maximum 64). Es unterschied sich laut Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant zwischen Männern und Frauen.

4.2 Sozialanamnese

Fünf Patienten lebten allein, vier im gemeinsamen Haushalt mit den Eltern und 21 Patienten lebten gemeinsam mit dem (Ehe-)Partner. 21 Patienten gaben an, berufstätig zu sein (drei von ihnen als Schüler), neun waren nicht berufstätig (inkl. ein nicht schulpflichtiges Kindergartenkind).

Einschränkungen im Alltag bestanden bei 53,3 % (16 von 30) der Kohorte nicht. 23,3 % (7 von 30) gaben wenige und 20 % (6 von 30) starke Alltagseinschränkungen an. Die persönlichen Aufgaben im Haushalt bewältigten 76,7 % (23 von 30) selbstständig, 16,7 % (5 von 30) mit Unterstützung und 6,7 % (2 von 30) unselbstständig.

4.3 Familienanamnese

Bei fünf der 30 Studienteilnehmer war MMA in der Familie zu erfragen. Davon waren es zwei Mal zwei Verwandte (Vater und Tochter; Bruder und Schwester), sowie eine Studienteilnehmerin bei der anamnestisch die Cousine ebenfalls an MMA erkrankt sei. 25 Patienten waren in der Familie die einzigen mit MMD oder MMS.

Schlaganfälle in der Familie wurden von sieben Patienten verneint, bei elf Patienten sei es zu Schlaganfällen bei Verwandten ersten Grades gekommen, bei weiteren neun Patienten ließen sich Schlaganfälle bei entfernter Verwandtschaft erfragen. Schlaganfälle oder Hirnblutungen vor dem 50. Lebensjahr bei Familienangehörigen wurden von vier der Studienpatienten angegeben, von 23 verneint.

Sonstige Erkrankungen in der Familie umfassten Herzinfarkte (n=8), Nierenversagen (n=1), Krebserkrankungen (n=2; Lungentumor und Pankreaskarzinom) sowie das Alport-Syndrom bei zwei teilnehmenden Geschwistern. Bei drei Studienteilnehmern war keine erschöpfende Familienanamnese erhältlich.

4.4 Betroffene Gefäße

Abbildung 8 beschreibt die Häufigkeiten der von Moyamoya betroffenen Gefäße der an der Studie teilnehmenden Personen:

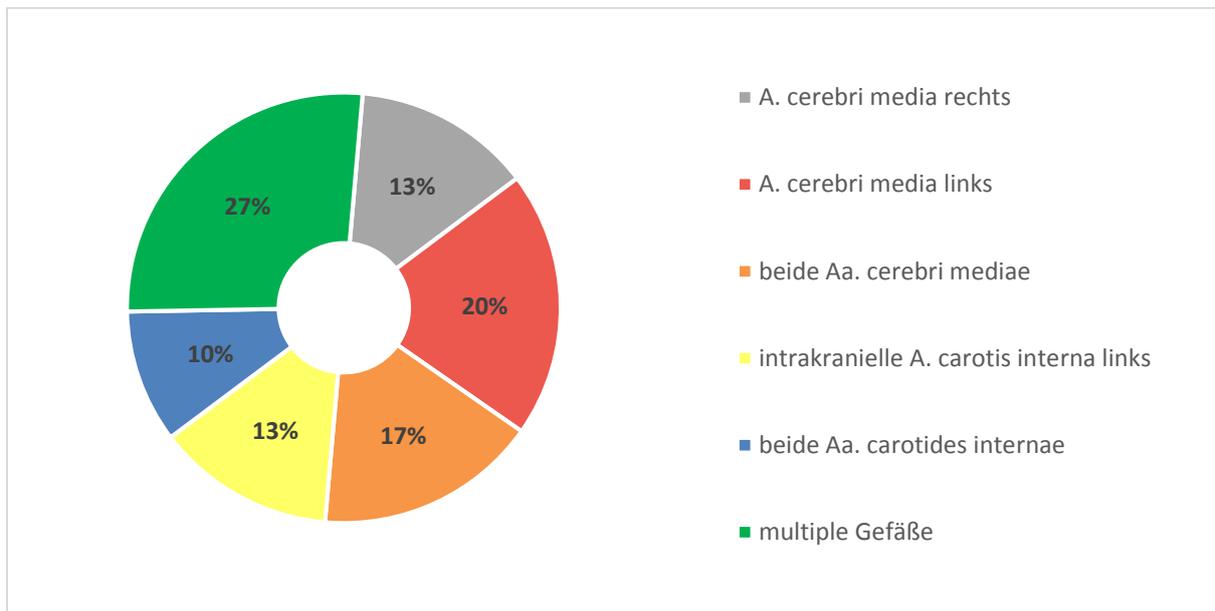


Abbildung 8: Betroffene Gefäße - Gesamt

4.5 Klinische Präsentation

Die Patienten schätzten ihr Alter bei dem Auftreten der ersten Symptome, die rückblickend in Zusammenhang mit MMA gebracht wurden, im Durchschnitt auf 34 Jahre (SD \pm 15,13 Minimum 1 Jahr, Maximum 58 Jahre), wobei 21,4 % (6 von 28) der Patienten retrospektiv bereits in der Jugend (\leq 18 Jahren) MMA-Symptome angaben (siehe Abbildung 9). Zwei Patienten beantworteten die Frage nicht. Abbildung 11 zeigt, welche Erstsymptome 27 Patienten retrospektiv angaben. Als zweithäufigstes Erstsymptom gaben 5 von 27 Patienten an, ihre Erkrankung sei rückblickend mit Kopfschmerzen klinisch manifest geworden. Am häufigsten (15 von 27) wurden rückblickend Schlaganfälle als erstes Symptom in Bezug zu MMA beschrieben. Die jüngste Patientin mit drei Jahren war asymptomatisch.

36 % (10 von 28) der Patienten gaben retrospektiv den Beginn der ersten MMA-Symptome bereits vor dem 30. Lebensjahr an (Mittelwert 33,9; SD 15,1; Minimum 1; Maximum 58), 2 beantworteten die Frage nicht (siehe Abbildung 9). Bei Diagnosestellung betrug das mittlere Alter aller Patienten 35,8 Jahre (SD \pm 14,1; Minimum 1, Maximum 58), 16 % (4 von 30) der Patienten erhielten ihre MMA-Diagnose im Alter \leq 18 Jahren. Einen signifikanten Geschlechterunterschied gab es bei Diagnosealter nicht. Der größte Alterspeak liegt zum Zeitpunkt der Diagnose im mittleren Erwachsenenalter (siehe Abbildung 10).



Abbildung 9: Altersverteilung des retrospektiv angegebenen Beginns der MMA-Symptome - Gesamt

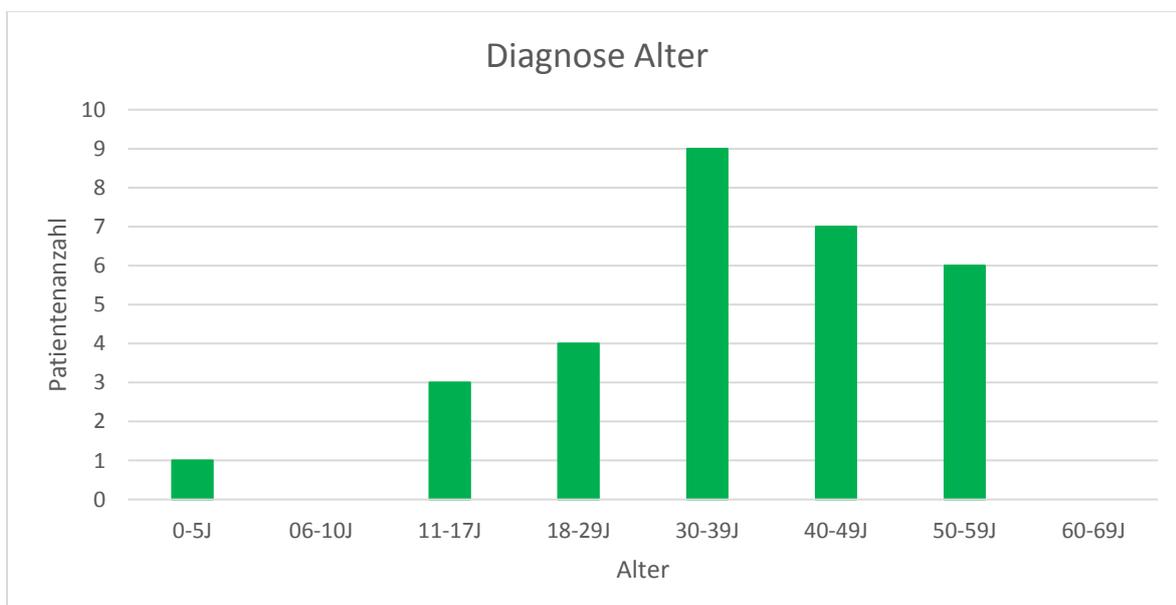


Abbildung 10: Altersverteilung des Diagnosealters - Gesamt

25 der 30 Patienten erlitten als Indexereignis, welches zur Diagnosestellung führte, ein zerebral-ischämisches Ereignis (davon 84 % Schlaganfall und 16 % TIA). Eine intrazerebrale Blutung als Indexereignis ist nur bei einem Patienten aufgetreten (männlich, Erkrankungsalter 12 Jahre). Die Häufigkeiten der Akutereignisse, die bei 30 Patienten zur Diagnosestellung führten, sind in Abbildung 12 dargestellt.

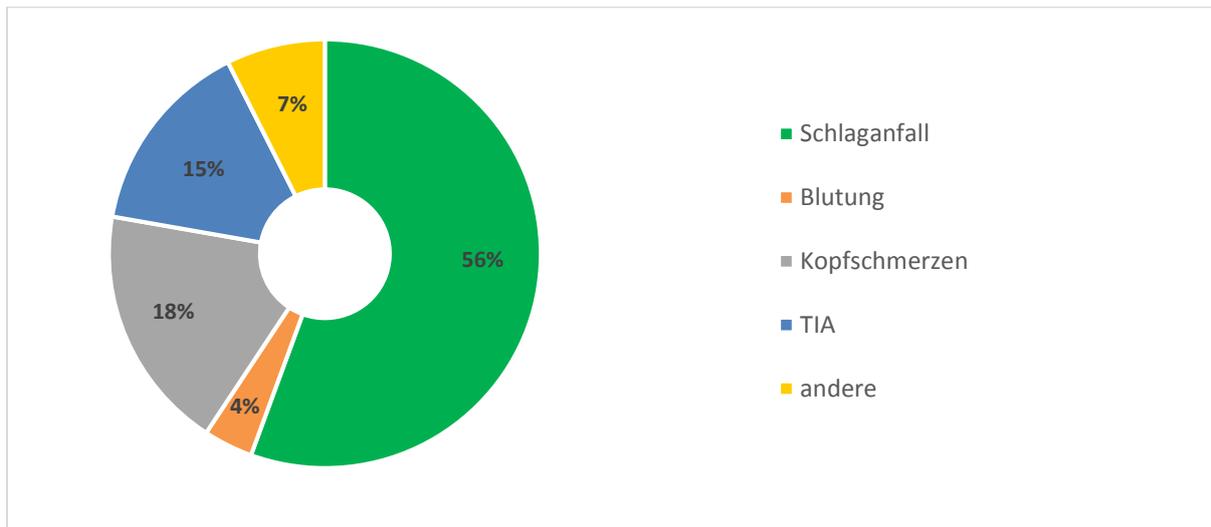


Abbildung 11: Erstsymptome (retrospektiv) - Gesamt

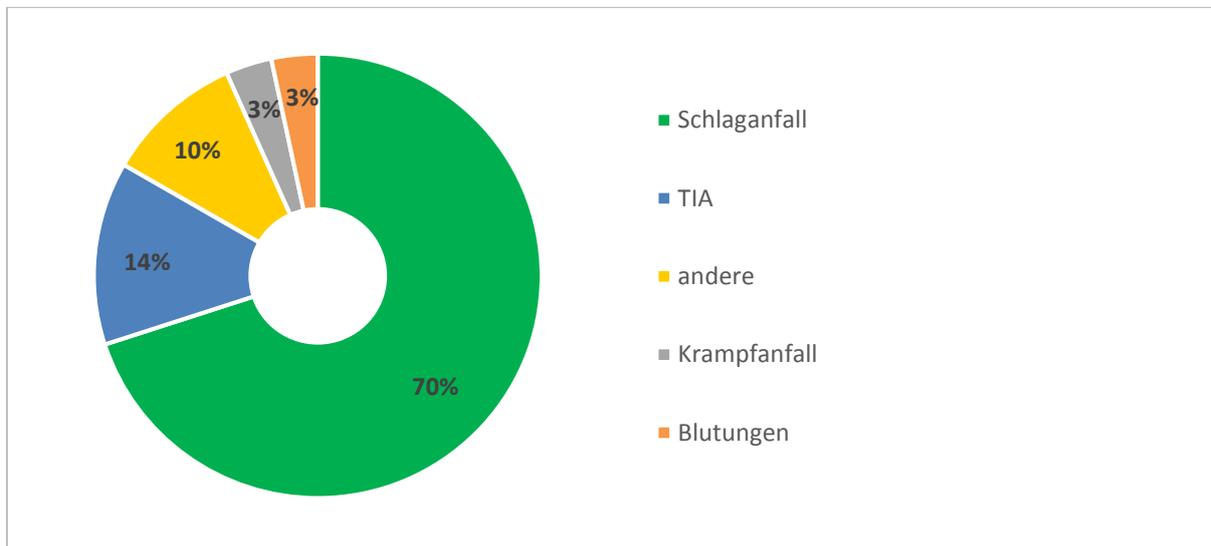


Abbildung 12: Akutereignis zur Diagnosestellung - Gesamt

4.6 Schwangerschaft

Von den 19 Studienteilnehmerinnen gaben acht Frauen eine positive Schwangerschaftsanamnese an.

Vier Patientinnen erklärten, dass sie vor ihrer MMA-Diagnose eine vaginale Geburt ihrer Kinder ohne Komplikationen hatten. Bei drei Patientinnen erfolgte die Geburt per Kaiserschnitt; davon war ein Kaiserschnitt vor der MMA-Diagnose und zwei nach der Diagnose. Alle Kaiserschnitte verliefen komplikationslos. Eine der acht Patientinnen, die eine positive Schwangerschaftsanamnese angab, beantwortete die Frage zum Geburtsweg, perinataler Komplikationen und dem Zeitpunkt der Geburt nicht.

4.7 Therapie

4.7.1 Medikation

28 von 29 Patienten nahmen aufgrund der MMA Medikamente zur Thrombozytenfunktionshemmung bzw. zur Antikoagulation ein. Ein Patient beantwortete die Frage nicht. Abbildung 13 beschreibt die Häufigkeiten der von der Kohorte eingenommenen Medikamente. Aspirin wird mit 67 % mit Abstand am häufigsten verwendet. Davon nehmen 13 Patienten es als Einzelmedikament ein, sieben Patienten in Kombination mit Clopidogrel. 23 % der Studienteilnehmer nehmen Clopidogrel als Monotherapie ein.

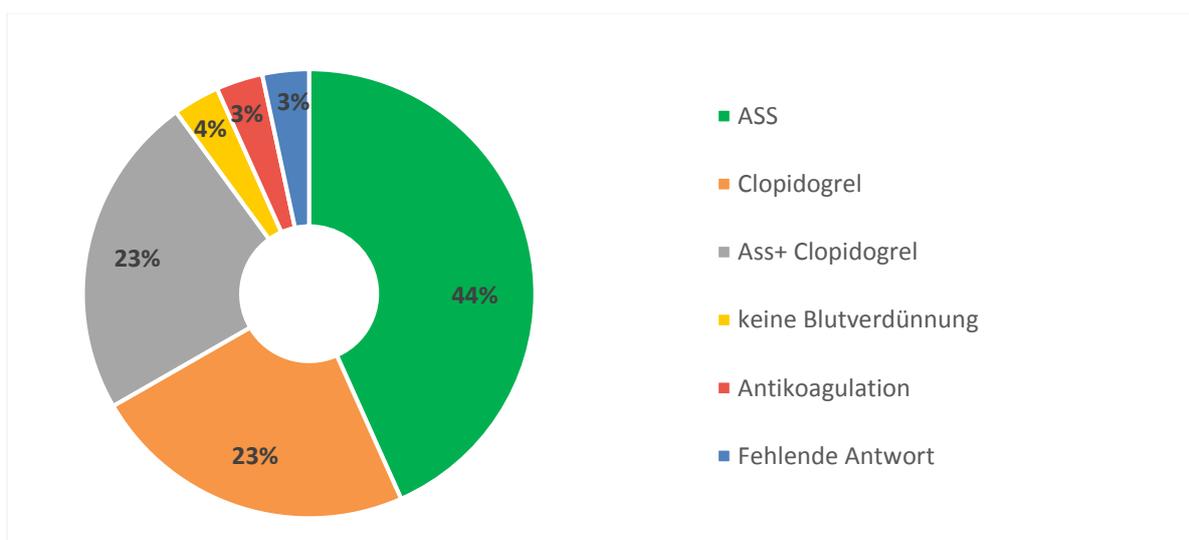


Abbildung 13: Medikamenteneinnahme - Gesamt

4.7.2 Erfolgte Eingriffe

60 % der Patienten (18 von 30) wurden bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung konservativ behandelt.

23,3 % der Patienten (7 von 30) erhielten eine Gefäßdilataion, davon sechs Studienteilnehmer rechtsseitig und einer linksseitig.

6,7 % (2 von 30) der Studienteilnehmer waren linksseitig und weitere 6,7 % (2 von 30) rechtsseitig Bypass-operiert. 26,7 % der Patienten (8 von 30) wurden beidseitig mit einem Bypass versorgt.

4.7.3 Beschwerdeentwicklung nach Bypass-Anlage

Von den 12 Patienten, die sich einer Bypass-Operation unterzogen haben, verneinten 9 Patienten postoperative Schlaganfälle oder Blutungsereignisse. 3 Patienten beantworteten die Frage nicht.

4.8 Unterschiede zwischen Moyamoya Erkrankung und Moyamoya Syndrom

Aus der Patientenkohorte (n=30) ließen sich anhand der in der Einleitung dargestellten diagnostischen Kriterien die Erkrankung bei 13 Patienten als MMD und 17 Patienten als MMS klassifizieren.

4.8.1 Alter

Es zeigte sich im Hinblick auf den Parameter „Alter“, dass Patienten mit MMD beim Zeitpunkt der Untersuchung ($p=0,022$), bei Diagnosestellung ($p=0,02$) und beim Auftreten erster Symptome ($p=0,011$) signifikant jünger waren als Patienten mit MMS. In Abbildung 14 ist das Alter bei Diagnosestellung bzw. bei Auftreten erster Moyamoya-Symptomatik von Patienten mit MMD und MMS dargestellt. Man erkennt ebenfalls, dass es hier eine breite Überlappung des Alters zwischen beiden Gruppen gibt.

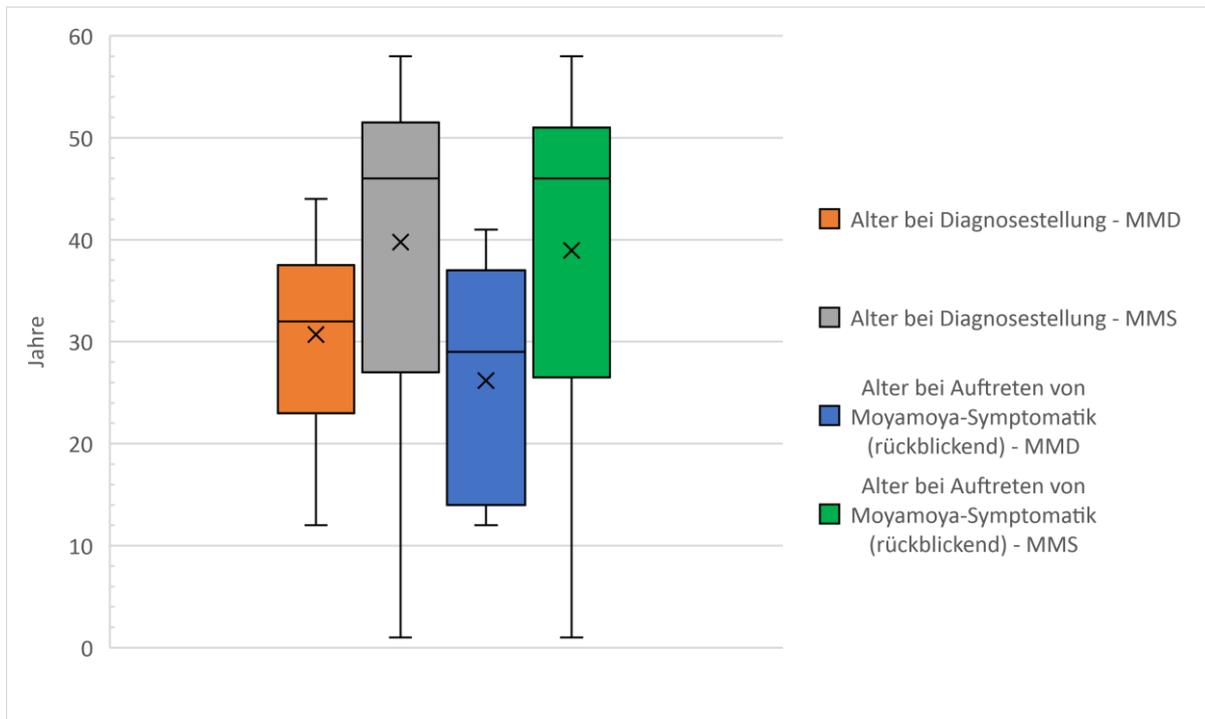


Abbildung 14: Alter bei Diagnosestellung/Alter bei Auftreten von Moyamoya Symptomatik - MMD/MMS

4.8.2 Geschlecht

In der MMD-Gruppe waren 9 Frauen und 4 Männer vertreten. Im Vergleich dazu gab es 10 weibliche und 7 männliche MMS-Patienten (siehe Abbildung 15). Ein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Geschlechterverhältnis fand sich im Chi²-Test nicht ($p=0,56$).

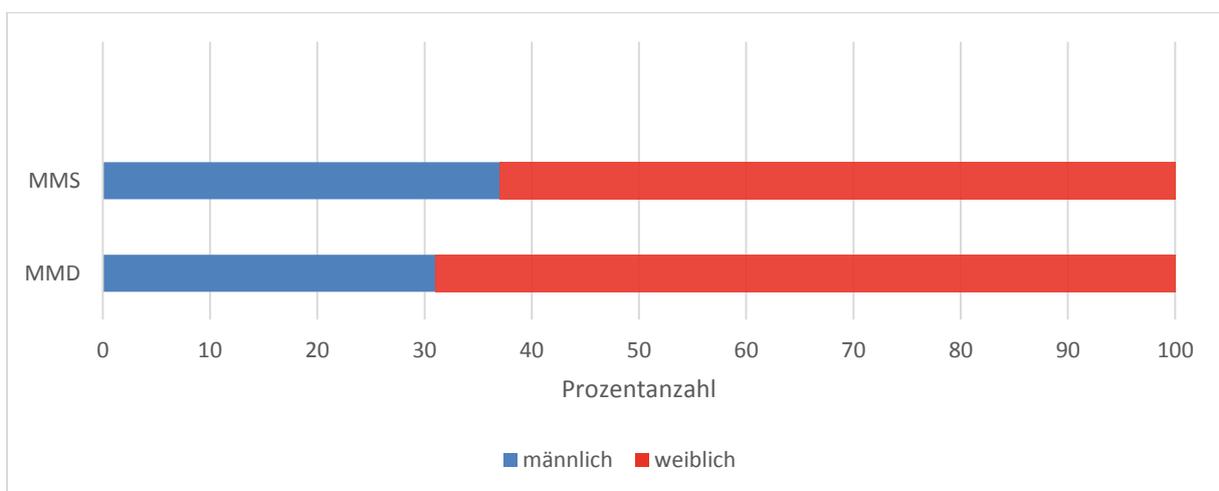


Abbildung 15: Geschlechterverhältnis in Prozent - MMD/MMS

4.8.3 Familienanamnese

3 von 13 MMD-Erkrankten und 2 von 17 MMS-Erkrankten gaben ein familiäres Auftreten der Moyamoya-Symptomatik an. Statistisch war die Verteilung von MMD- zu MMS-Patienten gleich ($p= 0,41$).

Bei der Auswertung der Frage nach dem Auftreten von Schlaganfällen oder Blutereignissen in der Familie fällt auf, dass diese sowohl bei Verwandten von Patienten der MMD- als auch der MMS-Gruppe vermehrt vorhanden ist. 73 % (8 von 11) der MMD-Gruppe und 75 % (12 von 16) der MMS- Patienten gaben diesbezüglich eine positive Familienanamnese an. Von den betroffenen Familienmitgliedern innerhalb der MMD-Gruppe waren 63 % (5 von 8) Verwandte ersten Grades. Innerhalb der MMS Gruppe waren 50 % (6 von 12) Verwandten ersten Grades betroffen. Einen signifikanten Unterschied zwischen MMD- und MMS-Erkrankten in der Verteilung gab es nicht ($p= 0,853$).

3 von 11 MMD-Patienten und 1 von 16 MMS Patienten beschrieben ein Vorhandensein von Schlaganfällen und Blutungsereignissen bei Familienmitgliedern unter 50 Jahren. Statistisch war diese Verteilung nicht signifikant unterschiedlich ($p= 0,13$). Das Vorkommen von Kopfschmerzen bei Verwandten ersten Grades war statistisch nicht unterschiedlich zwischen MMD- und MMS-Patienten verteilt. Eine Epilepsie kam in der Familienanamnese weder bei MMD -, noch bei MMS-Patienten vor.

4.8.4 Betroffene Gefäße

Bei MMD-Patienten waren definitionsgemäß häufig beide Aa. carotides internae betroffen ($n=3$; bei MMS $n=0$) und seltener nur eine A. carotis interna ($n=2$; MMS $n=2$). Insgesamt befand sich bei MMD-Patienten ein ausschließlicher Befund nur dreimal in der A. cerebri media (einseitig links $n=1$; beidseits $n=2$), während dies bei MMS-Patienten 12mal der Fall war (rechts $n=4$; links $n=5$; beidseits $n=3$). In der Verteilung der betroffenen Gefäße im Vergleich der Gruppen MMD und MMS zeigte sich, dass bei 5 MMD-Patienten und bei 3 MMS-Patienten multiple Gefäße involviert waren. Die beschriebenen Unterschiede stellten sich in der Verteilung als statistisch nicht signifikant dar (exakter Test nach Fisher $p=0,08$) (siehe Abbildung 16).

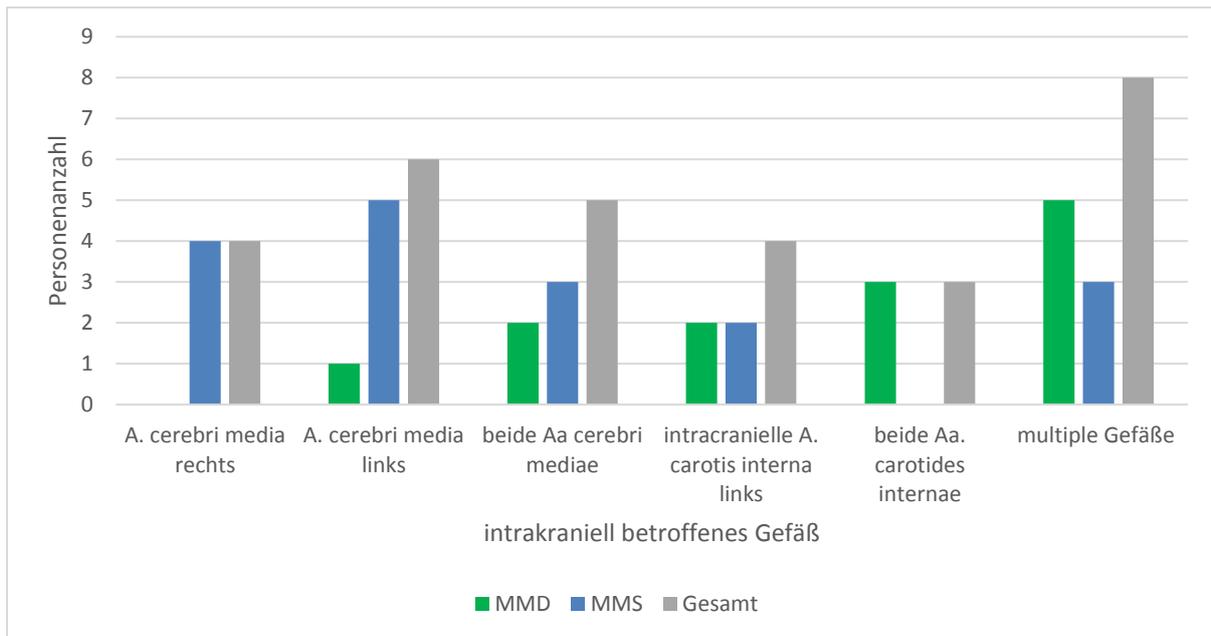


Abbildung 16: Intrakraniell betroffene Gefäße - MMD/MMS

Eine Beteiligung extrakranieller hirnversorgender Arterien war nur bei zwei MMD-Patienten zu finden; innerhalb der MMS-Gruppe hingegen bei 7 Patienten. Plaques im Bereich der Carotisbifurkation fanden sich ausschließlich bei MMS-Patienten (n=7). Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung zwischen MMD und MMS Erkrankten zeigte sich nicht ($p=0,127$) (siehe Abbildung 17).

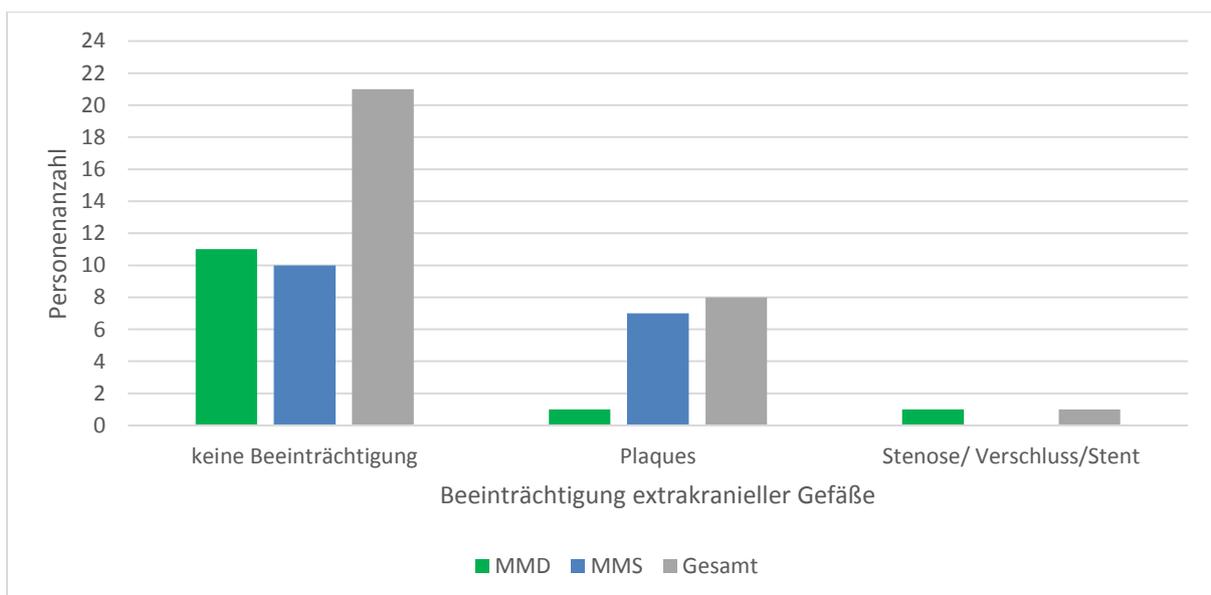


Abbildung 17: Beeinträchtigung extrakranieller Gefäße - MMD/MMS

4.8.5 Klinische Präsentation

Vergleicht man die Ergebnisse der MMD- mit denen der MMS-Gruppe, erkennt man weder bei den retrospektiv betrachteten Erstsymptomen der MMA noch bei den Akutereignissen, welche zur Diagnose führten, einen statistisch signifikanten Unterschied in der Verteilung (siehe Abbildung 18/19). 3 von 30 Patienten beantworteten die Frage der retrospektiven Erstsymptome nicht.

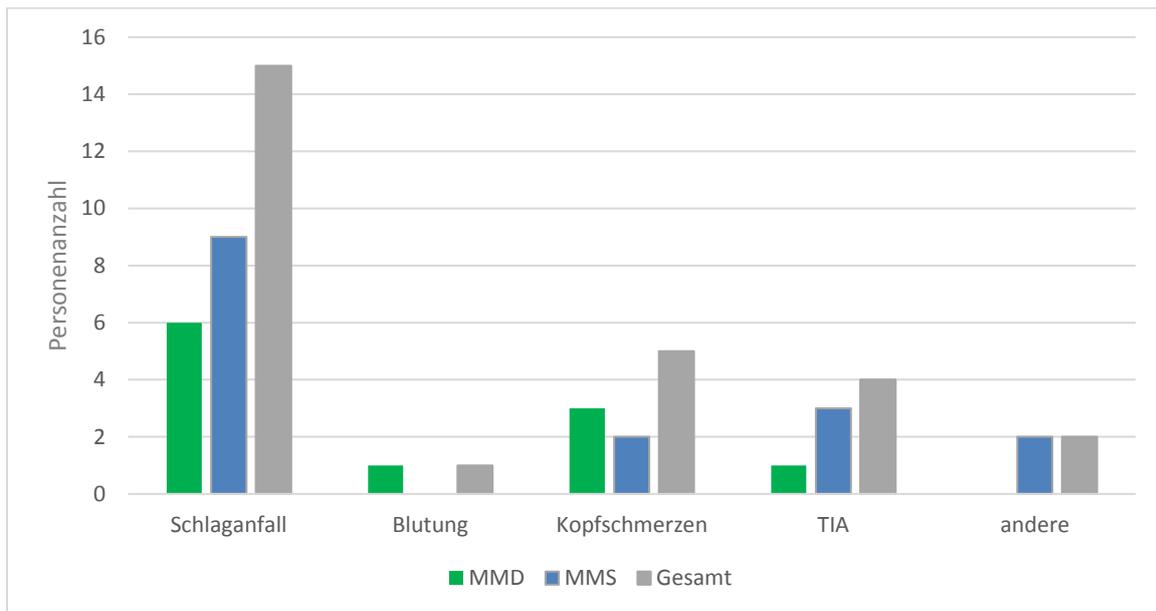


Abbildung 18: Erstsymptom (retrospektiv) - MMD/MMS

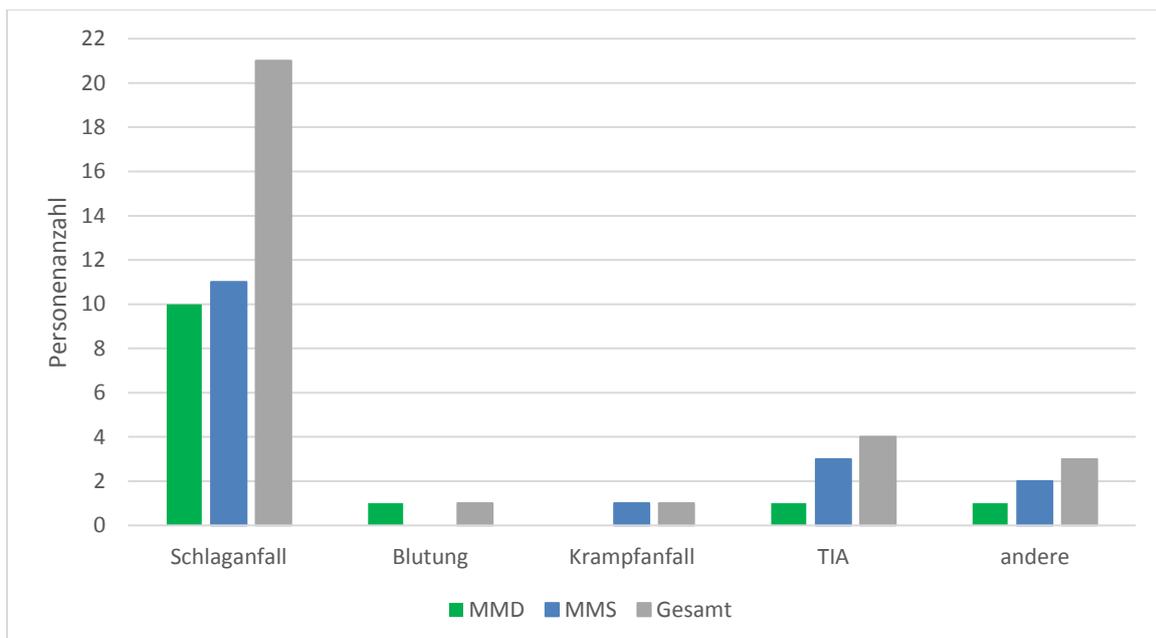


Abbildung 19: Akutereignis welches zur Diagnosestellung führte- MMD/MMS

4.8.6 Therapie

Bei einem der MMD-Erkrankten wurde eine rechtsseitige Dilatation durchgeführt, die anderen 12 MMD-Patienten wurden nicht mittels Dilatation therapiert. 6 von 17 MMS-Patienten erhielten eine Dilatation, davon waren 5 rechtsseitig und 1 linksseitig. Statistisch war diese Verteilung nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,77$).

9 der 13 MMD-Patienten wurden chirurgisch mittels extra-intrakranielle Bypass-Anlage versorgt, im Vergleich zu 3 von 17 MMS-Patienten (exakter Test nach Fisher $p=0,008$). 6 von 9 Bypass-versorgten MMD-Patienten erhielten eine beidseitige Operation, 3 einen unilateralen Bypass. Bei den MMS-Patienten wurde bei 2 von 3 eine beidseitige Anlage und einmal eine unilaterale Bypass-Anlage operativ vorgenommen.

4.9 Neuropsychologische Ergebnisse

4.9.1 Neurologischer Befund

23 von 30 Patienten zeigten sich in der neurologischen Untersuchung anhand des NIHSS unauffällig und ohne fokalneurologisches Defizit. Quantifiziert zeigten sich im NIHSS minimal 0 bis maximal 6 Punkte. Die genauen Häufigkeiten sind in Abbildung 20 dargestellt. Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen MMD-Patienten und MMS-Patienten bzgl. des Ausmaßes des neurologischen Defizites quantifiziert als NIHSS Punkte nachweisbar.

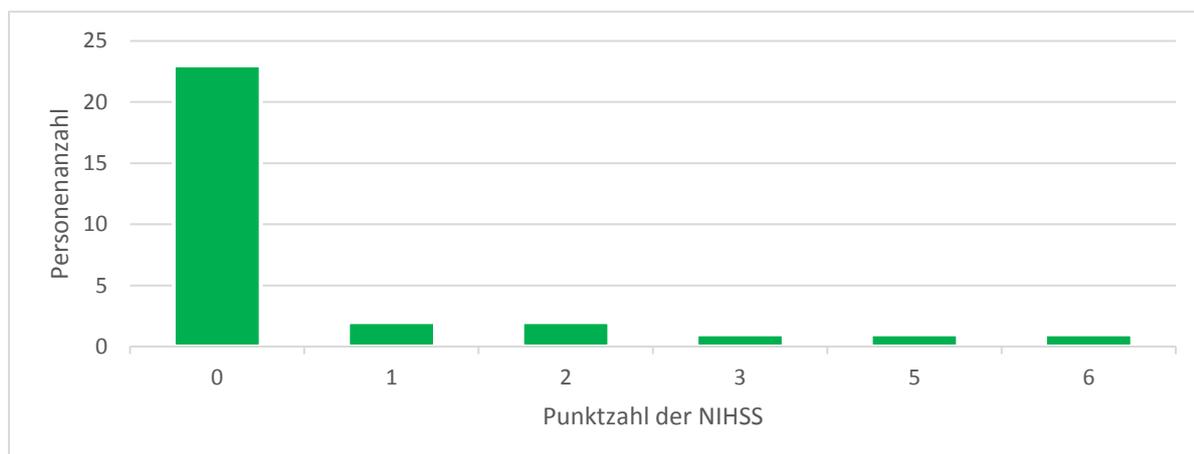


Abbildung 20: Punktwerte der NIHSS - Gesamt

4.9.2 Ergebnis der CERAD-Plus-Testbatterie

Da die CERAD-Testbatterie auf dem Boden einer Population Gesunder im Alter von >50 Jahren validiert wurde, konnten für fast alle unsere Studienpatienten keine z-Scores entsprechend des Alters, des Geschlechts sowie der Bildung berechnet werden. Um dennoch die Ergebnisse unserer Patienten mit Werten eines Normkollektivs vergleichen zu können, wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen des jüngsten CERAD-Vergleichskollektivs im Alter von 50-69 Jahren, getrennt nach Frauen und Männern sowie nach Bildungsjahren (≤ 12 und > 12 Jahren) herangezogen und anschließend für jeden Untertest einzeln evaluiert, ob es Patienten im Kollektiv gab, deren Ergebnisse sich unterhalb des gegebenen Mittelwertes minus 1,5 Standardabweichung befanden.

In 15 Untertestkategorien zeigten sich bildungs- und geschlechtskorreliert 57 Patientenergebnisse unter dem zu erwartenden Wert (siehe Tabelle 8). 12 Patienten zeigten in ≥ 2 Kategorien Ergebnisse unterhalb der Norm. Lediglich die Ergebnisse eines Patienten zeigten sich in den Kategorien *Wortliste lernen*, *Wortliste abrufen* und *Wiedererkennen* unterhalb der Norm, während alle anderen Patientenergebnisse in diesen Kategorien im Normbereich lagen. 5 von 26 Patienten erzielten in allen Untertests die im Normkollektiv liegende Punktzahl.

Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) in der kognitiven Leistung zwischen MMD- und MMS-Patienten zeigten sich im Gruppenvergleich der absoluten Untertest-Ergebnisse für 5 Tests. Bei 4 der 5 Tests schnitten MMS-Patienten schlechter ab (Boston Naming Test, Figures Savings, Trail Making Test Quotient B/A; Konstruktive Praxis abrufen mit $p < 0,02$). Umgekehrt zeigten MMD-Patienten im Trail Making Test A Test signifikant schlechtere Ergebnisse.

Patientennummer	Geschlecht	Bildungsjahre	CERAD-Untertest																	
			Verbale Flüssigkeit	Boston Naming Test	Mini-Mental Status Test	Wortliste Total	Wortliste 1. Durchgang	Wortliste 2. Durchgang	Wortliste 3. Durchgang	Wortliste abgerufen	Wortliste Savings	Wortliste wiedererkennen	Figuren abzeichnen	Figuren abrufen	Figuren Savings	Phonematische Flüssigkeit	Trail Making Test A	Making Test B	Trail Making Test B/A	
1	m	0	x									x			x					3
2	w	0																		0
3	m	0	x																	1
4	m	1																		0
5	w	1																		0
6	w	0			x															1
7	w	1										x								1
8	m	0																		0
9	w	0		x																1
10	w	0	x		x	x		x	x	x	x	x	x		x					10
11	m	0			x								x	x			x	x		5
12	m	0		x																1
13	w	0			x							x			x	x				4
14	w	1											x	x						2
15	w	1	x														x	x		3
16	m	0			x							x	x				x			4
17	m	0			x															1
18	m	1		x																1
19	w	1																		0
20	w	1											x	x	x					3
21	w	0													x		x			2
22	w	1		x								x	x	x						4
23	w	1	x		x							x				x	x			5
24	w	1			x															1
25	w	0													x		x	x		3
26	m	0										x								1
			5	4	8	1	0	1	1	1	1	0	8	6	4	6	2	6	3	57

Tabelle 8: CERAD-Ergebnisse der Kohorte im Vergleich zu Normwerten x 1,5 SD

(X = Ergebnis unterhalb des Normwertes; m = männlich; w = weiblich; Bildungsjahre:(0 = ≤ 12Jahre; 1 = >12Jahre);

4.9.3 Zusammenhang zwischen CERAD und NIHSS

Um eine ursächlich stärkere kognitive Beeinträchtigung durch persistierende neurologische Defizite nach Schlaganfällen oder Hirnblutungen zu untersuchen, erfolgte eine Korrelation des CERAD-Tests mit dem NIHSS unter Anwendung des Spearman-Korrelationskoeffizienten. Dieser ergab eine statistisch signifikante Abhängigkeit der neuropsychologischen Leistungen vom Ausmaß der Behinderungen anhand des neurologischen Defizites im NIHSS in den Untertests *Wortliste abrufen* ($p=0,025$, Korrelationskoeffizient $r=-0,437$), *Konstruktive Praxis* ($p=0,013$, Korrelationskoeffizient $r=-,483$) und *Phonematische Flüssigkeit* ($p=0,010$, Korrelationskoeffizient $r=-,494$). Im Untertest *Konstruktive Praxis abrufen* zeichnete sich ein Trend ab ($p=0,054$, Korrelationskoeffizient $r=-,382$). Für die anderen Untertests ließ sich keine statistisch signifikante Korrelation abbilden.

4.9.4 Ergebnis des SF-36 Fragebogens zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Es konnten bei 26 Patienten die Ergebnisse des SF36 zum Gesundheitszustand erhoben und analysiert werden. In Tabelle 9 sind die arithmetischen Mittel der 8 Dimensionen von MMD-Patienten im Vergleich zu MMS-Patienten, sowie die Mittel aller Patienten insgesamt aufgelistet. Der Mann-Whitney-U-Test zeigt keinen signifikanten Unterschied der Lebensqualität von MMD- im Vergleich zu MMS Patienten.

Am schlechtesten bewerteten alle Patienten ihren Gesundheitszustand bezogen auf ihre *Vitalität*. Hier zeigt sich ein mittlerer Skalenwert von 49 bei MMD-Patienten (\pm SD 16,5; Minimum; 30 Maximum 70) sowie 54 bei MMS-Patienten (\pm SD 28,4 Minimum 0 Maximum 95). Die *soziale Funktionsfähigkeit* zeigt mit einem Mittel von 81 bei MMD-Patienten (\pm SD 25,9; Minimum; 25; Maximum 100) den besten Skalenwert; bei MMS-Patienten hingegen wird die *emotionale Rollenfunktion* mit einem Mittel von 81 (\pm SD 40,3; Minimum 0; Maximum 100) am höchsten eingestuft.

Im Vergleich zu den Werten einer deutschen Normstichprobe, welche im SF-36-Manual (Bullinger, 1998) beschrieben ist (siehe Normkollektiv in Tabelle 9), erkennt man für alle acht Dimensionen einen geringeren mittleren Skalenwert in der Gesamtkohortengruppe. Besonders die *Vitalität* und die *körperliche Rollenfunktion*

wurde von unseren Patienten im Vergleich zum Normkollektiv im Mittel um mehr als 10 Skaleneinheiten schlechter bewertet.

		SF-36 Dimensionen							
		1.KöFuFä	2.KöRoFu	3.KöSch	4.AllGes	5. Vit	6.SoFuFä	7. EmRoFu	8. PsyWo
MMD	M	74,5	65,0	76,2	60,8	48,9	80,6	80,0	72,4
	SD	29,9	45,94	23,3	27,5	16,5	25,9	35,8	19,7
	Min	15	0	51	15	30	25	0	40
	Max	100	100	100	97	70	100	100	96
MMS	M	79,0	75,0	70,7	60,7	53,7	79,7	81,3	64,3
	SD	24,1	41,2	35,3	23,6	28,4	30,6	40,3	26,6
	Min	20	0	12	20	0	12,5	0	8
	Max	100	100	100	100	95	100	100	100
Gesamt	M	77,2	71,0	72,8	60,7	51,9	80,0	80,8	67,3
	SD	26,1	42,5	30,8	24,5	24,3	28,4	37,9	24,2
	Min	15	0	12,0	15	0	12,5	0	8
	Max	100	100	100	100	95	100	100	100
GesNorm	M	85,71	83,70	79,08	68,05	63,27	88,76	90,35	73,88
	SD	22,10	31,73	27,38	20,15	18,47	18,40	25,62	16,38
	Min	0	0	0	0	0	0	0	4
	Max	100	100	100	100	100	100	100	100

Tabelle 9: Ergebnisse des SF-36 (bei möglichen Skaleneinheiten von 0-100) – MMD/MMS im Vergleich zum Normkollektiv gemäß des SF-36-Manuals (GesNorm= Gesamtes Normkollektiv, KöFuFä = Körperliche Funktionsfähigkeit, KöRoFu = Körperliche Rollenfunktion, KöSch = Körperliche Schmerzen, AllGes = Allgemeine Gesundheit, Vit = Vitalität, SoFuFä = Soziale Funktionsfähigkeit, EmRoFu = Emotionale Rollenfunktion, PsyWo = Psychisches Wohlbefinden)

4.9.5 Ergebnis des Nottingham Health Profile

Die Ergebnisse der sechs Dimensionen wurden in Subskalen von 0-100 umgerechnet, wobei im Gegensatz zum SF-36 ein hoher Wert für einen eingeschränkten subjektiven Gesundheitszustand steht. 24 Studienteilnehmer beantworteten diesen Test.

Die gesamte Kohorte gab bei der *Schmerzskala* im Vergleich zu den anderen Skalen mit im Mittel 9,4 Skaleneinheiten (\pm SD 13,9; Minimum 0; Maximum 100) die geringste Beeinträchtigung an. Am schlechtesten bewerteten sowohl die MMD (Mittelwert 40,0 Punkte; \pm SD 34,4; Minimum 0; Maximum 100) als auch MMS- Patienten (Mittelwert 35,7 Punkte; \pm SD 44,3; Minimum 0; Maximum 100) die *Energieskala*. Der Gesamtdurchschnitt der *Energieskala* betrug 37,5 Punkte (\pm SD 39,7; Minimum 0; Maximum 100). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen MMD und MMS lagen nicht vor (siehe Tabelle 10).

		NHP-Dimensionen					
		1. Energie	2. Schmerz	3. Emotionale Reaktion	4. Schlaf	5. Soziale Isolation	6. Mobilität
MMD	M	40,0	3,8	15,6	24,0	10,0	7,5
	SD	34,4	8,4	23,5	35,0	19,4	15,8
	Min	0	0	0	0	0	0
	Max	100,00	25,00	66,70	80	60,00	50,00
MMS	M	35,7	13,4	23,8	32,9	15,7	12,5
	SD	44,3	15,9	30,5	31,0	26,2	17,0
	Min	0	0	0	0	0	0
	Max	100,00	50,00	100,00	100,00	80,00	50,00
Gesamt	M	37,5	9,4	20,4	29,2	13,3	10,4
	SD	39,7	13,9	27,5	32,3	23,3	16,3
	Min	0	0	0	0	0	0
	Max	100,00	50,00	100,00	100,00	80,00	50,00

Tabelle 10: Ergebnisse des NHP (bei möglichen Skalenwerten von 0-100) – MMD/MMS

4.9.6 Ergebnis des Beck-Depressions-Inventars

24 Patienten beantworteten den Test. Der Median im BDI betrug 7 Punkte (Interquartilbereich 1;14). Es wurden minimal 0 Punkte erreicht, maximal 39 Punkte. Letzteres Ergebnis entspricht einer schweren depressiven Symptomatik (≥ 29 Punkte; $n=1$). Zwei Studienteilnehmer zeigten ein BDI-Ergebnis, das als mittelschwere depressive Symptomatik eingruppiert wird (20-28 Punkte), fünf Patienten hatten eine leicht depressive Symptomatik (13-19 Punkte). Die verbleibenden 16 Patienten hatten basierend auf dem BDI keine depressiven Symptome (≤ 12 Punkte). Insgesamt bedeutet dies, dass 12,5 % der Studienpatienten, die den Fragebogen beantworteten (3 von 24), eine relevante, nämlich mittelschwere bis schwere depressive Symptomatik zum Zeitpunkt der Studienteilnahme aufwiesen und ein Drittel (8 von 24) überhaupt eine depressive Symptomatik, die jedoch bei 62,4 % dieser Patienten lediglich leichtgradig war.

Abbildung 21 zeigt die Ergebnisse des BDI bei MMD-Erkrankten im Vergleich zu MMS-Erkrankten. Hier ist zu sehen, dass keiner der MMD-Erkrankten eine relevante depressive Symptomatik zeigte. Bei 81,3 % (13 von 16) der MMS-Erkrankten weist der BDI auf kein bzw. ein nur leichtes depressives Syndrom hin. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen MMD und MMS zeigte sich nicht.

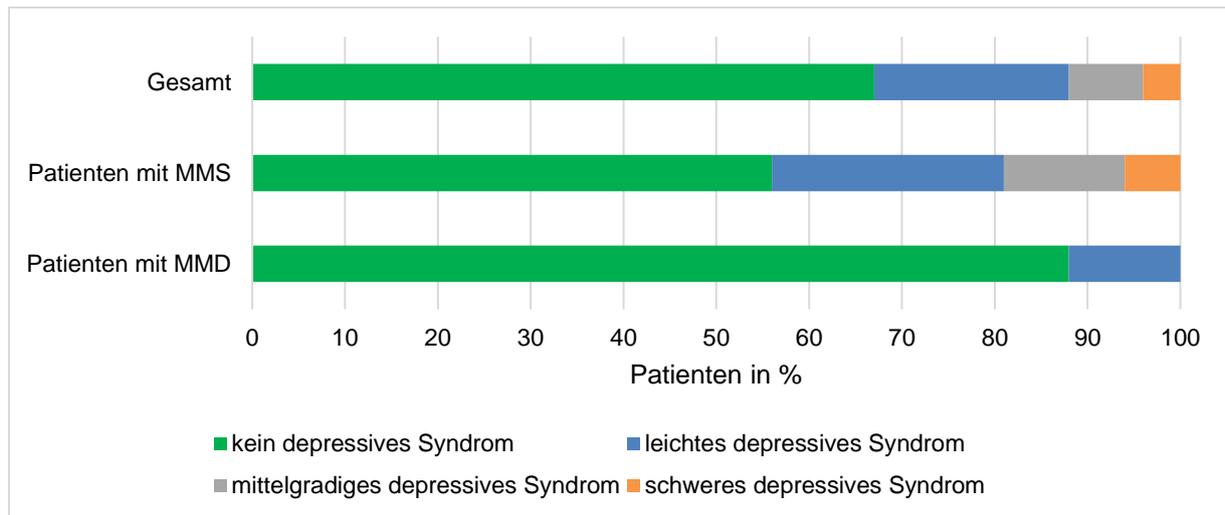


Abbildung 21: Ergebnis des Beck Depression Inventar Tests – MMD/MMS

4.9.7 Zusammenhang zwischen BDI und CERAD sowie NIHSS

Die Korrelation zwischen dem BDI-Test und der CERAD-Testbatterie sowie der NIHSS wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests bestimmt, um einen möglichen Zusammenhang zwischen einer psychischen Belastung mit der neurokognitiven Fähigkeit zu eruieren. Es stellte sich eine signifikante Korrelation zwischen den Untertests *MMST* ($p= 0,004$), *Wortliste Total* ($p= 0,023$), *Wortliste 3. Durchgang* ($p= 0,04$), *Wortliste abrufen* ($p= 0,02$) und *Wortliste Savings* ($p= 0,023$) der CERAD-Testbatterie und den gruppierten BDI-Ergebnissen dar. Zu den anderen Untertests sowie dem NIHSS zeigte sich jedoch keine signifikante Abhängigkeit.

4.9.8 Ergebnis des Ängstliche-Gedanken-Inventars

Der Median der AnTI-Gesamtpunktzahl betrug 33 Punkte (Interquartilbereich 26,5;40). Bei dieser Summenskala (Totale Sorge) wurden minimal 22 Punkte und maximal 74 Punkte erreicht. 20 % der Studienteilnehmer (5 von 25) zeigten ein AnTI-Ergebnis, das unterhalb des Normintervalls lag. Die erlangte Punktzahl von 76 % der Patienten (17 von 25) befand sich innerhalb und bei einem Patienten oberhalb des Normintervalls. Die drei Subskalen *Metagedanken*, *Gesundheitliche Sorge* und *Soziale Sorge* zeigten folgende Ergebnisse: Die *Soziale Sorge* lag bei 32 % der Studienteilnehmer (8 von 25) unterhalb des Normintervalls (33 % der MMD-Erkrankten (3 von 9); 31 % der MMS-Erkrankten (5 von 16)). Sie stellt somit die Subskala mit den schlechtesten Testergebnissen dar. Die besten Testergebnisse wurden bezogen auf die

Gesundheitliche Sorge angegeben. In dieser Subskala gab es kein Patientenergebnis, das unterhalb des Normintervalls eingeordnet wurde (siehe Abbildung 22). Zum genaueren Vergleich der AnTI-Ergebnisse von MMD- zu MMS-Erkrankten siehe Abbildung 23. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen MMD und MMS konnte nicht nachgewiesen werden.

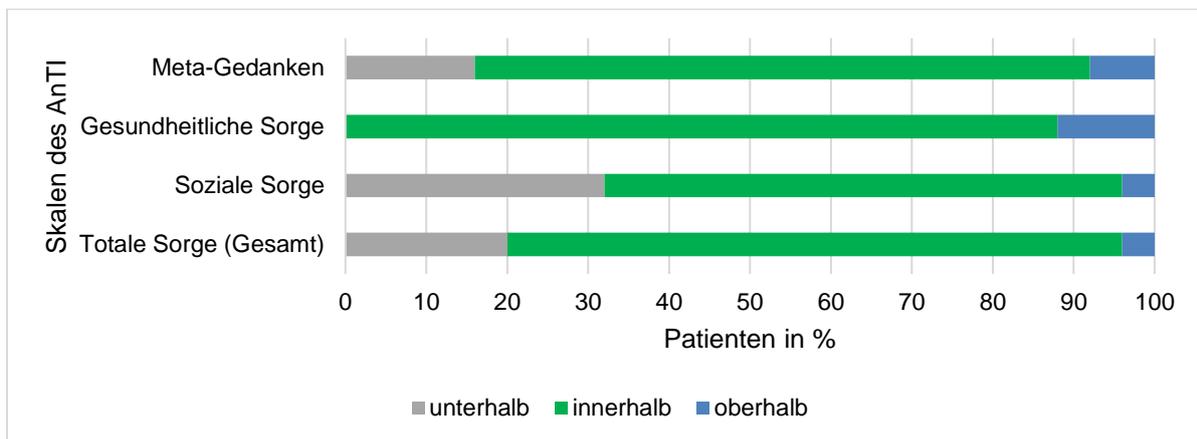


Abbildung 22: AnTI- Ergebnisse verglichen mit dem Normintervall - Gesamt.

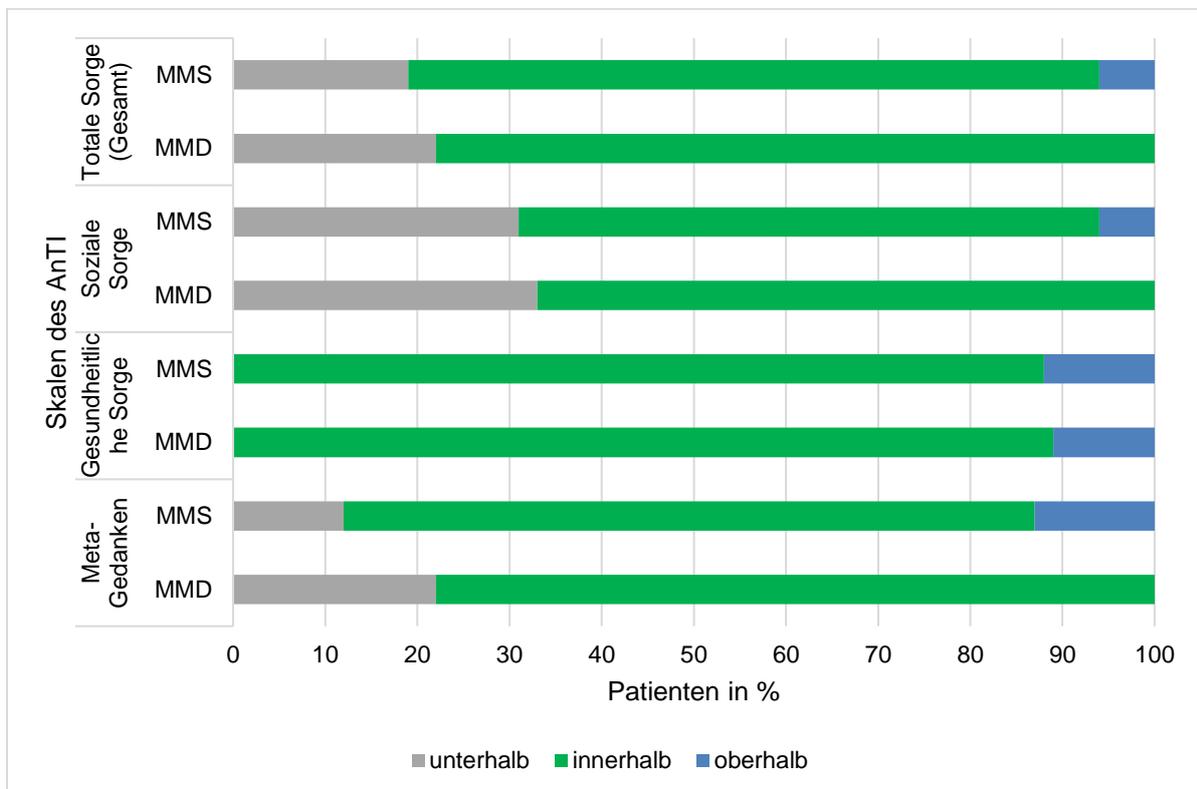


Abbildung 23: AnTI- Ergebnisse verglichen mit dem Normintervall – MMD/MMS

5 DISKUSSION

MMA ist eine seltene zerebrovaskuläre Krankheit, die in Deutschland weitgehend unbekannt ist. Bisher beschäftigten sich nur selten kaukasische Studien mit der Erfassung und Auswertung der klinischen Präsentation von MMA, und noch weniger mit den möglichen klinischen Unterschieden zwischen MMD und MMS. Unsere Studie ist eine systemische Erfassung von epidemiologischen und klinischen MMA-Daten in Deutschland zur Erstellung eines Moyamoya-Registers. Die wichtigsten epidemiologischen wie auch klinischen Ergebnisse werden im Folgenden zusammenfassend dargestellt und bewertet. Einerseits wird das klinische Bild von MMA in Deutschland - vor allem in Hinblick auf mögliche kognitive und psychische Beeinträchtigungen sowie die Fragestellung, ob eine Schwangerschaft auch bei MMA-Patientinnen möglich ist - mit der vorhandenen Literatur verglichen und diskutiert. Überdies hinaus werden erhobene und verglichene Daten von MMA-Patienten, die definitionsmäßig an MMD oder MMS leiden, evaluiert.

5.1 Epidemiologie der Moyamoya- Angiopathie

Die epidemiologischen Daten unserer Kohorte entsprechen überwiegend Zahlen aus der Literatur. So zeigte sich bei einer weiblichen Dominanz mit 1:1,7 ein ähnliches Geschlechterverhältnis in asiatischen und nordamerikanischen Studien (Ahn et al., 2014; Baba et al., 2008; Kim, 2016; Uchino et al., 2005). Andere europäische Studien hingegen beschreiben eine ausgeprägtere weibliche Prädominanz mit einem 3-4,5-fachen Vorkommen weiblicher MMA-Patienten (Acker et al., 2015; Kraemer et al., 2019; Saarela et al., 2017). Die Studienkohorte in der Essener Studie (200 Studienteilnehmer) beschreibt zum Beispiel ein Geschlechterverhältnis von 1:3,2 (m:w) (Kraemer et al., 2019).

Insgesamt lässt sich anhand unserer Studie, im Einklang mit anderen Studienergebnissen, auf ein häufigeres, mindestens doppeltes Vorkommen weiblicher MMA-Patienten schließen.

In unserer Studie lag das mittlere Alter bei Auftreten einer MMA-Symptomatik aller Patienten bei 34 (± 15) Jahren, das Diagnosealter bei 36 (± 14) Jahren. Hierbei wiesen jedoch 21,4 % der Patienten retrospektiv bereits in der Jugend MMA-Symptome auf

und 12 % der Patienten erhielten ihre MMA-Diagnose im Alter von <18 Jahren. Bestätigt werden unsere Studienergebnisse mit ähnlichen europäischen und nordamerikanischen MMA- Daten (Acker et al., 2015; Guzman et al., 2009; Kraemer et al., 2019; Uchino et al., 2005). Asiatische Studien zeigen im Gegensatz zu unserer Studie einen größeren Inzidenz-Peak im Kindesalter (5-14 Jahre) und einen weiteren etwas älteren Inzidenz-Peak im mittleren Erwachsenenalter (40-54 Jahre) (Ahn et al., 2014; Wakai et al., 1997). Im Kontrast dazu zeichnete sich in einer anderen epidemiologischen MMA-Datenerhebung aus Japan ein Peak-Shift ab. Hier lag der höchste Alterspeak bei 40 Jahren; außerdem waren lediglich 15 % der Betroffenen beim On-set <18 Jahre alt (Baba et al., 2008). Diese Diskrepanz könnte einerseits eine Annäherung zu den europäischen und nordamerikanischen Daten bedeuten und sich andererseits auch durch die unterschiedlichen Quellen (Krankenhauswahl) erklären (Baba et al., 2008).

Zusammenfassend zeigt unsere Studie, wie auch andere Studien von Kaukasiern zwei Altersgipfel mit einer ausgeprägteren MMA-Häufung im mittleren Erwachsenen- und einer eher geringeren im Kindesalter.

Die Häufigkeit einer positiven Familienanamnese variiert abhängig vom Patientenkollektiv. In der vorliegenden Studie beschrieben 14,7 % der Patienten MMA-Fälle in der Familie. Zudem zeigten mehr als zwei Drittel der Studienteilnehmer Schlaganfallereignisse bei Verwandten 1. und entfernteren Grades auf; darunter erlitten 4 von 27 Verwandte diese bereits vor dem 50. Lebensjahr. Ob ggf. ein MMA hinter den familiären Schlaganfällen steckte, bleibt spekulativ. In anderen europäischen und nordamerikanischen Studien zeigten im Vergleich lediglich 0-5,7 % der Studienteilnehmer eine positive MMA-Familienanamnese (Acker et al., 2015; Bersano et al., 2019; Gaillard et al., 2017; Kraemer et al., 2019; Saarela et al., 2017). In den USA wurden zum Beispiel Daten von 537 MMD-Patienten im Zeitraum von 1985 bis 2015 ausgewertet. Hierbei handelte es sich in 18 Fällen um familiäre MMD-Fälle. Dies entspricht einer familiären Häufung von 3,4 % (Gaillard et al., 2017). In Asien zeichnet sich im Gegensatz dazu bei 9-15% der MMA-Patienten eine positive Familienanamnese ab (Baba et al., 2008; Bao et al., 2015; Kim et al., 2010b; Kuriyama et al., 2008).

Im Vergleich zu anderen Studien entspricht die festgestellte familiäre Häufung unserer Studie ungefähr den Fallzahlen im asiatischen Raum. Sie liegt jedoch über dem

familiären Aufkommen bei MMA-Patienten, die bisher in anderen europäischen und nordamerikanischen Studien beschrieben wurde. Die hohe Prozentzahl in unserer Studie lässt sich auch dadurch erklären, dass die Studie zwei Mal je zwei miteinander verwandte Patienten einschloss und eine verhältnismäßig geringe Kohortenanzahl vorlag. Daher ist unser Ergebnis einer etwa 15 %igen familiären Häufung kritisch zu hinterfragen und sollte in weiteren Studien eruiert werden.

5.2 Klinisches Bild der Moyamoya- Angiopathie

Lediglich ein Patient unserer Studie zeigte bei Diagnosestellung eine akute Blutung, während bei mehr als vier Fünftel der Patienten ein ischämischer Insult oder TIA zur Diagnose führte. Studien asiatischer Bevölkerungsgruppen zeigen im Gegensatz dazu, dass erwachsene MMA-Patienten häufiger Hirnblutungen aufweisen, während asiatische Kinder mit MMA eher TIAs und ischämische Infarkte erleiden (Scott, Smith, 2009). So wurden bei 21-62 % der asiatischen MMA-Patienten intrakranielle Hämorrhagien festgestellt (Acker et al., 2015). Ähnlich unserer Ergebnisse, ergaben weitere deutsche und nordamerikanische Studien übereinstimmend, dass ischämische Infarkte bei MMA-Patienten häufiger auftreten als hämorrhagische (Acker et al., 2015; Guzman et al., 2009; Kainth et al., 2013; Kraemer et al., 2019; Uchino et al., 2005).

Somit zeigen unsere Ergebnisse, ebenso wie andere MMA-Studien mit Kaukasiern, dass MMA-Patienten aus dem nicht-asiatischem Raum vor allem unter ischämischen Ereignissen leiden und Hämorrhagien seltener auftreten.

Fast ein Fünftel der Patienten unserer Studie gaben rückblickend Kopfschmerzen als Erstsymptom an. Kopfschmerzen werden, sofern gezielt danach gefragt wird, als eines der häufigsten Symptome von MMA-Patienten gesehen. (Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis; Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Infractable Diseases, 2012). Hierunter werden in der Literatur sowohl migränetypische Kopfschmerzen, als auch Kopfschmerzen vom Spannungstyp gefasst (Kraemer et al., 2017). Es gibt mehrere Hypothesen über die Pathogenese von Moyamoya-assoziierten-Kopfschmerzen. So könnten Dilatationen der anormalen Kollateralgefäße durale Nozirezeptoren stimulieren und so Ursache des Kopfschmerzes sein (Zach et al.,

2010). Doch auch die chronische, nur zum Teil kompensierte cerebrale Hypoperfusion bei Moyamoya-Patienten sollte als Pathomechanismus in Betracht gezogen werden (Arnglim et al., 2016; Park-Matsumoto et al., 1999). Weiterhin werden postoperative Kopfschmerzen aufgrund von chirurgischen Therapien wie z. B. nach Bypass Operationen, diskutiert (Seol et al., 2005). Andere Studien zeigten postoperativ eine Verbesserung der Kopfschmerzsymptomatik (Kraemer et al., 2017).

Die häufig positive Kopfschmerz-Anamnese der MMA-Patienten in unserer Studie unterstreicht die Wichtigkeit, in weiteren Kohortenanalysen tiefgründiger den Charakter und den Subtypus der „MMA-Kopfschmerzen“ sowie mögliche Kausalzusammenhänge zu eruieren, um diese zukünftig früher erkennen und gezielt behandeln zu können. Hierzu dient unser Moyamoya-Register als guter Ausgangspunkt.

Unsere Studie befasste sich auch mit der kognitiven Funktionsfähigkeit von MMA-Patienten. Die CERAD-Test-Ergebnisse der vorliegenden Kohorte zeigen negativ abweichende Resultate im Vergleich zur Normstichprobe und geben somit Anhalt auf eine kognitive Beeinträchtigung der Patienten. Dies spiegelt sich in Ergebnissen der Literatur wider, in der MMA- assoziierte kognitive Beeinträchtigungen sowohl bei Kindern (Hogan et al., 2005; Sato et al., 1990), als auch bei Erwachsenen nachgewiesen wurden (Karzmark et al., 2008). Eine neuere Metanalyse, die 17 Studien mit insgesamt 434 MMA-Patientendaten einschloss, zeigte bei etwa 30 % - gleichermaßen bei Erwachsenen und Kindern - eine kognitive Funktionseinschränkung (Kronenburg et al., 2018). Ob die kognitiven Beeinträchtigungen von MMA-Patienten im Zusammenhang mit Veränderungen des zerebralen Blutflusses und der daraus folgenden chronischen Hypoperfusion oder aufgrund sekundärer Parenchymschäden durch ischämische Schlaganfälle steht, ist unklar (Karzmark et al., 2012; Kronenburg et al., 2018) und möglicherweise interindividuell nicht heterogen.

Die vorliegende Kohorte zeigt bei vier von sechs Patienten, ohne nachgewiesene intrakranielle Infarkte in der Vorgeschichte, vereinzelt kognitive Einbußen gemessen in den CERAD-Ergebnissen. Die Literatur beschreibt dazu übereinstimmend, dass auch MMA-Patienten ohne Schlaganfälle in der Vorgeschichte kognitive Defizite aufwiesen (Festa et al., 2010; Karzmark et al., 2012). Ferner zeigte eine Studie über MMA-Patienten, die bereits einen Infarkt erlitten hatten, mittels Single photon emission

computed tomography größere Perfusionsdefekte als die im MRI nachgewiesenen Infarktläsionen (Kim et al., 2009). Dies stützt die Hypothese, dass auch ohne stattgehabten Infarkt Perfusionsdefizite vorliegen, die klinisch zu einer Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit führen. Ein Zusammenhang wurde gezielt zwischen Neuronenverlust im bilateralen frontalen medialen Kortex und kognitiver Dysfunktion bei MMA nachgewiesen (Nakagawara et al., 2012). Dies würde bedeuten, dass kognitive Defizite bei MMA-Patienten nicht ausschließlich unmittelbare Folge des durch den jeweiligen ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall bedingten Hirnsubstanzverlust begründet sind, sondern am ehesten auf dem Boden einer chronischen Hypoperfusion pathophysiologische Veränderungen bestehen können, die darüber hinaus zu Einschränkungen in der kognitiven Leistungsfähigkeit führen könnten.

In unserer Studie haben wir uns auch der Untersuchung der einzelnen neuropsychologischen Domänen mit der Frage nach einem bestimmten Muster kognitiver Defizite bei MMA gewidmet. Die Patienten unserer Studie waren vor allem im Bereich der exekutiven Funktionen und in der visuokonstruktiven Fähigkeit gestört. Die Exekutivfunktionen beschreiben komplexe Kontrollprozesse, die für die Planung, Koordination, Sequenzierung und Überwachung kognitiver Operationen verantwortlich sind und meist im Frontallappen vermittelt werden (Festa et al., 2010; Salthouse et al., 2003). Die Defizite in der Verarbeitungsgeschwindigkeit und den exekutiven Funktionen sind Fehlfunktionen, die der „vaskulären kognitiven Beeinträchtigung“ (vascular cognitive impairment), bei dem auch eine bihemisphärische Dysfunktion vorliegt, sehr ähnlich sind (Festa et al., 2010; Hachinski et al., 2006). Andere Studien zeigen ebenfalls vornehmlich Beeinträchtigungen der Exekutivfunktionen, aber auch Störungen in zusätzlichen Domänen wie Aufmerksamkeit, Geschwindigkeit, expressiven Sprachkenntnissen und Intelligenz (Araki et al., 2014; Festa et al., 2010; Karzmark et al., 2012; Kronenburg et al., 2018).

Die kognitiven Fehlfunktionen scheinen unterschiedliche Domänen betreffen zu können. Lediglich ein Patient unserer Studie zeigte ein Defizit im CERAD-Teil: Wortliste lernen/wiedererkennen/abrufen, welcher die Funktion des deklarativ-semantischen Gedächtnisses, also die Lern- und Merkfähigkeit, überprüft. Diese Gehirnfunktion wird vor allem im medialen Temporallappen und dem Neokortex verarbeitet. Sogar Patienten, die einen Mediainfarkt erlitten, wiesen dennoch in besagtem Testanteil Normwerte auf. Dies lässt ebenso vermuten, dass bei MMA, auch

unabhängig von einem Schlaganfallereignis, weitere Prozesse zu kognitiven Defiziten führen können.

Dennoch zeigte sich in unserer Studie im Vergleich zwischen den CERAD-Ergebnissen und dem Ausmaß der körperlichen neurologischen Behinderung anhand der NIHSS-Ergebnisse eine Abhängigkeit der neuropsychologischen Leistungen vom Ausmaß der Behinderung gemessen in der Punktzahl im NIHSS in den Untertests Wortliste abrufen, konstruktive Praxis und phonematische Flüssigkeit. Das bedeutet, dass kognitive Defizite zwar ohne Hirninfarkte auftreten können, dass jedoch bei residualen neurologischen Einschränkungen nach Schlaganfall diese durchaus mit einer kognitiven Einbuße einhergehen können und diese auch in Abhängigkeit des Ausmaßes quantitativ beeinflussen. Insbesondere bei aphasischen Störungen liegt dies nahe; andere neuropsychologische Domänen können jedoch ebenfalls durch Verarbeitungsgeschwindigkeit, Psychomotorik, Defizite der Motorik und auch durch Sehstörungen beeinflusst werden.

Analysiert man die aktuelle Literatur, entsteht eine kognitive Störung im Rahmen der MMA am wahrscheinlichsten durch das Zusammenspiel einer medio-frontalen Hypoperfusion, einem Untergang der weißen Substanz und bestehenden Infarktarealen (Calviere et al., 2010; Kronenburg et al., 2018; Mogensen et al., 2012). Die Entstehung der kognitiven Beeinträchtigung ist somit interindividuell nicht einheitlich. Dies steht im Einklang mit unseren Ergebnissen, ohne dass wir gezielt Untersuchungen des Ausmaßes und der genauen Lokalisation eines ischämischen strukturellen Gewebeunterganges bzw. einer funktionell bedeutsamen zerebralen Hypoperfusion vorgenommen haben und diese ins Verhältnis zu neuropsychologischen Leistungen gesetzt haben. Dies würde einen prospektiven Zugang und eine einheitliche bildgebende Zusatzdiagnostik - morphologisch sowie funktionell - erfordern.

Wir befassten uns in unserer Studie ebenfalls mit dem Thema einer möglichen psychischen Belastung bei MMA-Patienten. Im Vergleich zum deutschen Normkollektiv zeigte sich im SF-36 in allen Dimensionen ein schlechteres Ergebnis. Am Schlechtesten schätzten die Studienteilnehmer ihre Lebensqualität bezogen auf die Vitalität und die körperliche Rollenfunktion ein. Andere Studien zeigen ebenfalls eine Lebensqualitätsminderung bei MMA-Patienten, wobei die Dimensionsausprägungen unterschiedlich ausfielen (Savolainen et al., 2019; Su et al.,

2013). Somit zeigen sich MMA-Patienten, vergleichbar mit Patienten nach einem Schlaganfall oder anderen chronischen neurologischen Erkrankungen, in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt (De Wit et al., 2017; Wikman et al., 2011).

Anhand des BDI konnte in unserer Studie ein mittelschweres-schweres depressives Syndrom bei 12,5 % festgestellt werden. Mit 20 % pathologischer Werte bezogen auf das Ausmaß ihrer Ängste, kam bei der vorliegenden Kohorte vor allem im Bereich der Sozialen Sorge eine psychische Belastung zum Vorschein. In der Literatur zeigten sich bei etwa einem Drittel der MMA-Erkrankten relevante depressive Symptomaten und Ängste (Festa et al., 2010; Karzmark et al., 2012). Im Vergleich wurde die Prävalenz für ein mittelschweres bis schweres depressives Syndrom und für Ängste nach einem Schlaganfall mittels BDI und Beck Anxiety Inventory auf 23 % und 21 % geschätzt (Barker-Collo, 2007).

Wir stellten uns auch die Frage, ob eine psychische Belastung mit der kognitiven Fähigkeit von MMA-Patienten im Zusammenhang steht. Unserer Studienergebnisse zeigte eine signifikante Korrelation zwischen 3 von 11 Teilen der CERAD-Batterie und den BDI-Ergebnissen. In den meisten Untertests der CERAD-Testbatterie sowie im NIHSS zeigte sich keine signifikante Abhängigkeit zu den BDI-Ergebnissen. Dies zeigt, dass obwohl einige MMA-Patienten an einer depressiven Verstimmung leiden, dies im Verhältnis jedoch nur wenig Einfluss auf die neurokognitive Fähigkeit hat. Das wird auch in einer anderen Studie bestätigt (Karzmark et al., 2012). Eine andere Studie beschrieb wiederum die Verbesserung der Lebensqualität von MMA-Patienten nach einer Revaskularisierung (Guzman et al., 2009).

Zu bedenken ist, dass es bisher keine kurative Therapie für MMA gibt, daher könnte gerade die Ungewissheit über den Progress der Erkrankung und den zukünftigen gesundheitlichen bzw. den sozialen Status des Patienten die psychische Belastung der Patienten erklären. Die insgesamt betrachteten besseren Ergebnisse im BDI-Test unserer Kohorte im Vergleich zu den oben beschriebenen Studienergebnissen könnte sich durch den Zeitpunkt der Datenerhebung erklären, da z. B. etwa ein Drittel unserer Patienten bereits im Vorfeld eine operative Therapie erhielten. Dennoch zeigen unsere Daten eine neuropsychologische Beeinträchtigung der MMA-Patienten, die nicht vernachlässigt werden sollte. MMA-Patienten benötigen nicht nur regelmäßige angiologische Kontrollen, sondern auch eine psychologische Betreuung, um das längerfristige Wohl des Patienten zu gewährleisten. Systematische prospektive Erhebungen über längere Krankheitsverläufe und unter unterschiedlichen Therapien

wären hier von großem Interesse, um Faktoren der Krankheitsbewältigung im Verlauf nach der Diagnosestellung, Ausmaß und Besserung von klinischen Symptomen und Einfluss von psychosozialen Zusatzfaktoren zu evaluieren. Dies ist nur im Rahmen großer Moyamoya-Register, im Bestfall multizentrisch, möglich und könnte an unserem Zentrum systematisch weiterverfolgt werden.

Kein Teilnehmer unserer Studie, der sich einer operativen Therapie unterzogen hat, zeigte bisher postoperativ weder ischämische noch hämorrhagische Insulte und demnach ein durchweg positives Therapieergebnis. Die Rate der Reinfarkte bzw. der Rezidivblutungen von MMA-Patienten unter konservativer Therapie, bzw. präoperativ wurde in unserer Studie nicht explizit eruiert. Auch andere Studien berichten über klare Erfolge der chirurgischen Therapie bei symptomatischen MMA-Patienten, wenn auch ein gewisses postoperatives Schlaganfallrisiko, sowie die Komplikation eines postoperativen cerebralen Hyperperfusionssyndroms, diskutiert wurde (Fujimura et al., 2007; Kim et al., 2016b; Scott, 2001).

Grundsätzlich gab die Mehrheit der vorliegenden Kohorte keine oder nur leichte Einschränkungen im Alltag an. Mehr als zwei Drittel waren weiterhin berufs- bzw. schulfähig. In Anbetracht der insgesamt beschriebenen klinischen Symptomatik unserer Kohorte (s. o.) zeigte sich bisher ein eher chronischer, wenig progressiver Krankheitsverlauf. Dies passt zu den Ergebnissen einer Follow-Up Studie aus Finnland (Savolainen et al., 2019). Gegensätzlich beschreiben andere Studien, dass MMA bei den meisten Patienten, wenn auch schneller oder langsamer, unweigerlich fortschreitet (Hallemeier et al., 2006; Kuroda, 2015; Zhao et al., 2017) und MMA-Patienten vom hämorrhagischen Typ eine schwere Progredienz mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate bei Rezidivblutungen aufweisen (Kobayashi et al., 2000; Kuroda, Houkin, 2008). Überdies hinaus kann die Prognose ebenfalls durch das Vorhandensein von Komorbiditäten, insbesondere bei MMS-Patienten (Kardiopathie usw.) verändert sein. Diese Komorbiditäten sollten untersucht und berücksichtigt werden (Herve et al., 2018).

Insgesamt ist anzumerken, dass unsere Studienergebnisse auf der Basis einer retrospektiven Datenerhebung mit der Kopplung einer Querschnittsuntersuchung entstanden sind und daher nur limitiert Aufschluss über den genauen Krankheitsverlauf geben. Das entstandene Moyamoya-Register dient an dieser Stelle

jedoch als guter Ausgangspunkt, um den Krankheitsverlauf, insbesondere bezogen auf die Reinfarkt-Inzidenz und neuropsychologische Funktionsfähigkeit, weiter prospektiv zu evaluieren.

5.3 Moyamoya Syndrom im Vergleich zu Moyamoya Disease

Unsere Studie stellte mit einem Verhältnis von 17 zu 13 ein häufigeres Auftreten von MMS im Vergleich zu MMD dar. Dies wird in der Literatur bestätigt, in der ebenfalls ein höherer Anteil an MMS-Patienten in westlichen Ländern beschrieben wird (Cho, Tominaga, 2010; Guey et al., 2015; Khan et al., 2003). Dies steht im Gegensatz zu dem Verhältnis in asiatischen Ländern. So ergab zum Beispiel eine japanische Umfrage, dass die Verbreitung von MMS mehr als zehnmal geringer war als die von MMD (Hayashi et al., 2014). Eine genaue Erklärung für diese Verteilung liegt bisher nicht vor, jedoch könnte der Unterschied auch auf die Epidemiologie von den bestehenden Grunderkrankungen in den unterschiedlichen Ländern zurückzuführen sein.

Im Vergleich der beiden Gruppen konnte in unserer Studie kein signifikanter Geschlechterunterschied von MMD zu MMS dargestellt werden. Auch in der Familienanamnese zeichnete sich bezüglich der familiären Häufung keine Differenz zwischen MMD und MMS ab. Die Studie in Berlin hingegen zeigte keine familiäre Häufung bei Patienten mit MMS (Acker et al., 2016). Die MMD-Gruppe unserer Kohorte war bezüglich des Patientenalters beim Auftreten erster MMA-Symptome und der Diagnosestellung signifikant jünger als die MMS-Gruppe. Dies wird auch in einer anderen Studie bestätigt (Acker et al., 2016). Der Grund für diesen Unterschied ist bisher noch unklar und wird in anderen Studien kaum thematisiert.

In Hinsicht auf das klinische Bild zeigten sich unserer Studie ebenfalls weder bei den allgemeinen Symptomen noch bei den neuro-psychologischen Beeinträchtigungen signifikante Unterschiede. Auch eine andere Studie präsentierte klinisch keine signifikante Diskrepanz zwischen MMD und MMS (Kraemer et al., 2019).

Anhand der geringen Unterschiede von MMD und MMS in unseren Studienergebnissen wird der Oberbegriff MMA als Zusammenfassung von MMD und MMS befürwortet, um die klinisch gleichwertige Schwere der Erkrankung und die gleiche Therapiebedürftigkeit hervorzuheben. Auch scheinen sich Patienten mit MMD

und MMS hinsichtlich der Diagnostik, des klinischen Bildes, der Komplikation und der ärztlichen (Langzeit-)Betreuung nicht wesentlich voneinander zu unterscheiden. Beide sollten von mit der Erkrankung vertrauten und erfahrenen Zentren betreut werden, unabhängig davon, ob es sich um eine „echte“ MMD handelt oder um ein MMS. Lediglich für wissenschaftliche Fragestellungen, insbesondere hinsichtlich Ursachen und Pathophysiologie, ist eine genaue Unterscheidung notwendig.

5.4 Ist die Moyamoya- Angiopathie eine Kontraindikation für eine Schwangerschaft?

Die MMA-Patientinnen unserer Studie zeigten keine signifikante Inzidenzerhöhung von Schlaganfällen oder TIA während der Schwangerschaft. Die erfassten Geburten verliefen insgesamt unabhängig vom Geburtsweg (vaginale Entbindung/ Sectio caesarea) und unabhängig davon, ob sie vor oder nach der MMA-Diagnose stattfand, stets komplikationslos.

In älteren Studien wurde gegensätzlich zu unseren Ergebnissen ein erhöhtes Risiko für Schwangere, prä-/peri- und postpartal einen ischämischen oder hämorrhagischen Infarkt zu erleiden, beschrieben (Bateman et al., 2006; Wiebers, 1985). Es wurde angenommen, dass während der vaginalen Endbindung, aufgrund von häufiger Hyperventilation und Hypokapnie, eine verringerte Hirndurchblutung auftreten kann. Daher wurde MMA-Patientinnen eher ein Kaiserschnitt empfohlen (Fujimura et al., 2013; Maragkos et al., 2018). Des Weiteren wurden ebenfalls entgegen unseren Studienergebnissen, gerade Frauen, die im Vorfeld unter einer asymptomatischen MMA litten, bzw. noch nicht MMA-diagnostiziert waren, ein erhöhtes Risiko für ein zerebrovaskuläres Ereignis während der Schwangerschaft und der Geburt zugeschrieben (Takahashi et al., 2012). Eine deutsche Studie zeigte einen Vorteil von operativer Revaskularisation und einer Antikoagulationstherapie vor der Schwangerschaft, um ischämische Anfälle während der Schwangerschaft zu vermindern (Acker et al., 2018).

Andere japanische und nordamerikanische Studien zeigten jedoch passend zu unseren Ergebnissen, dass eine Schwangerschaft bei bekanntem MMA das Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse nicht signifikant erhöhen würde oder eine Bypass-Operation vor der Schwangerschaft, bzw. eine Sectio caesarea, das Risiko eindeutig vermindern würde (Komiyama et al., 1998; Maragkos et al., 2018; Takahashi et al.,

2012). Jüngste Studien legen nahe, dass eine vaginale Entbindung mit epiduraler Anästhesie in Betracht gezogen werden kann, da sie mit keinem erhöhten Risiko für zerebrovaskuläre Komplikationen verbunden ist (Sato et al., 2015; Tanaka et al., 2015).

In Anbetracht der komplikationslosen Verläufe von vaginalen Entbindungen und Kaiserschnitten in unserer Studie stellt MMA, auch in Übereinstimmung mit dem größten Anteil der Literatur, unter Berücksichtigung eines gut eingestellten Blutdrucks und einer korrekten Ventilation des Patienten keine Kontraindikation für eine Schwangerschaft dar (Inayama et al., 2019; Maragos et al., 2018). Für das Patientenmanagement steht vor allem die gründliche Betreuung der Patientinnen durch einen Gynäkologen, Neurologen als auch durch einen Neurochirurgen im Vordergrund. Der Geburtsweg ist von sekundärer Bedeutung, solange eine stabile Hirndurchblutung gewährleistet ist (Inayama et al., 2019). Somit ist sowohl ein Kaiserschnitt als auch eine schmerzlose vaginale Geburt mit epiduraler Anästhesie zu empfehlen (Jung et al., 2015; Maragos et al., 2018; Tanaka et al., 2015).

Insgesamt sind unsere Studienergebnisse insbesondere für junge MMA-Patientinnen mit Kinderwunsch von Bedeutung, da sie bzgl. einer möglichen Schwangerschaft und Geburt, hinsichtlich des gesundheitlichen Risikos für sich selbst und ihr Kind gut und sicher beraten werden sollten.

5.5 Hauptergebnisse der Studie im Überblick

- a. Zwar kommt MMA in Europa verglichen mit Asien seltener vor, sie sollte als wichtige Differentialdiagnose jedoch stets in Betracht gezogen werden.
- b. Es sind, ähnlich wie in Asien, etwa doppelt so viele Frauen wie Männer von MMA betroffen.
- c. MMA zeigt zwei Altersspeaks mit einer Häufung im mittleren Erwachsenen- und einem geringeren Vorkommen im mittleren Kindesalter.
- d. Es konnte eine familiäre Häufung bei MMS und MMD nachgewiesen werden.
- e. Klinisch trat der ischämische MMA-Typ wesentlich häufiger auf als der hämorrhagische MMA-Typ.
- f. Kognitive Funktionsstörungen treten ebenfalls bei adulten MMA-Patienten auf. Residuale neurologischen Einschränkungen nach Schlaganfall können mit einer kognitiven Einbuße korrelieren. Doch kognitive Defizite in MMA können auch ohne Hirninfarkte auftreten.
- g. Ein Teil der MMA-Patienten wird zusätzlich durch eine relevante depressive Symptomatik und durch Ängste belastet.
- h. MMA- Patienten, die sich einer operativen Therapie unterzogen haben, zeigten postoperativ weder ischämische noch hämorrhagische Insulte und demnach ein durchweg positives Therapieergebnis.
- i. MMD und MMS unterscheiden sich nur unwesentlich voneinander, was die klinisch gleichwertige Schwere der Erkrankung und die gleiche Therapiebedürftigkeit verdeutlicht.
- j. Eine Schwangerschaft ist trotz MMA möglich, der Geburtsweg sollte in Absprache mit dem Gynäkologen und Neurologen erfolgen. Grundsätzlich ist eine vaginale Geburt mit Periduralanästhesie oder aber ein Kaiserschnitt möglich.

5.6 Grenzen der Studie und Ausblicke

Limitation unserer Studie war die relativ geringe Probandenanzahl. Durch unsere Ergebnisse kann daher nicht uneingeschränkt auf alle europäischen MMA-Patienten geschlossen werden. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich ebenfalls nicht auf eine exakte Inzidenz von MMA in Deutschland schließen. Es sind randomisierte Multi-Center-Studien nötig, welche ein größeres MMA-Patientenkollektiv näher untersuchen. Die geringe Inzidenz dieser Erkrankung in unseren Breitengraden trägt jedoch zu der Schwierigkeit bei, große Fallzahlen zu erreichen.

Des Weiteren war das vorliegende Patientenkollektiv eine heterogene Gruppe, in der das Vorliegen von Moyamoya-Kollateralnetzen nicht als absolute Bedingung galt, um in die Studie eingeschlossen zu werden, obwohl dies in Japan als festgelegtes Diagnosekriterium gilt. Auch Patienten mit lediglich einer/mehreren Stenosen/Okklusionen der terminalen A. carotis interna und/oder der A. cerebri media/anterior waren Bestandteil der vorliegenden Studie. Begründet wurde dieses Einschlusskriterium unserer Studie in der dynamischen Gefäßerscheinung im MMA-Krankheitsverlauf: Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung z. B. im 1/4/5-Stadium nach Suzuki befanden und somit keine typische Kollateralgefäße mittels Angiographie aufwiesen, wurden ebenfalls in die Studie aufgenommen.

Erfreulicherweise wurde 2018 eine europäische Guideline erstellt, in der aktuelle Forschungsergebnisse zusammengefasst sind (Herve et al., 2018). Diese Datensammlung soll zur Registrierung von europäischen MMA-Fällen beitragen, um die Diagnostik und Behandlung von MMA in Europa zukünftig zu optimieren und die Erfahrungen mit diesen sehr speziellen Patienten zu bündeln.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Achrol AS, Guzman R, Lee M, Steinberg GK (2009). Pathophysiology and genetic factors in moyamoya disease. *Neurosurgical Focus* 26: E4.
2. Acker G, Czabanka M, Schmiedek P, Vajkoczy P (2018). Pregnancy and delivery in moyamoya vasculopathy: experience of a single European institution. *Neurosurg Rev* 41: 615-619.
3. Acker G, Goerdes S, Schmiedek P, Czabanka M, Vajkoczy P (2016). Characterization of Clinical and Radiological Features of Quasi-Moyamoya Disease among European Caucasians Including Surgical Treatment and Outcome. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 42: 464-475.
4. Acker G, Goerdes S, Schneider UC, Schmiedek P, Czabanka M, Vajkoczy P (2015). Distinct clinical and radiographic characteristics of moyamoya disease amongst European Caucasians. *European journal of neurology* 22: 1012-1017.
5. Aebi C (2002). Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP: Eine Multi-Center Studie. In Philosophisch-Historische Fakultät (Universität Basel).
6. Ahn IM, Park DH, Hann HJ, Kim KH, Kim HJ, Ahn HS (2014). Incidence, prevalence, and survival of moyamoya disease in Korea: a nationwide, population-based study. *Stroke* 45: 1090-1095.
7. Araki Y, Takagi Y, Ueda K, Ubukata S, Ishida J, Funaki T, Kikuchi T, Takahashi JC, Murai T, Miyamoto S (2014). Cognitive function of patients with adult moyamoya disease. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 23: 1789-1794.
8. Arbuthnott K, Frank J (2000). Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *J Clin Exp Neuropsychol* 22: 518-528.
9. Arngrim N, Schytz HW, Britze J, Amin FM, Vestergaard MB, Hougaard A, Wolfram F, de Koning PJ, Olsen KS, Secher NH, *et al.* (2016). Migraine induced by hypoxia: an MRI spectroscopy and angiography study. *Brain* 139: 723-737.
10. Baaj AA, Agazzi S, Sayed ZA, Toledo M, Spetzler RF, van Loveren H (2009). Surgical management of moyamoya disease: a review. *Neurosurgical Focus* 26: E7.
11. Baba T, Houkin K, Kuroda S (2008). Novel epidemiological features of moyamoya disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 79: 900-904.
12. Bacigaluppi S, Dehdashti AR, Agid R, Krings T, Tymianski M, Mikulis DJ (2009). The contribution of imaging in diagnosis, preoperative assessment, and follow-up of moyamoya disease: a review. *Neurosurgical Focus* 26: E3.
13. Bang OY, Fujimura M, Kim SK (2016). The Pathophysiology of Moyamoya Disease: An Update. *Journal of stroke* 18: 12-20.

- 14.** Bao XY, Duan L, Yang WZ, Li DS, Sun WJ, Zhang ZS, Zong R, Han C (2015). Clinical features, surgical treatment, and long-term outcome in pediatric patients with moyamoya disease in China. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 39: 75-81.
- 15.** Barker-Collo SL (2007). Depression and anxiety 3 months post stroke: prevalence and correlates. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists* 22: 519-531.
- 16.** Bateman BT, Schumacher HC, Bushnell CD, Pile-Spellman J, Simpson LL, Sacco RL, Berman MF (2006). Intracerebral hemorrhage in pregnancy: frequency, risk factors, and outcome. *Neurology* 67: 424-429.
- 17.** Beck AT, Steer RA, Carbin MG (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review* 8: 77-100.
- 18.** Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4: 561-571.
- 19.** Berger K, Weltermann B, Kolominsky-Rabas P, Meves S, Heuschmann P, Böhner J, Neundorfer B, Hense HW, Buttner T (1999). The reliability of stroke scales. The german version of NIHSS, ESS and Rankin scales. *Fortschr Neurol Psychiatr* 67: 81-93.
- 20.** Bersano A, Bedini G, Nava S, Acerbi F, Sebastiano DR, Binelli S, Franceschetti S, Farago G, Grisoli M, Gioppo A, *et al.* (2019). GEN-O-MA project: an Italian network studying clinical course and pathogenic pathways of moyamoya disease-study protocol and preliminary results. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 40: 561-570.
- 21.** Bersano A, Guey S, Bedini G, Nava S, Herve D, Vajkoczy P, Tatlisumak T, Sareela M, van der Zwan A, Klijn CJ, *et al.* (2016). Research Progresses in Understanding the Pathophysiology of Moyamoya Disease. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 41: 105-118.
- 22.** Birkeland P, Lauritsen J (2018). Incidence of Moyamoya Disease in Denmark: A Population-Based Register Study. *Acta neurochirurgica Supplement* 129: 91-93.
- 23.** Bower RS, Mallory GW, Nwojo M, Kudva YC, Flemming KD, Meyer FB (2013). Moyamoya disease in a primarily white, midwestern US population: increased prevalence of autoimmune disease. *Stroke* 44: 1997-1999.
- 24.** Brandicourt P, Blanc C, Bonnet L, Bejot Y, Ricolfi F, Drouet C, Moulin T, Thines L (2019). Adult moyamoya angiopathy in Bourgogne-Franche-Comte: Epidemiology, diagnosis and management. *Revue neurologique* 175: 247-251.

- 25.** Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, *et al.* (1989). Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 20: 864-870.
- 26.** Bullinger M (1998). SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand (Göttingen: Hogrefe Verlag GmbH und Co.KG).
- 27.** Calviere L, Catalaa I, Marlats F, Viguier A, Bonneville F, Cognard C, Larrue V (2010). Correlation between cognitive impairment and cerebral hemodynamic disturbances on perfusion magnetic resonance imaging in European adults with moyamoya disease. *Clinical article. Journal of neurosurgery* 113: 753-759.
- 28.** Cho B-K, Tominaga T (2010). *Moyamoya Disease Update* (Tokyo: Springer).
- 29.** Czabanka M, Pena-Tapia P, Schubert GA, Heppner FL, Martus P, Horn P, Schmiedek P, Vajkoczy P (2011). Proposal for a new grading of Moyamoya disease in adult patients. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 32: 41-50.
- 30.** Dai D, Lu Q, Huang Q, Yang P, Hong B, Xu Y, Zhao W, Liu J, Li Q (2014). Serum miRNA signature in Moyamoya disease. *PloS one* 9: e102382.
- 31.** De Wit L, Theuns P, Dejaeger E, Devos S, Gantenbein AR, Kerckhofs E, Schuback B, Schupp W, Putman K (2017). Long-term impact of stroke on patients' health-related quality of life. *Disability and rehabilitation* 39: 1435-1440.
- 32.** Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie Psychosomatik und Nervenheilkunde (2015). S3-Leitlinie: Unipolare Depression, gültig bis November 2020 (zitiert am 12.2.2018).
- 33.** Festa JR, Schwarz LR, Pliskin N, Cullum CM, Lacritz L, Charbel FT, Mathews D, Starke RM, Connolly ES, Marshall RS, *et al.* (2010). Neurocognitive dysfunction in adult moyamoya disease. *Journal of neurology* 257: 806-815.
- 34.** Fillenbaum GG, Beekly D, Edland SD, Hughes JP, Heyman A, van Belle G (1997). Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease: development, database structure, and selected findings. *Top Health Inf Manage* 18: 47-58.
- 35.** Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189-198.
- 36.** Fujimura M, Akagi K, Uenohara H, Tominaga T (2013). Moyamoya disease in pregnancy: a single institute experience. *Neurologia medico-chirurgica* 53: 561-564.
- 37.** Fujimura M, Kaneta T, Mugikura S, Shimizu H, Tominaga T (2007). Temporary neurologic deterioration due to cerebral hyperperfusion after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with adult-onset moyamoya disease. *Surgical neurology* 67: 273-282.
- 38.** Fukui M, Kono S, Sueishi K, Ikezaki K (2000). Moyamoya disease. *Neuropathology* 20 Suppl: 61-64.

- 39.** Fukui M, Members of the Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis of the Ministry of Health, Welfare and Labour (1997). Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis ('Moyamoya' disease) Modified and established in 1996 by the Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease) of the Ministry of Health and Welfare, Japan. *Clinical neurology and neurosurgery* 99: 238-240.
- 40.** Gaillard J, Klein J, Duran D, Storey A, Scott RM, Kahle K, Smith ER (2017). Incidence, clinical features, and treatment of familial moyamoya in pediatric patients: a single-institution series. *J Neurosurg Pediatr* 19: 553-559.
- 41.** Goto Y, Yonekawa Y (1992). Worldwide distribution of moyamoya disease. *Neurologia medico-chirurgica* 32: 883-886.
- 42.** Gray R (2006). Comprehensive Trail Making Test. *Journal of Psychoeducational Assessment* 24: 88-91.
- 43.** Guey S, Kraemer M, Herve D, Ludwig T, Kossorotoff M, Bergametti F, Schwitalla JC, Choi S, Broseus L, Callebaut I, *et al.* (2017). Rare RNF213 variants in the C-terminal region encompassing the RING-finger domain are associated with moyamoya angiopathy in Caucasians. *Eur J Hum Genet* 25: 995-1003.
- 44.** Guey S, Tournier-Lasserre E, Herve D, Kossorotoff M (2015). Moyamoya disease and syndromes: from genetics to clinical management. *Appl Clin Genet* 8: 49-68.
- 45.** Guo DC, Papke CL, Tran-Fadulu V, Regalado ES, Avidan N, Johnson RJ, Kim DH, Pannu H, Willing MC, Sparks E, *et al.* (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: 617-627.
- 46.** Guzman R, Lee M, Achrol A, Bell-Stephens T, Kelly M, Do HM, Marks MP, Steinberg GK (2009). Clinical outcome after 450 revascularization procedures for moyamoya disease. *Clinical article. Journal of neurosurgery* 111: 927-935.
- 47.** Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, Powers WJ, DeCarli C, Merino JG, Kalaria RN, *et al.* (2006). National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke* 37: 2220-2241.
- 48.** Hallemeier CL, Rich KM, Grubb RL, Jr., Chicoine MR, Moran CJ, Cross DT, 3rd, Zipfel GJ, Dacey RG, Jr., Derdeyn CP (2006). Clinical features and outcome in North American adults with moyamoya phenomenon. *Stroke* 37: 1490-1496.
- 49.** Hautzinger M (1991). Das Beck-Depressioninventar (BDI) in der Klinik. [The German version of the Beck Depression Inventory (BDI) in clinical use.]. *Der Nervenarzt* 62: 689-696.
- 50.** Hayashi K, Horie N, Izumo T, Nagata I (2014). A nationwide survey on unilateral moyamoya disease in Japan. *Clinical neurology and neurosurgery* 124: 1-5.

- 51.** Herve D, Kossorotoff M, Bresson D, Blauwblomme T, Carneiro M, Touze E, Proust F, Desguerre I, Alamowitch S, Bleton JP, *et al.* (2018). French clinical practice guidelines for Moyamoya angiopathy. *Revue neurologique* 174: 292-303.
- 52.** Heyman A, Fillenbaum GG (1997). Overview: clinical sites, case material, and special studies. *Neurology* 49: 2-6.
- 53.** Hogan AM, Kirkham FJ, Isaacs EB, Wade AM, Vargha-Khadem F (2005). Intellectual decline in children with moyamoya and sickle cell anaemia. *Developmental medicine and child neurology* 47: 824-829.
- 54.** Horn P, Vajkoczy P, Schmiedek P (2001). [Spontaneous occlusion of the circle of Willis (moyamoya disease). Diagnosis and therapy]. *Der Nervenarzt* 72: 406-415.
- 55.** Houkin K, Ito M, Sugiyama T, Shichinohe H, Nakayama N, Kazumata K, Kuroda S (2012). Review of past research and current concepts on the etiology of moyamoya disease. *Neurologia medico-chirurgica* 52: 267-277.
- 56.** Hoyer J, Margraf J (2003). *Angstdiagnostik Grundlagen und Testverfahren* (Berlin Heidelberg: Springer).
- 57.** Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Williams J, Papp E (1981). The Nottingham health profile: Subjective health status and medical consultations. *Social Science & Medicine Part A: Medical Psychology & Medical Sociology* 15: 221-229.
- 58.** Inayama Y, Kondoh E, Chigusa Y, Io S, Funaki T, Matsumura N, Miyamoto S, Mandai M (2019). Moyamoya Disease in Pregnancy: A 20-Year Single-Center Experience and Literature Review. *World neurosurgery* 122: 684-691.
- 59.** Jung YJ, Kim MA, Kwon JY, Lee HR, Cho HY, Park YW, Kim YH (2015). Pregnancy outcomes in women with moyamoya disease: experiences at a single center in Korea. *Yonsei medical journal* 56: 793-797.
- 60.** Kainth D, Chaudhry SA, Kainth H, Suri FK, Qureshi AI (2013). Epidemiological and clinical features of moyamoya disease in the USA. *Neuroepidemiology* 40: 282-287.
- 61.** Kaku Y, Morioka M, Ohmori Y, Kawano T, Kai Y, Fukuoka H, Hirai T, Yamashita Y, Kuratsu J (2012). Outer-diameter narrowing of the internal carotid and middle cerebral arteries in moyamoya disease detected on 3D constructive interference in steady-state MR image: is arterial constrictive remodeling a major pathogenesis? *Acta neurochirurgica* 154: 2151-2157.
- 62.** Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, Abe Y, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Kanno J, Niihori T, Ono M, Ishii N, *et al.* (2011). A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet* 56: 34-40.
- 63.** Kang HS, Kim JH, Phi JH, Kim YY, Kim JE, Wang KC, Cho BK, Kim SK (2010). Plasma matrix metalloproteinases, cytokines and angiogenic factors in moyamoya disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 81: 673-678.

- 64.** Kang HS, Moon YJ, Kim YY, Park WY, Park AK, Wang KC, Kim JE, Phi JH, Lee JY, Kim SK (2014). Smooth-muscle progenitor cells isolated from patients with moyamoya disease: novel experimental cell model. *Journal of neurosurgery* 120: 415-425.
- 65.** Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S (1983). *Boston naming test* (Philadelphia: Lea & Febiger).
- 66.** Karzmark P, Zeifert PD, Bell-Stephens TE, Steinberg GK, Dorfman LJ (2012). Neurocognitive impairment in adults with moyamoya disease without stroke. *Neurosurgery* 70: 634-638.
- 67.** Karzmark P, Zeifert PD, Tan S, Dorfman LJ, Bell-Stephens TE, Steinberg GK (2008). Effect of moyamoya disease on neuropsychological functioning in adults. *Neurosurgery* 62: 1048-1051.
- 68.** Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N, Houkin K, Czabanka M, Vajkoczy P, Kuroda S (2017). Berlin Grading System Can Stratify the Onset and Predict Perioperative Complications in Adult Moyamoya Disease. *Neurosurgery* 81: 986-991.
- 69.** Khan N, Schuknecht B, Boltshauser E, Capone A, Buck A, Imhof HG, Yonekawa Y (2003). Moyamoya disease and Moyamoya syndrome: experience in Europe; choice of revascularisation procedures. *Acta neurochirurgica* 145: 1061-1071.
- 70.** Kiando SR, Barlassina C, Cusi D, Galan P, Lathrop M, Plouin PF, Jeunemaitre X, Bouatia-Naji N (2015). Exome sequencing in seven families and gene-based association studies indicate genetic heterogeneity and suggest possible candidates for fibromuscular dysplasia. *J Hypertens* 33: 1802-1810.
- 71.** Kim JH, Kwon TH, Chong K, Yoon W (2018). Intracranial Aneurysms in Adult Moyamoya Disease. *World neurosurgery* 109: 175-182.
- 72.** Kim JM, Lee SH, Roh JK (2009). Changing ischaemic lesion patterns in adult moyamoya disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 80: 36-40.
- 73.** Kim JS (2016). Moyamoya Disease: Epidemiology, Clinical Features, and Diagnosis. *Journal of stroke* 18: 2-11.
- 74.** Kim SJ, Heo KG, Shin HY, Bang OY, Kim GM, Chung CS, Kim KH, Jeon P, Kim JS, Hong SC, *et al.* (2010a). Association of thyroid autoantibodies with moyamoya-type cerebrovascular disease: a prospective study. *Stroke* 41: 173-176.
- 75.** Kim SK, Cho BK, Phi JH, Lee JY, Chae JH, Kim KJ, Hwang YS, Kim IO, Lee DS, Lee J, *et al.* (2010b). Pediatric moyamoya disease: An analysis of 410 consecutive cases. *Annals of neurology* 68: 92-101.
- 76.** Kim T, Oh CW, Bang JS, Kim JE, Cho W-S (2016a). Moyamoya Disease: Treatment and Outcomes. *Journal of stroke* 18: 21-30.

- 77.** Kim T, Oh CW, Kwon OK, Hwang G, Kim JE, Kang HS, Cho WS, Bang JS (2016b). Stroke prevention by direct revascularization for patients with adult-onset moyamoya disease presenting with ischemia. *Journal of neurosurgery* 124: 1788-1793.
- 78.** Kim YJ, Lee DH, Kwon JY, Kang DW, Suh DC, Kim JS, Kwon SU (2013). High resolution MRI difference between moyamoya disease and intracranial atherosclerosis. *European journal of neurology* 20: 1311-1318.
- 79.** Kobayashi E, Saeki N, Oishi H, Hirai S, Yamaura A (2000). Long-term natural history of hemorrhagic moyamoya disease in 42 patients. *Journal of neurosurgery* 93: 976-980.
- 80.** Kohlmann T, Bullinger M, Kirchberger-Blumstein I (1997). [German version of the Nottingham Health Profile (NHP): translation and psychometric validation]. *Soz Präventivmed* 42: 175-185.
- 81.** Koizumi A, Kobayashi H, Liu W, Fujii Y, Senevirathna ST, Nanayakkara S, Okuda H, Hitomi T, Harada KH, Takenaka K, *et al.* (2013). P.R4810K, a polymorphism of RNF213, the susceptibility gene for moyamoya disease, is associated with blood pressure. *Environ Health Prev Med* 18: 121-129.
- 82.** Komiyama M, Yasui T, Kitano S, Sakamoto H, Fujitani K, Matsuo S (1998). Moyamoya disease and pregnancy: case report and review of the literature. *Neurosurgery* 43: 360-368.
- 83.** Kraemer M, Berlit P, Diesner F, Khan N (2012a). What is the expert's option on antiplatelet therapy in moyamoya disease? Results of a worldwide Survey. *European journal of neurology* 19: 163-167.
- 84.** Kraemer M, Heienbrok W, Berlit P (2008). Moyamoya disease in Europeans. *Stroke* 39: 3193-3200.
- 85.** Kraemer M, Lee SI, Ayzenberg I, Schwitalla JC, Diehl RR, Berlit P, Bosche B, Katsarava Z, Obermann M (2017). Headache in Caucasian patients with Moyamoya angiopathy - a systematic cohort study. *Cephalalgia* 37: 496-500.
- 86.** Kraemer M, Schuknecht B, Jetzer AK, Yonekawa Y, Khan N (2012b). Postoperative changes in the superficial temporal artery and the external carotid artery duplex sonography after extra-intracranial bypass surgery in European Moyamoya disease. *Clinical neurology and neurosurgery* 114: 930-934.
- 87.** Kraemer M, Schwitalla JC, Diesner F, Aktas O, Hartung HP, Berlit P (2019). Clinical presentation of Moyamoya angiopathy in Europeans: experiences from Germany with 200 patients. *Journal of neurology*: 1421-1428.
- 88.** Kronenburg A, Braun KP, van der Zwan A, Klijn CJ (2014). Recent advances in moyamoya disease: pathophysiology and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 14: 423.
- 89.** Kronenburg A, van den Berg E, van Schooneveld MM, Braun KPJ, Calviere L, van der Zwan A, Klijn CJM (2018). Cognitive Functions in Children and Adults with

Moyamoya Vasculopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of stroke* 20: 332-341.

90. Kudo T (1968). Spontaneous occlusion of the circle of Willis. A disease apparently confined to Japanese. *Neurology* 18: 485-496.

91. Kuriyama S, Kusaka Y, Fujimura M, Wakai K, Tamakoshi A, Hashimoto S, Tsuji I, Inaba Y, Yoshimoto T (2008). Prevalence and clinicoepidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *Stroke* 39: 42-47.

92. Kuroda S (2015). Asymptomatic moyamoya disease: literature review and ongoing AMORE study. *Neurologia medico-chirurgica* 55: 194-198.

93. Kuroda S, Hashimoto N, Yoshimoto T, Iwasaki Y (2007). Radiological findings, clinical course, and outcome in asymptomatic moyamoya disease: results of multicenter survey in Japan. *Stroke* 38: 1430-1435.

94. Kuroda S, Houkin K (2008). Moyamoya disease: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 7: 1056-1066.

95. Lee SU, Oh CW, Kwon OK, Bang JS, Ban SP, Byoun HS, Kim T (2018). Surgical Treatment of Adult Moyamoya Disease. *Curr Treat Options Neurol* 20: 22.

96. Lee YS, Jung KH, Roh JK (2004). Diagnosis of moyamoya disease with transcranial Doppler sonography: correlation study with magnetic resonance angiography. *J Neuroimaging* 14: 319-323.

97. Lezak MD (1995). *Neuropsychological Assessment*, Vol 3 (New York).

98. Liu W, Morito D, Takashima S, Mineharu Y, Kobayashi H, Hitomi T, Hashikata H, Matsuura N, Yamazaki S, Toyoda A, *et al.* (2011). Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. *PLoS one* 6: e22542.

99. Liu X, Zhang D, Shuo W, Zhao Y, Wang R, Zhao J (2013). Long term outcome after conservative and surgical treatment of haemorrhagic moyamoya disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 84: 258-265.

100. Maragkos GA, Ascanio LC, Chida K, Boone MD, Ogilvy CS, Thomas AJ, Kasper EM (2018). Moyamoya disease in pregnancy: a systematic review. *Acta neurochirurgica*.

101. Masuda J, Ogata J, Yutani C (1993). Smooth muscle cell proliferation and localization of macrophages and T cells in the occlusive intracranial major arteries in moyamoya disease. *Stroke* 24: 1960-1967.

102. Mikami T, Ochi S, Houkin K, Akiyama Y, Wanibuchi M, Mikuni N (2015). Predictive factors for epilepsy in moyamoya disease. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 24: 17-23.

- 103.** Mikami T, Suzuki H, Komatsu K, Mikuni N (2019). Influence of Inflammatory Disease on the Pathophysiology of Moyamoya Disease and Quasi-moyamoya Disease. *Neurologia medico-chirurgica* 59: 361-370.
- 104.** Mogensen MA, Karzmark P, Zeifert PD, Rosenberg J, Marks M, Steinberg GK, Dorfman LJ (2012). Neuroradiologic correlates of cognitive impairment in adult Moyamoya disease. *AJNR American journal of neuroradiology* 33: 721-725.
- 105.** Mohs RC, Kim Y, Johns CA, Dunn DD, Davis KL (1986). Assessing change in Alzheimer's disease: Memory and language tests. In *Handbook for clinical memory assessment of older adults*, LW Poon, ed. (Washington, DC: American Psychological Association), pp. 149-155.
- 106.** Morris JC, Heyman A., Mohs RC, Hughes JP, van Belle G., Fillenbaum G., Mellits ED, Clark C. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part 1. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 39: 1159-1165.
- 107.** Nakagawara J, Osato T, Kamiyama K, Honjo K, Sugio H, Fumoto K, Murahashi T, Takada H, Watanabe T, Nakamura H (2012). Diagnostic imaging of higher brain dysfunction in patients with adult moyamoya disease using statistical imaging analysis for [123I]iomazenil single photon emission computed tomography. *Neurologia medico-chirurgica* 52: 318-326.
- 108.** Ohkubo K, Sakai Y, Inoue H, Akamine S, Ishizaki Y, Matsushita Y, Sanefuji M, Torisu H, Ihara K, Sardiello M, *et al.* (2015). Moyamoya disease susceptibility gene RNF213 links inflammatory and angiogenic signals in endothelial cells. *Sci Rep* 5: 13191.
- 109.** Park-Matsumoto YC, Tazawa T, Shimizu J (1999). Migraine with aura-like headache associated with moyamoya disease. *Acta Neurol Scand* 100: 119-121.
- 110.** Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis; Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Intractable Diseases (2012). Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis). *Neurologia medico-chirurgica* 52: 245-266.
- 111.** Rey A (1964). *L' examen clinique en psychologie* (Paris: Presses universitaires de France).
- 112.** Rosen WG, Mohs RC, Davis KL (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 141: 1356-1364.
- 113.** Saarela M, Mustanoja S, Pekkola J, Tyni T, Hernesniemi J, Kivipelto L, Tatlisumak T (2017). Moyamoya vasculopathy - Patient demographics and characteristics in the Finnish population. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society* 12: 90-95.

- 114.** Salthouse TA, Atkinson TM, Berish DE (2003). Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults. *Journal of experimental psychology General* 132: 566-594.
- 115.** Sato H, Sato N, Tamaki N, Matsumoto S (1990). Chronic low-perfusion state in children with moyamoya disease following revascularization. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 6: 166-171.
- 116.** Sato K, Yamada M, Okutomi T, Kato R, Unno N, Fujii K, Kumabe T (2015). Vaginal Delivery under Epidural Analgesia in Pregnant Women with a Diagnosis of Moyamoya Disease. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 24: 921-924.
- 117.** Savolainen M, Mustanoja S, Pekkola J, Tyni T, Uusitalo AM, Ruotsalainen S, Poutiainen E, Hernesniemi J, Kivipelto L, Tatlisumak T (2019). Moyamoya angiopathy: long-term follow-up study in a Finnish population. *Journal of neurology* 266: 574-581.
- 118.** Scott RM (2001). Surgery for moyamoya syndrome? Yes. *Arch Neurol* 58: 128-129.
- 119.** Scott RM, Smith ER (2009). Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N Engl J Med* 360: 1226-1237.
- 120.** Scott RM, Smith JL, Robertson RL, Madsen JR, Soriano SG, Rockoff MA (2004). Long-term outcome in children with moyamoya syndrome after cranial revascularization by pial synangiosis. *Journal of neurosurgery* 100: 142-149.
- 121.** Seol HJ, Wang KC, Kim SK, Hwang YS, Kim KJ, Cho BK (2005). Headache in pediatric moyamoya disease: review of 204 consecutive cases. *Journal of neurosurgery* 103: 439-442.
- 122.** Sigdel TK, Shoemaker LD, Chen R, Li L, Butte AJ, Sarwal MM, Steinberg GK (2013). Immune response profiling identifies autoantibodies specific to Moyamoya patients. *Orphanet J Rare Dis* 8: 45.
- 123.** Su SH, Hai J, Zhang L, Wu YF, Yu F (2013). Quality of life and psychological impact in adult patients with hemorrhagic moyamoya disease who received no surgical revascularization. *Journal of the neurological sciences* 328: 32-36.
- 124.** Sundaram S, Sylaja PN, Menon G, Sudhir J, Jayadevan ER, Sukumaran S, Sreedharan SE, Sarma S (2014). Moyamoya disease: a comparison of long term outcome of conservative and surgical treatment in India. *Journal of the neurological sciences* 336: 99-102.
- 125.** Suzuki J, Kodama N (1983). Moyamoya disease--a review. *Stroke* 14: 104-109.
- 126.** Suzuki J, Takaku A (1969). Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol* 20: 288-299.

- 127.** Takagi Y, Miyamoto S (2015). Cognitive Dysfunction Survey of the Japanese Patients with Moyamoya Disease (COSMO-JAPAN Study): study protocol. *Neurologia medico-chirurgica* 55: 199-203.
- 128.** Takahashi JC, Ikeda T, Iihara K, Miyamoto S (2012). Pregnancy and delivery in moyamoya disease: results of a nationwide survey in Japan. *Neurologia medico-chirurgica* 52: 304-310.
- 129.** Takase K, Kashihara M, Hashimoto T (1997). Transcranial Doppler ultrasonography in patients with moyamoya disease. *Clinical neurology and neurosurgery* 99 Suppl 2: 101-105.
- 130.** Takeuchi K (1957). Hypoplasia of the bilateral internal carotid arteries. *Brain Nerve* 9: 37-43.
- 131.** Tanaka H, Katsuragi S, Tanaka K, Miyoshi T, Kamiya C, Iwanaga N, Neki R, Takahashi JC, Ikeda T, Yoshimatsu J (2015). Vaginal delivery in pregnancy with Moyamoya disease: experience at a single institute. *J Obstet Gynaecol Res* 41: 517-522.
- 132.** Teo M, Furtado S, Kaneko OF, Azad TD, Madhugiri V, Do HM, Steinberg GK (2019). Validation and Application for the Berlin Grading System of Moyamoya Disease in Adult Patients. *Neurosurgery* 0: 0.
- 133.** Uchino K, Johnston SC, Becker KJ, Tirschwell DL (2005). Moyamoya disease in Washington State and California. *Neurology* 65: 956-958.
- 134.** Wakai K, Tamakoshi A, Ikezaki K, Fukui M, Kawamura T, Aoki R, Kojima M, Lin Y, Ohno Y (1997). Epidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide survey. *Clinical neurology and neurosurgery* 99 Suppl 2: 1-5.
- 135.** Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B (1993). SF-36 health survey: manual and interpretation guide (Boston: The Health Institute, New England Medical Center Hospital).
- 136.** Wells A (1994). A multi-dimensional measure of worry: Development and preliminary validation of the anxious thoughts inventory. *Anxiety, Stress, & Coping* 6: 289-299.
- 137.** Wenz H, Wenz R, Maros M, Ehrlich G, Al-Zghloul M, Groden C, Forster A (2017). Incidence, Locations, and Longitudinal Course of Cerebral Microbleeds in European Moyamoya. *Stroke* 48: 307-313.
- 138.** Wiebers DO (1985). Ischemic cerebrovascular complications of pregnancy. *Arch Neurol* 42: 1106-1113.
- 139.** Wikman A, Wardle J, Steptoe A (2011). Quality of life and affective well-being in middle-aged and older people with chronic medical illnesses: a cross-sectional population based study. *PloS one* 6: e18952.

- 140.** Woodard JL, Dunlosky J, Salthouse TA (1999). Task Decomposition Analysis of Intertrial Free Recall Performance on the Rey Auditory Verbal Learning Test in Normal Aging and Alzheimer's Disease. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology* 21: 666-676.
- 141.** Yamada I, Suzuki S, Matsushima Y (1995). Moyamoya disease: comparison of assessment with MR angiography and MR imaging versus conventional angiography. *Radiology* 196: 211-218.
- 142.** Yamada S, Oki K, Itoh Y, Kuroda S, Houkin K, Tominaga T, Miyamoto S, Hashimoto N, Suzuki N (2016). Effects of Surgery and Antiplatelet Therapy in Ten-Year Follow-Up from the Registry Study of Research Committee on Moyamoya Disease in Japan. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 25: 340-349.
- 143.** Yamauchi T, Tada M, Houkin K, Tanaka T, Nakamura Y, Kuroda S, Abe H, Inoue T, Ikezaki K, Matsushima T, *et al.* (2000). Linkage of familial moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis) to chromosome 17q25. *Stroke* 31: 930-935.
- 144.** Yonekawa Y, Ogata N, Kaku Y, Taub E, Imhof HG (1997). Moyamoya disease in Europe, past and present status. *Clinical neurology and neurosurgery* 99 Suppl 2: 58-60.
- 145.** Zach V, Bezov D, Lipton RB, Ashina S (2010). Headache associated with moyamoya disease: a case story and literature review. *J Headache Pain* 11: 79-82.
- 146.** Zhao M, Zhang D, Wang S, Zhang Y, Wang R, Zhao J (2017). Transient Ischemic Attack in Pediatric Patients With Moyamoya Disease: Clinical Features, Natural History, and Predictors of Stroke. *Pediatric neurology* 75: 48-54.
- 147.** Zhou S, Ambalavanan A, Rochefort D, Xie P, Bourassa CV, Hince P, Dionne-Laporte A, Spiegelman D, Gan-Or Z, Mirarchi C, *et al.* (2016). RNF213 Is Associated with Intracranial Aneurysms in the French-Canadian Population. *Am J Hum Genet* 99: 1072-1085.

7 ANHANG

7.1 Abkürzungsverzeichnis

A1	A1-Segment, Pars precommunicalis der A. cerebri anterior
A2	A2-Segment, Pars postcommunicalis der A. cerebri anterior,
ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria carotis media
AnTI	Anxious Thoughts Inventory; engl. Ängstliche-Gedanken-Inventar
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BNT	Boston Naming Test
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer`s Disease
CT	Computertomografie
EPCs	endotheliale Progenitorzellen
L	Links
M	männlich
M1	M1-Segment, Pars sphenoidalis der A. cerebri media
MRT	Magnetresonanztomographie
MMA	Moyamoya Angiopathie (MMD+MMS)
MMD	Moyamoya- Erkrankung; engl. Moyamoya disease
MMS	Moyamoya Syndrom
MMP	Matrix-Metalloproteinasen
MMST	Mini-Mental-Status-Test
N	statistische Anzahl des Datensatzes
NHP	Nottingham Health Profile
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
P	p-Wert, Signifikanzwert
R	Rechts
RNF213	Ring Finger 213 Gen
SD	Standartabweichung
SF 36	Short Form 36 Health Survey = SF36 Gesundheitsfragebogen
SMC	smooth muscle cells; engl. glatte Muskelzellen
TCD	transkranielle Duplexsonographie
TIA	transitorische ischämische Attacke
W	weiblich

7.2 **Abbildungsverzeichnis**

- Abbildung 1: Digitale Subtraktionsangiographie: typische ACI Stenose mit Moyamoya- Kollateralnetz
- Abbildung 2: Skizzierung der bei MMA betroffenen anatomischen Strukturen
- Abbildung 3: Schema der möglichen multifaktoriellen Ursache von MMA
- Abbildung 4: Stadienbeschreibung der Suzuki-Klassifikation bei MMD
- Abbildung 5: vereinfachter Algorithmus der Moyamoya Diagnostik
- Abbildung 6: Überblick der angewendeten Methoden
- Abbildung 7: Das drei dimensionale Model der Sorgen und Ängste
- Abbildung 8: Betroffene Gefäße - Gesamt
- Abbildung 9: Altersverteilung des retrospektiv angegebenen Beginns der MMA-Symptome - Gesamt
- Abbildung 10: Altersverteilung des Diagnosealters - Gesamt
- Abbildung 11: Erstsymptome (retrospektiv) - Gesamt
- Abbildung 12: Akutereignis zur Diagnosestellung - Gesamt
- Abbildung 13: Medikamenteneinnahme - Gesamt
- Abbildung 14: Alter bei Diagnosestellung/Alter bei Auftreten von Moyamoya Symptomatik - MMD/MMS
- Abbildung 15: Geschlechterverhältnis - MMD/MMS
- Abbildung 16: Intrakraniell betroffene Gefäße - MMD/MMS
- Abbildung 17: Beeinträchtigung extrakranieller Gefäße - MMD/MMS
- Abbildung 18: Erstsymptom (retrospektiv) - MMD/MMS
- Abbildung 19: Akutereignis welches zur Diagnosestellung führte- MMD/MMS
- Abbildung 20: Punktwerte der NIHSS - Gesamt
- Abbildung 21: Ergebnis des Beck Depression Inventar Tests – MMD/MMS
- Abbildung 22: AnTI- Ergebnisse verglichen mit dem Normintervall - Gesamt
- Abbildung 23: AnTI- Ergebnisse verglichen mit dem Normintervall – MMD/MMS

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht von MMS assoziierten Begleiterkrankungen

Tabelle 2: Beschreibung des Berlin-Grading-Systems

Tabelle 3: Beschreibung des selberstellten Moyamoya- Fragebogens

Tabelle 4: Übersicht der Einzeltests im CERAD-Plus mit deren Schwerpunkten

Tabelle 5: Beschreibung der acht SF-36 Dimensionen

Tabelle 6: NHP Dimensionsbeschreibung

Tabelle 7: Cut-Off Werte BDI

Tabelle 8: CERAD-Ergebnisse der Kohorte im Vergleich zu Normwerten $\times 1,5$ SD

Tabelle 9: Ergebnisse des SF-36 (bei möglichen Skalenwerten von 0-100)

- MMD/MMS im Vergleich zum Normkollektivs gemäß des SF-36-Manuals

Tabelle 10: Ergebnisse des NHP (bei möglichen Skalenwerten von 0-100)

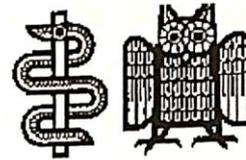
- MMD/MMS

7.4 Einverständniserklärung

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

Direktor: Prof. Dr. med. K. Faßbender

Neurologische Universitätsklinik •
Gebäude 90 • 66421 Homburg/Saar



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

Datum: 22.02.2017

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

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

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

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

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

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

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

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

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

_____ Datum, Unterschrift Studienteilnehmer

Mit freundlichen Grüßen

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

Simone Schwierk und Mareike Anselm
Doktorandinnen

7.5 Selbsterstellter Moyamoya Fragebogen

BEFRAGUNG MOYAMOYA (1)

Name:	Größe:
Vorname:	Gewicht:
Geburtsdatum: <i>(alternativ Patientenetikett)</i>	

ALLGEMEINES:

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

____ Jahre

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

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

____ Jahre

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

Leiden Sie an anderen Erkrankungen?

Ja, und zwar _____

Nein

Haben oder hatten Sie Gefäßprobleme, z.B. Varizen (Krampfadern), Thrombosen, Schaufensterkrankheit?

Ja, und zwar _____

Nein

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

Ja, und zwar _____

Nein

Neigen Sie zu besonders starken oder lange anhaltenden Blutungen?

Ja

Nein

(Falls ja, geben Sie bitte ein Beispiel _____)

2. KRANKHEITSVERLAUF:

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

_____ (ungefähre Angabe)

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

- starken psychischen Belastungen
 zugenommen reduziert
- Schichtdienst/Schlafmangel
 zugenommen reduziert
- schweren Krankheitsepisoden (welche? _____)
 zugenommen reduziert
- Die Einnahme bestimmter Medikamente (z.B. bei Frauen: Pille): _____ (Medikament)
 zugenommen reduziert

NUR BEI FRAUEN:

- Menarche (Einsetzen der Periode in der Pubertät)
 zugenommen reduziert
- Schwangerschaft
 zugenommen reduziert
- Geburtsperiode
 zugenommen reduziert
- Menopause und Postmenopause
 zugenommen reduziert

3. AKUTE AUSLÖSER:

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

- akuter Schlafmangel
- große psychische Belastung _____
- Konsum folgender Substanzen _____
 (z.B. unübliche Mengen Kaffee, Alkohol, Drogen)
- Sturz oder sonstiger Unfall _____

Aufstehen oder sonstiger Lagewechsel _____

4. ALLTAG:

Sind Sie berufstätig?
 Ja Nein

Was machen bzw. machten Sie beruflich?

Wie leben Sie zuhause?

Alleine mit Partner
 mit Haushaltshilfe sonstiges _____

Wie bewältigen Sie den Haushalt und Ihre eigenen Erforderlichkeiten?

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

sonstiges _____

Fühlen Sie sich durch Ihre Erkrankung in Ihrem Alltag beschränkt?
 Sehr Ein wenig Überhaupt nicht

5. FAMILIENANAMNESE:

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

Ja, und zwar _____ Nein

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

Ja, und zwar _____ Nein

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

Ja, und zwar _____ Nein

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

Ja, und zwar _____ Nein

Gibt es Fälle von Epilepsie in Ihrer Familie?

Ja, und zwar _____ Nein

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

Ja, und zwar _____ Nein

6. RISIKOVERHALTEN:

Rauchen Sie?

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

Trinken Sie täglich Alkohol?

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

Betreiben Sie Sport (auch regelmäßiges Spaziergehen)?

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

7. SPEZIELLE THERAPIE:

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

Rechtsseitig im Jahr _____

Linksseitig im Jahr _____

Weiteres im Jahr _____

Nein

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

seltener weniger stark
 häufiger stärker
 Sonstiges: _____

Ist seitdem erneut ein Infarkt/ eine Blutung aufgetreten?

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

8. ABSCHLIEßEND:

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

Herzlichen Dank für Ihre Teilnahme!

7.6 NIHSS

Erläuterungen zur neurologischen Befunderhebung nach NIHSS

1a	Bewußtseinslage (Vigilanz)	(0) Wach , unmittelbar antwortend. (1) Benommen , aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen. (2) Somnolent , bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist soporös und bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen. (3) Koma , antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe. <i>Anmerkung: bei Koma erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i>
1b	Orientierung	Frage nach Monat und Alter (0) beide Fragen richtig beantwortet. (1) eine Frage richtig beantwortet. (2) keine Frage richtig beantwortet.
1c	Befolgung von Aufforderungen	Aufforderung die Augen und die nicht paretische Hand zu öffnen und zu schließen (0) beide Aufforderung richtig befolgt. (1) eine Aufforderung richtig befolgt. (2) keine Aufforderung richtig befolgt.
2	Blickbewegungen (Oculomotorik)	(0) Normal. (1) Partielle Blickparese = wenn die Blickrichtung von einem oder bd. Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht (e. g. Augenmuskelparese). <i>Auch bei unzureichender Kooperation 1 Pkt.</i> (2) Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des oculocephalen Reflexes nicht überwunden werden kann.
3	Gesichtsfeld	(0) keine Einschränkung. (1) partielle Hemianopsie. (2) komplette Hemianopsie. (3) bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder corticale Blindheit). <i>Anmerkung: Bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Pkte.</i>
4	Facialisparese	(0) normal. (1) gering (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln). (2) partiell (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts). (3) vollständig auf einer oder bd. Seiten (fehlende Bewegungen unterer und oberer Teil des Gesichts).
5	Motorik Arme getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	(0) kein Absinken (der Arm wird über 10 Sekunden in der 90°/45° Position gehalten) (1) Absinken (der Arm wird zunächst bei 90°/45° gehalten, sinkt aber im Verlauf von 10 Sek. ab. (2) Anheben gegen Schwerkraft möglich (der Arm kann die 90°/45° Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf die Liegefläche ab, kann aber gegen Schwerkraft angehoben werden) (3) Kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, der Arm fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche. (4) Keine Bewegung. <i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i>
6	Motorik Beine getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	(0) Kein Absinken (das Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position). (1) Absinken (das Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt aber die Liegefläche nicht). (2) Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft (das Bein sinkt binnen 5 Sek. auf die Liegefläche ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden). (3) Kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft, das Bein fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche. (4) Keine Bewegung. <i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i>
7	Extremitätenataxie	(0) fehlend. (1) in einer Extremität vorhanden. (2) in zwei Extremitäten vorhanden. <i>Anmerkung: wird bei Verständigungsschwierigkeiten oder Plegie als fehlend (0 Pkte.) gewertet. wird bei Angabe von Koma (s. Skala 1a) als fehlend (0 Pkte.) gewertet.</i>
8	Sensibilität	(0) Normal; kein Sensibilitätsverlust. (1) Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust; Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als stumpf, oder er nimmt diese nur als Berührung wahr. (2) Schwere bis vollständiger Sensibilitätsverlust; Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr.
9	Sprache	(0) normal; keine Aphasie. (1) Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdrucks. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung schwierig bis unmöglich. (2) Schwere Aphasie; die Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt. Der Untersucher muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Untersucher trägt im wesentlichen die Kommunikation. (3) Stumm, globale Aphasie; Sprachproduktion oder Sprachverständnis nicht verwertbar (auch bei Koma).
10	Dysarthrie	(0) Normal. (1) Leicht bis mittelschwer; der Patient spricht zumindest einige Worte verwaschen und kann nur mit Schwierigkeiten verstanden werden. (2) Schwer, anarthrisch; die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie. <i>Anmerkung: Bei Intubation o. ä. 0 Punkte</i>
11	Neglect	(0) Keine Abnormalität. (1) Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten. (2) Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes. <i>Anmerkung: bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Punkte</i>

7.7 CERAD- Plus- Testbatterie

MoyaMoya-Studie
HOM

Name: _____

Datum: _____

ID-Nr.:

Initialen Testperson:

Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

Name, Vorname Untersucher/-in _____



The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

Neuropsychologische Testbatterie

Copyright 1987
Revised edition, March, 1997

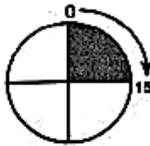
**MoyaMoya-Studie
HOM**

Name: _____
Datum: _____

1. Verbale Flüssigkeit: Kategorie 'Tiere'

Zeitintervalle:

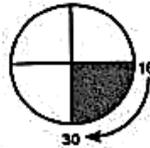
TIERE



.....

.....

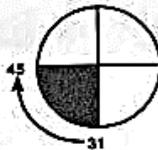
.....



.....

.....

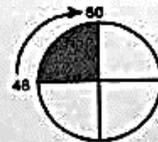
.....



.....

.....

.....



.....

.....

.....

Bewertung:

0 - 15 Sekunden

16 - 30 Sekunden

31 - 45 Sekunden

46 - 60 Sekunden

Total

Richtige

--	--

--	--

--	--

--	--

--	--

MoyaMoya-Studie
HOM

Name: _____
Datum: _____

2. Boston Naming Test

"Nun werde ich Ihnen einige Bilder zeigen. Bitte sagen Sie mir, wie diese Dinge heissen."

(Notieren Sie alle Antworten wörtlich. Die maximale Bildarbidungsdauer beträgt 10 Sekunden.)

Bild	Antwort	falsch	richtig
[HÄUFIG]			
Baum	_____	0	1
Bett	_____	0	1
Pfeife	_____	0	1
Blume	_____	0	1
Haus	_____	0	1
[MITTEL]			
Kanu	_____	0	1
Zahnbürste	_____	0	1
Vulkan	_____	0	1
Maske	_____	0	1
Kamel	_____	0	1
[SELTEN]			
Mundharmonika	_____	0	1
Zange	_____	0	1
Hängematte	_____	0	1
Trichter	_____	0	1
Dominosteine	_____	0	1

Richtige Antworten

[HÄUFIG]	<input type="checkbox"/>
[MITTEL]	<input type="checkbox"/>
[SELTEN]	<input type="checkbox"/>
Total	<input type="checkbox"/>

**MoyaMoya-Studie
 HOM**

Name: _____
 Datum: _____

Mini-Mental Status Test

1 = richtig, 0 = falsch

- 1. Orientierung** **Bewertung**
- In welchem Jahr leben wir?
 - Welche Jahreszeit ist jetzt?
 - Welches Datum haben wir heute?
 - Welchen Tag haben wir heute?
 - Welchen Monat haben wir?
 - welchem Bundesland sind wir hier?
 - In welchem Land?
 - In welcher Ortschaft?
 - Wo sind wir (in welcher Praxis, Altenheim)?
 - Auf welchem Stockwerk?

- 2. Merkfähigkeit**
- Fragen Sie den Patienten, ob Sie sein Gedächtnis prüfen dürfen. Nennen Sie dann drei verschiedenartige Dinge klar und langsam (ca. 1 pro sec.): »Zitrone, Schlüssel, Ball«. Nachdem Sie alle drei Wörter ausgesprochen haben, soll der Patient sie wiederholen. Die erste Wiederholung bestimmt die Wertung (0-3, vergeben Sie für jedes wiederholte Wort 1 Punkt), doch wiederholen Sie den Versuch, bis der Patient alle drei Wörter nachsprechen kann; maximal gibt es 5 Versuche. Wenn Patient nicht alle drei Wörter lernt, kann das Erinnern nicht sinnvoll geprüft werden.
- Punkte 0-3

- 3. Aufmerksamkeit und Rechnen**
- Bitten Sie den Patienten, bei 100 beginnend in 7er-Schritten rückwärts zu zählen. Halten Sie nach 5 Subtraktionen (93, 86, 79, 72, 65) an und zählen Sie die in der richtigen Reihenfolge gegebenen Antworten. Bitten Sie daraufhin, das Wort »Preis« rückwärts zu buchstabieren. Die Wertung entspricht der Anzahl Buchstaben in der richtigen Reihenfolge (z.B. SIERP = 5, SIREP = 3). Die höhere der beiden Wertungen wird gezählt.
- Punkte 0-5

- 4. Erinnern**
- Fragen Sie den Patienten, ob er die Wörter noch weiß, die er vorhin auswendig lernen sollte. Geben Sie einen Punkt für jedes richtige Wort.
- Punkte 0-3

- 5. Benennen**
- Zeigen Sie dem Patienten eine Armbanduhr und fragen Sie ihn, was das ist. Wiederholen Sie die Aufgabe mit einem Bleistift. Geben Sie einen Punkt für jeden erfüllten Aufgabenteil.
- Punkte 0-2

- 6. Wiederholen**
- Bitten Sie den Patienten, den Ausdruck »Kein Wenn und Aber« nachzusprechen. Nur ein Versuch ist erlaubt.
- Punkte 0-1

- 7. Dreiteiliger Befehl**
- Lassen Sie den Patienten den folgenden Befehl ausführen: »Nehmen Sie ein Blatt in die Hand, falten Sie es in der Mitte und legen Sie es auf den Boden!«. Geben Sie einen Punkt für jeden richtig ausgeführten Befehl.
- Punkte 0-3

- 8. Reagieren**
- Schreiben Sie auf ein weißes Blatt in großen Buchstaben »Schließen Sie die Augen«. Der Patient soll den Text lesen und ausführen. Geben Sie einen Punkt, wenn der Patient die Augen schließt.
- (siehe Rückseite) Punkte 0-1

- 9. Schreiben**
- Geben Sie dem Patienten ein weißes Blatt, auf das er für Sie einen Satz schreiben soll. Diktieren Sie den Satz nicht, er soll spontan geschrieben werden. Der Satz muss ein Subjekt und ein Verb enthalten und einen Sinn ergeben. Korrekte Grammatik und Interpunktion werden nicht verlangt.
- (siehe Rückseite) Punkte 0-1

- 10. Abzeichnen**
- Zeichnen Sie auf ein weißes Blatt zwei sich überschneidende Fünfecke und bitten Sie den Patienten, die Figur genau abzuzeichnen. Alle 10 Ecken müssen vorhanden sein und 2 müssen sich überschneiden, um als 1 Punkt zu zählen. Zittern und Verdrehung der Figur sind nicht wesentlich.
- (siehe Rückseite) Punkte 0-1

Summe der Punkte

MoyaMoya-Studie
HOM

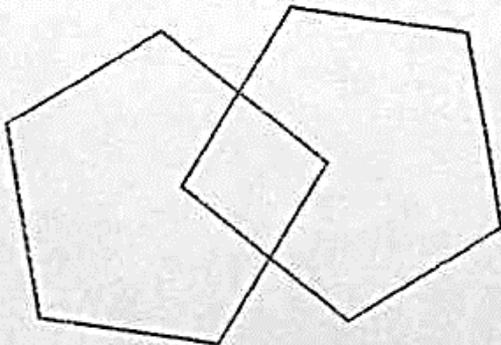
Name: _____

Datum: _____

Schließen Sie die Augen!

●
zu 9.:

●
zu 10.:



MoyaMoya-Studie
HOM

Name: _____
Datum: _____

4. Wortliste Gedächtnis

Instruktion:

"Ich werde Ihnen zehn Wörter zeigen. Lesen Sie bitte jedes Wort laut vor, wenn ich es Ihnen zeige. Danach werde ich Sie bitten, diese zehn Wörter aus dem Gedächtnis abzurufen."

Expositionszeit: Je 1 Wort im Abstand von 2 Sekunden
Erinnerungszeit: maximum 90 Sekunden pro Durchgang

————— Nummerieren Sie jedes Wort so, wie es erinnert wurde —————

Kann nicht lesen	1. Durchgang	2. Durchgang	3. Durchgang
<input type="checkbox"/>	Butter <input type="checkbox"/>	Karte <input type="checkbox"/>	Königin <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Arm <input type="checkbox"/>	Hütte <input type="checkbox"/>	Gras <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Strand <input type="checkbox"/>	Butter <input type="checkbox"/>	Arm <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Brief <input type="checkbox"/>	Strand <input type="checkbox"/>	Hütte <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Königin <input type="checkbox"/>	Motor <input type="checkbox"/>	Stange <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Hütte <input type="checkbox"/>	Arm <input type="checkbox"/>	Strand <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Stange <input type="checkbox"/>	Königin <input type="checkbox"/>	Butter <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Karte <input type="checkbox"/>	Brief <input type="checkbox"/>	Motor <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Gras <input type="checkbox"/>	Stange <input type="checkbox"/>	Karte <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Motor <input type="checkbox"/>	Gras <input type="checkbox"/>	Brief <input type="checkbox"/>

Intrusionen:

Total:

<input type="checkbox"/>	<= Kann nicht lesen		
Richtige =>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intrusionen =>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

MoyaMoya-Studie
HOM

Name: _____
Datum: _____

5. Konstruktive Praxis

	Falsch	Richtig
<u>Figur 1: 'Kreis'</u>		
a) geschlossener Kreis (Lücken = 3 Milimeter)	0	1
b) annähernd kreisförmig	0	1
<u>Figur 2: 'Rhombus'</u>		
a) vier Seiten vorhanden	0	1
b) geschlossene Linien (Lücken = 3 Milimeter)	0	1
c) Seiten alle etwa gleich lang	0	1
<u>Figur 3: 'Rechtecke'</u>		
a) beide Figuren haben vier Seiten	0	1
b) überschneidende Rechtecke sehen dem Original ähnlich	0	1
<u>Figur 4: 'Würfel'</u>		
a) Figur ist dreidimensional	0	1
b) Frontseite korrekt orientiert (egal ob links- oder rechtsorientiert)	0	1
c) innere Linien sind korrekt gezeichnet	0	1
d) die gegenüberliegenden Seiten sind parallel (innerhalb 10°)	0	1

Total richtig:

Figur 1 ('Kreis')

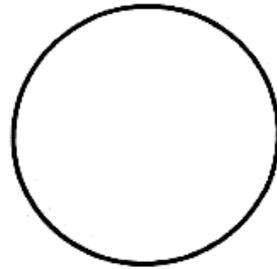
Figur 2 ('Rhombus')

Figur 3 ('Rechtecke')

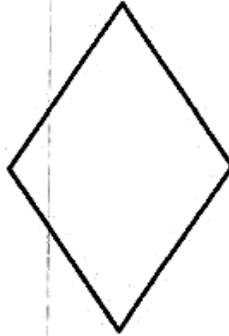
Figur 4 ('Würfel')

MoyaMoya-Studie
HOM

Name: _____
Datum: _____

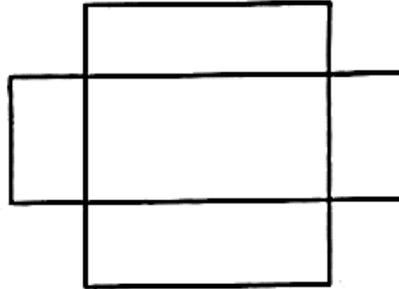


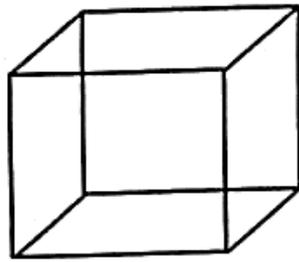
MoyaMoya-Studie Name: _____
HOM Datum: _____



**MoyaMoya-Studie
HOM**

Name: _____
Datum: _____





MoyaMoya-Studie
HOM

Name: _____
Datum: _____

6. Wortliste Abrufen

Instruktion:

"Vor wenigen Minuten habe ich Sie gebeten, eine Liste von 10 Wörtern zu lernen, die Sie eins nach dem anderen von verschiedenen Kärtchen vorgelesen haben. Jetzt möchte ich Sie bitten, sich an diese Wörter zu erinnern und möglichst viele dieser 10 Wörter aufzuzählen!"

Zeitlimite: 90 Sekunden

Nummerieren Sie die Wörter
entsprechend der Nennung
durch die TP

- | | |
|---------|--------------------------|
| Butter | <input type="checkbox"/> |
| Arm | <input type="checkbox"/> |
| Strand | <input type="checkbox"/> |
| Brief | <input type="checkbox"/> |
| Königin | <input type="checkbox"/> |
| Hütte | <input type="checkbox"/> |
| Stange | <input type="checkbox"/> |
| Karte | <input type="checkbox"/> |
| Gras | <input type="checkbox"/> |
| Motor | <input type="checkbox"/> |

Intrusionen:
.....
.....
.....

Total:

Richtige:	<input type="checkbox"/>
Intrusionen:	<input type="checkbox"/>

MoyaMoya-Studie
HOM

Name: _____

Datum: _____

7. Wortliste Wiedererkennen

"Als nächstes werde ich Ihnen eine Reihe von auf Kärtchen geschriebenen Wörtern zeigen. Einige davon sind Wörter, die Sie auf der früheren Liste bereits gesehen haben und einige sind Wörter, die ich Ihnen noch nicht gezeigt habe. Ich möchte Sie bitten, mit 'JA' zu antworten, wenn das Wort, welches ich Ihnen zeige, eines ist, das Sie früher schon gesehen haben."

Nur 'JA'- oder 'NEIN'-Antworten sind zulässig!

	Richtige 'JA'-Antworten	Richtige 'NEIN'-Antworten
Kirche		1
Kaffee		1
Butter *	1	
Dollar		1
Arm *	1	
Strand *	1	
Fünf		1
Brief *	1	
Hotel		1
Berg		1
Königin *	1	
Hütte *	1	
Pantoffel		1
Stange *	1	
Dorf		1
Band		1
Karte *	1	
Heer		1
Gras *	1	
Motor *	1	

Total richtige
'JA':

Total richtige
'NEIN':

* Originalwörter aus Aufgabe 4 (Wortliste Gedächtnis)

MoyaMoya-Studie
HOM

Name: _____

Datum: _____

Datum _____

8. Konstruktive Praxis (Abrufen)

"Vor einiger Zeit habe ich Ihnen auf separaten Blättern einige Zeichnungen gezeigt. Sie mussten sie sich ansehen und dann auf dem gleichen Blatt Papier abzeichnen. Erinnern Sie sich noch an diese Figuren? Ich möchte Sie nun bitten, diese Figuren aus dem Gedächtnis auf dieses Blatt Papier zu zeichnen."

	Erinnert		Erinnert mit Cue*	
	Nein	Ja	Nein	Ja
1. "Kreis"				
a) geschlossener Kreis	0	1	0	1
b) zirkuläre Form	0	1	0	1
2. "Rhombus"				
a) vier Seiten vorhanden	0	1	0	1
b) alle Winkel geschlossen	0	1	0	1
c) alle Seiten etwa gleich lang	0	1	0	1
3. "Rechtecke"				
a) beide Figuren haben vier Seiten	0	1	0	1
b) Überschneidung entspricht in etwa dem Original	0	1	0	1
4. "Würfel"				
a) Figur ist dreidimensional	0	1	0	1
b) Frontseite korrekt orientiert	0	1	0	1
c) innere Linien sind korrekt gezeichnet	0	1	0	1
d) die gegenüberliegenden Seiten sind parallel (innerhalb 10°)	0	1	0	1

* Wird eine der obigen Figuren ausgelassen, geben Sie der TP neutrale Gedächtnisstützen, wie z.B.:

"Erinnern Sie sich noch an andere Figuren?"

Zeichnet die TP die 5-Eck-Figuren aus dem MMS, bewerten Sie sie nach untenstehender Formel. Werden die 5-Eck-Figuren aus dem MMS nicht gezeichnet, fragen Sie die TP:

"Waren da noch andere Zeichnungen?"

5. "Fünfecke"				
a) zwei fünfseitige Figuren	0	1	0	1
b) sich überschneidend	0	1	0	1
c) der sich überschneidende Teil ist eine Figur mit vier Seiten	0	1	0	1

Total Richtig:

Item 3

Item 1

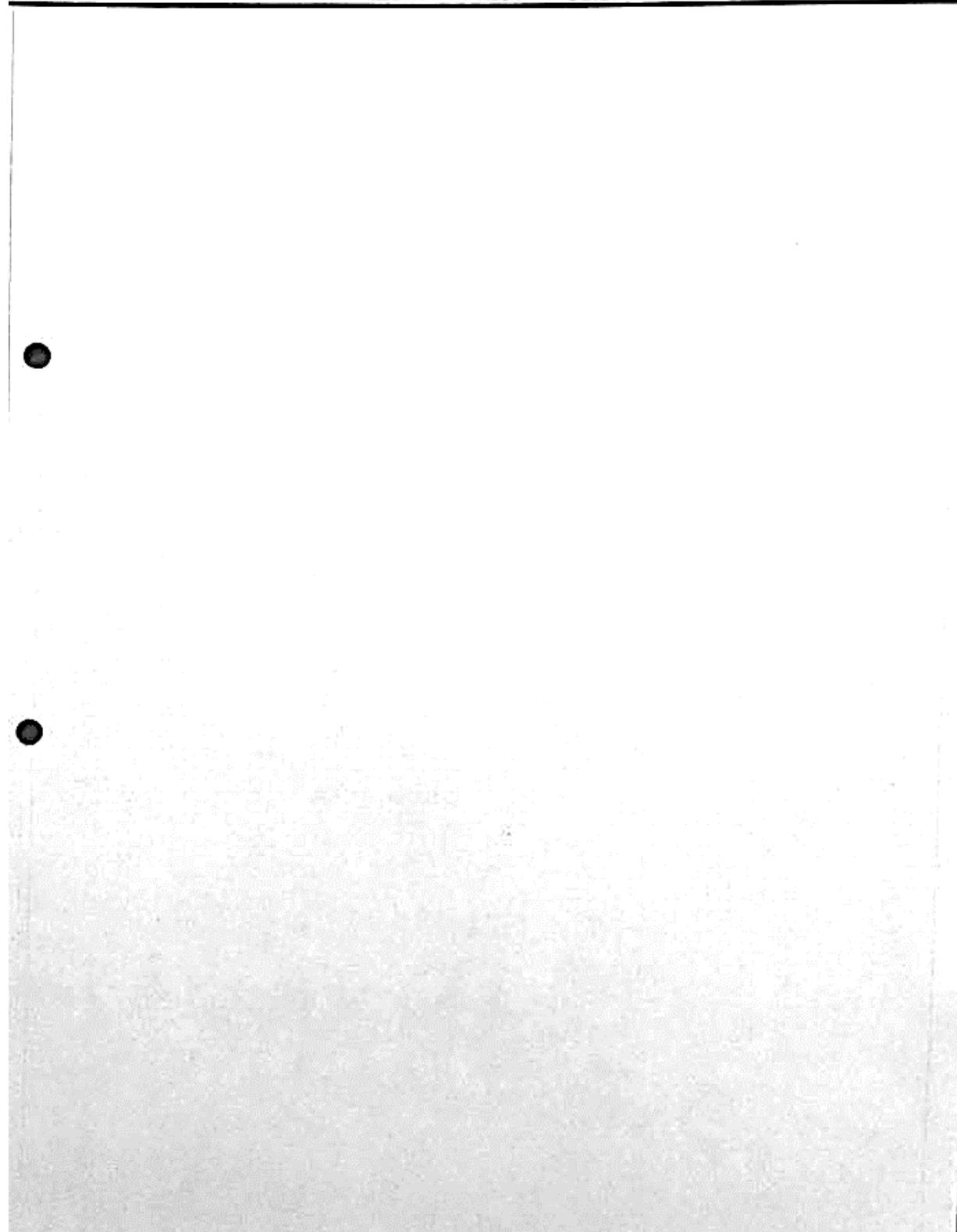
Item 4

Item 2

Item 5

MoyaMoya-Studie
HOM

Name: _____
Datum: _____



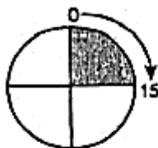
MoyaMoya-Studie
HOM

Name: _____
Datum: _____

Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter

Zeitintervalle:

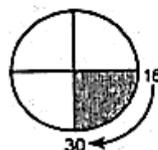
S-Wörter



.....

.....

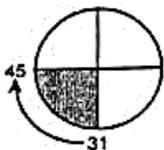
.....



.....

.....

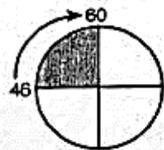
.....



.....

.....

.....



.....

.....

.....

Bewertung:

Richtige

0 - 15 Sekunden

--	--

16 - 30 Sekunden

--	--

31 - 45 Sekunden

--	--

46 - 60 Sekunden

--	--

Total

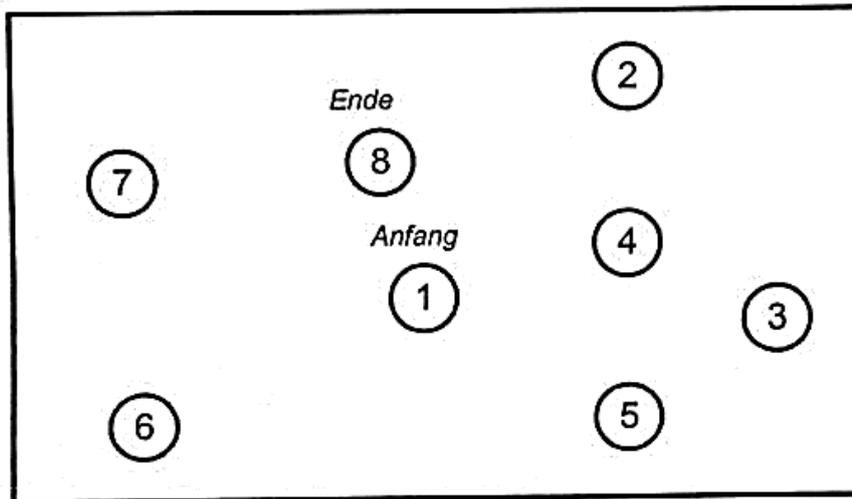
--	--

MoyaMoya-Studie
HOM

Name: _____
Datum: _____

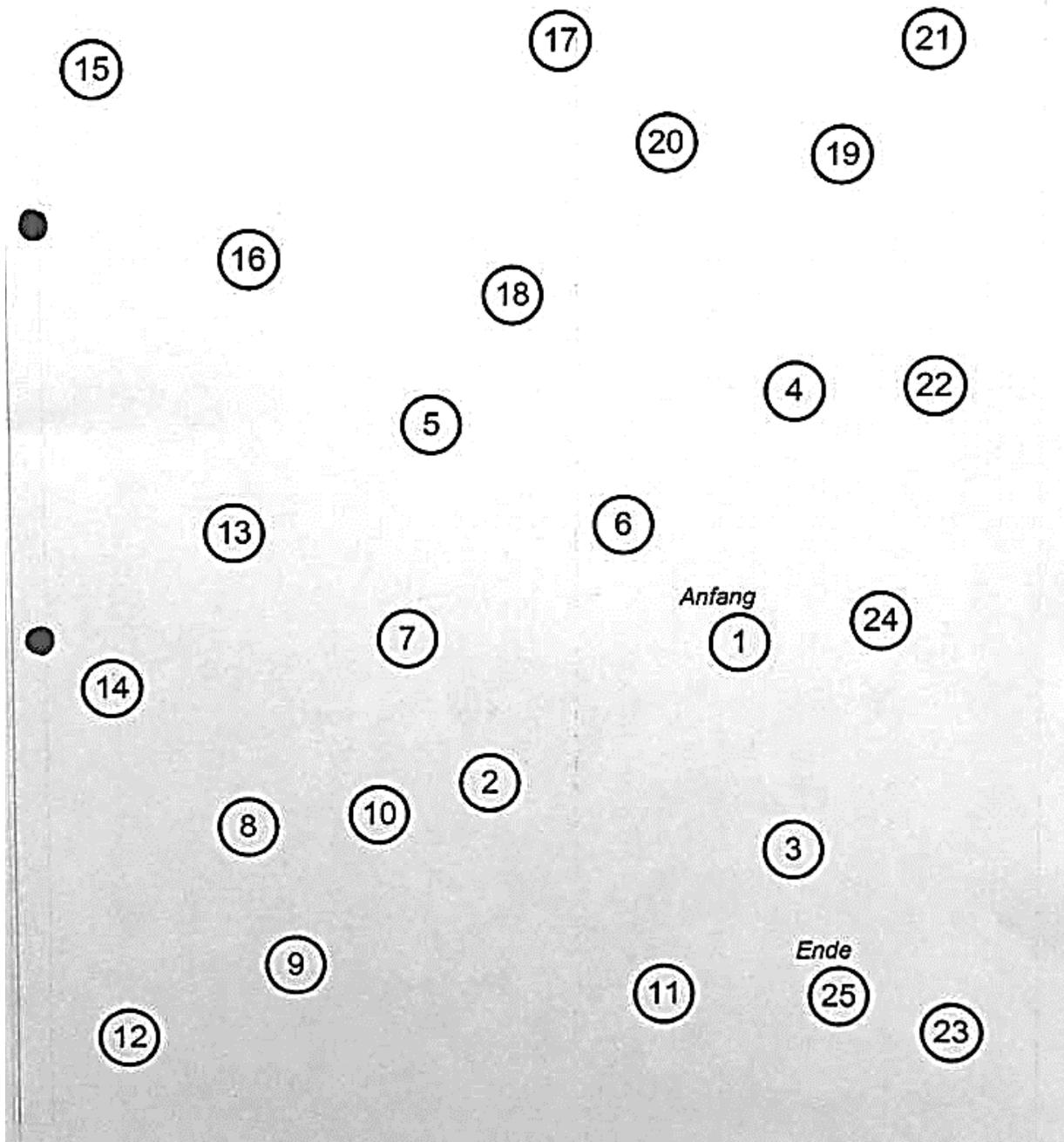
Trail Making Test A:

Übungsbeispiel



MoyaMoya-Studie
HOM

Name: _____
Datum: _____



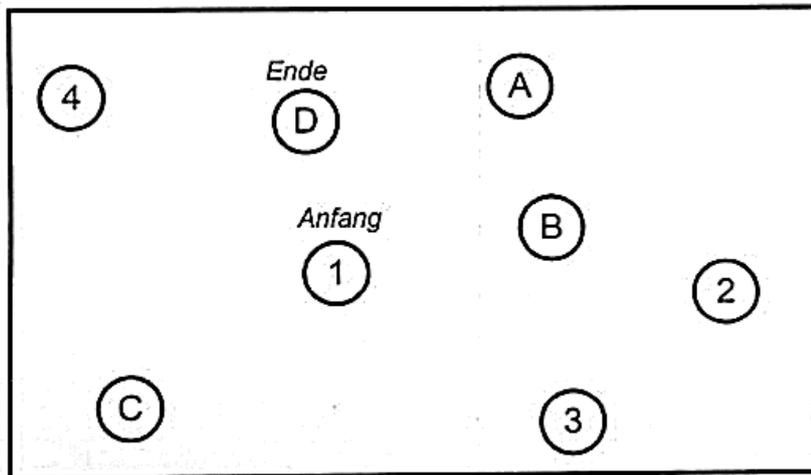
MoyaMoya-Studie
HOM

Name: _____
Datum: _____

HOM

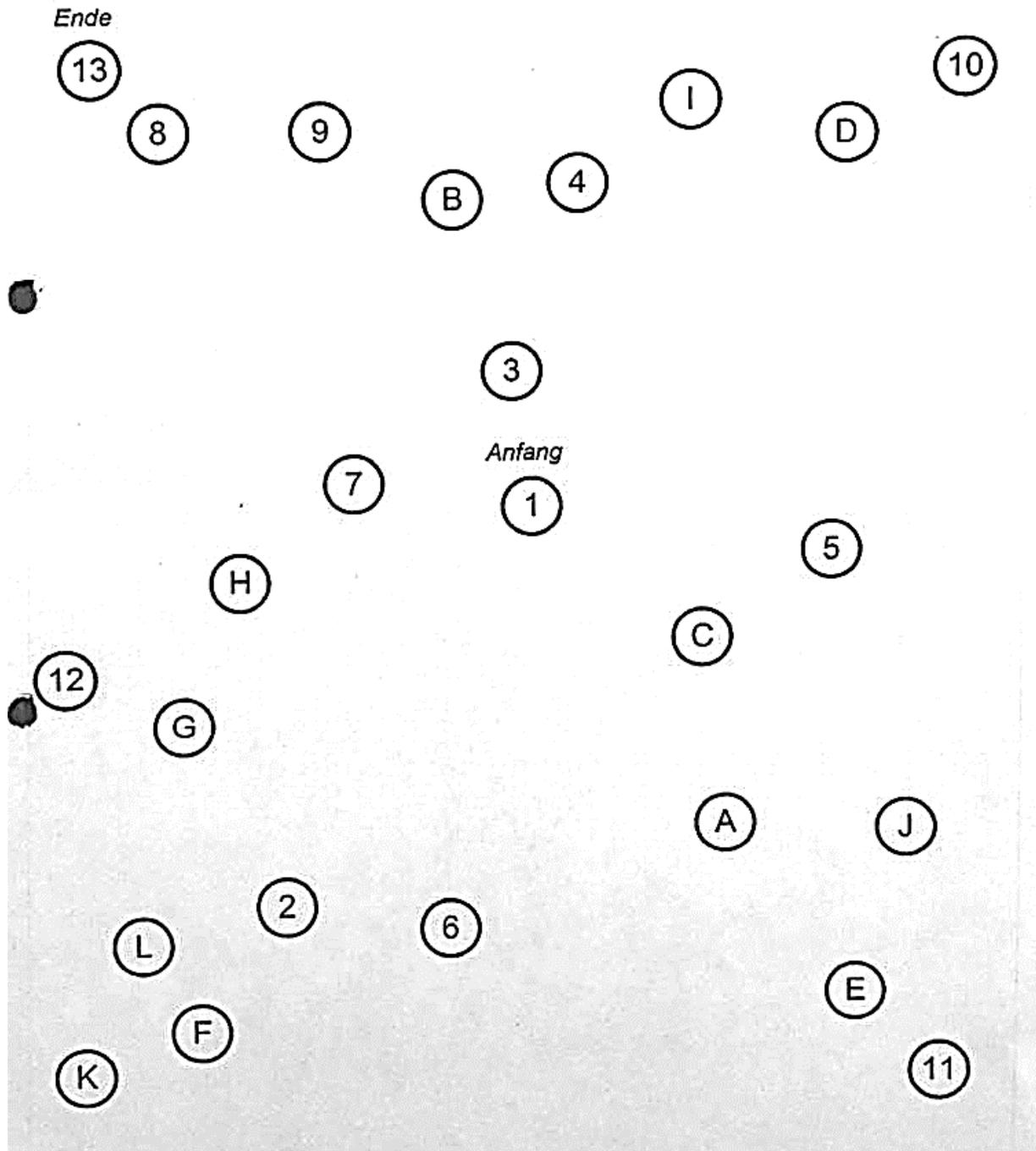
Trail Making Test B

Übungsbeispiel



MoyaMoya-Studie
HOM

Name: _____
Datum: _____



7.8 SF-36 Fragebogen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität/ Nottingham Health Profile

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Ausgezeichnet..... 1
Sehr gut.....2
Gut..... 3
Weniger gut..... 4
Schlecht..... 5

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Derzeit viel besser als vor einem Jahr..... 1
Derzeit etwas besser als vor einem Jahr.....2
Etwa so wie vor einem Jahr..... 3
Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr..... 4
Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr..... 5

3. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

TÄTIGKEITEN	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a. anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b. mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c. Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d. mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e. einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f. sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g. mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h. mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i. eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j. sich baden oder anziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
d. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich mußte mich besonders anstrengen)	1	2

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten) ?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht..... 1
 Etwas..... 2
 Mäßig..... 3
 Ziemlich..... 4
 Sehr..... 5

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Ich hatte keine Schmerzen..... 1
 Sehr leicht 2
 Leicht..... 3
 Mäßig..... 4
 Stark..... 5
 Sehr stark..... 6

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht..... 1
 Ein bißchen..... 2
 Mäßig..... 3
 Ziemlich..... 4
 Sehr..... 5

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

BEFINDEN	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manch-Mal	Selten	Nie
a. ...voller Schwung	1	2	3	4	5	6
b. ...sehr nervös	1	2	3	4	5	6
c. ...so niedergeschlagen, daß Sie nichts aufheitern konnte ?	1	2	3	4	5	6
d. ...ruhig und gelassen	1	2	3	4	5	6
e. ...voller Energie?	1	2	3	4	5	6
f. ...entmutigt und traurig	1	2	3	4	5	6
g. ...erschöpft	1	2	3	4	5	6
h. ... glücklich	1	2	3	4	5	6
i. ...müde	1	2	3	4	5	6

9. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Immer..... 1
 Meistens..... 2
 Manchmal..... 3
 Selten..... 4
 Nie..... 5

10. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu ?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

AUSSAGEN	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a. Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b. Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c. Ich erwarte, daß meine Gesundheit nachläßt	1	2	3	4	5
d. Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

11. Wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben ?

sehr gut o gut o mittelmäßig o schlecht o sehr schlecht o

12. Im Folgenden finden Sie eine Reihe von Aussagen. Bitte Kreuzen (X) Sie in jeder Reihe an, ob diese für Sie zutrifft oder nicht.

	JA	NEIN
Ich bin andauernd müde.....	0	0
Ich habe nachts Schmerzen.....	0	0
Ich fühle mich niedergeschlagen.....	0	0
Ich habe unerträgliche Schmerzen.....	0	0
Ich nehme Tabletten, um schlafen zu können.....	0	0
Ich habe vergessen, wie es ist Freude zu empfinden.....	0	0
Ich fühle mich gereizt.....	0	0
Ich finde es schmerzhaft, meine Körperposition zu verändern.....	0	0
Ich fühle mich einsam	0	0
Ich kann mich nur innerhalb des Hauses bewegen.....	0	0
Es fällt mir schwer mich zu bücken	0	0
Alles strengt mich an.....	0	0
Ich wache in den frühen Morgenstunden auf.....	0	0
Ich kann überhaupt nicht gehen	0	0
Es fällt mir schwer, zu anderen Menschen Kontakt aufzunehmen.....	0	0
Die Tage ziehen sich.....	0	0
Ich habe Schwierigkeiten Treppen hinauf- und hinunterzugehen.....	0	0
Es fällt mir schwer nach Gegenständen zu greifen.....	0	0
Ich habe Schmerzen beim Gehen.....	0	0
Mir reißt derzeit oft der Geduldsfaden.....	0	0
Ich fühle, daß ich niemanden nahestehe.....	0	0
Ich liege nachts die meiste Zeit wach.....	0	0
Ich habe das Gefühl, die Kontrolle zu verlieren.....	0	0
Ich habe Schmerzen, wenn ich stehe	0	0
Es fällt mir schwer mich selbst anzuziehen.....	0	0
Meine Energie läßt schnell nach.....	0	0
Es fällt mir schwer lange zu stehen (z.B. am Spülbecken, an der Bushaltestelle)	0	0
Ich habe andauernd Schmerzen.....	0	0
Ich brauche lange zum Einschlafen.....	0	0
Ich habe das Gefühl für andere Menschen eine Last zu sein.....	0	0
Sorgen halten mich nachts wach.....	0	0
Ich fühle, daß das Leben nicht lebenswert ist.....	0	0
Ich schlafe nachts schlecht.....	0	0
Es fällt mir schwer mit anderen Menschen auszukommen.....	0	0
Ich brauche Hilfe, wenn ich mich außer Haus bewegen will (Stock oder jemand, der mich stützt).....	0	0
Ich habe Schmerzen, wenn ich Treppen hinauf- und hinuntergehe.....	0	0
Ich wache deprimiert auf.....	0	0
Ich habe Schmerzen, wenn ich sitze.....	0	0

7.9 Beck- Depression- Inventar

Kreuzen Sie bitte in den folgenden Fragen die Antwort an, die am besten beschreibt, wie Sie sich in der letzten Woche gefühlt haben, gegebenenfalls auch mehrere Antworten pro Frage.

- 0 Ich bin nicht traurig.
1 Ich bin traurig.
2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
3 Ich bin so traurig oder unglücklich, daß ich es kaum noch ertragen kann.
- 0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.
2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
3 Ich habe das Gefühl, daß die Zukunft hoffnungslos ist, und daß die Situation nicht besser werden kann.
- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Rückschläge.
3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.
- 0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
3 Ich bin mit allem unzufrieden.
- 0 Ich habe keine Schuldgefühle.
1 Ich habe häufige Schuldgefühle.
2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.
3 Ich habe immer Schuldgefühle.
- 0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
1 Ich habe das Gefühl, vielleicht gestraft zu werden.
2 Ich erwarte, bestraft zu werden.
3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.
- 0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.
1 Ich bin von mir enttäuscht.
2 Ich finde mich fürchterlich.
3 Ich hasse mich.
- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.
- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.
- 0 Ich weine nicht häufiger als früher.
1 Ich weine jetzt mehr als früher.
2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.
3 Früher konnte ich weinen, aber kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.
- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
2 Ich fühle mich dauernd gereizt.
3 Die Dinge die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.
- L 0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
3 Ich habe mein ganzes Interesse an Menschen verloren.
- M 0 Ich bin so entschlußfreudig wie immer.
1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.
- N 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.
1 Ich mache mir Sorgen, daß ich alt oder unattraktiv aussehe.
2 Ich habe das Gefühl, daß Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich häßlich machen.
3 Ich finde mich häßlich.
- O 0 Ich kann so gut arbeiten wie früher.
1 Ich muß mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
2 Ich muß mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
3 Ich bin unfähig zu arbeiten.
- P 0 Ich schlafe so gut wie sonst.
1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
2 Ich wache 1-2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.
- Q 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.
1 Ich ermüde schneller als früher.
2 Fast alles ermüdet mich.
3 Ich bin zu müde, etwas zu tun.
- R 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
2 Mein Appetit hat stark nachgelassen.
3 Ich habe überhaupt kein Appetit mehr.
- S 0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.
ka esse absichtlich weniger, um abzunehmen: ja / nein
- T 0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken.
3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß ich an nichts anderes mehr denken kann.
- U 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.
1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
3 Ich habe das Interesse für Sex völlig verloren.

7.10 Ängstliche- Gedanken- Inventar

AnTI (Hoyer & Rebstock, Uni Frankfurt, 1996)

Nachstehend finden Sie eine Reihe von Aussagen, die mögliche Gedanken und Sorgen beschreiben. Lesen Sie jede Aussage und kreuzen Sie anschließend diejenige Ziffer an, die am besten angibt, wie oft Sie diese Gedanken und Sorgen haben.
Denken Sie nicht zu lange über eine Antwort nach, sondern versuchen Sie spontan zu antworten. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten.

	fast nie	manch- mal	oft	fast immer
1. Ich mache mir Gedanken um mein Aussehen.	1	2	3	4
2. Ich denke, dass ich ein Versager bin.	1	2	3	4
3. Wenn ich an meine Zukunft denke, verwende ich mehr Gedanken auf die negativen als auf die positiven Dinge, die mir passieren könnten.	1	2	3	4
4. Wenn ich unerwartete körperliche Symptome verspüre, neige ich dazu, zu denken, dass es das Schlimmstmögliche sein wird.	1	2	3	4
5. Ich beschäftige mich gedanklich damit, ernsthaft krank zu werden.	1	2	3	4
6. Ich habe Schwierigkeiten damit, meinen Kopf von sich dauernd wiederholenden Gedanken zu befreien.	1	2	3	4
7. Ich mache mir Sorgen, einen Herzinfarkt oder Krebs zu bekommen.	1	2	3	4
8. Wenn ich unter fremden Leuten bin, Sorge ich mich, etwas Falsches zu sagen oder zu tun.	1	2	3	4
9. Ich mache mir Sorgen darüber, den Erwartungen, die andere an meine Fähigkeiten stellen, nicht gerecht zu werden.	1	2	3	4
10. Ich Sorge mich um meine körperliche Gesundheit.	1	2	3	4
11. Ich mache mir Sorgen darüber, dass ich meine Gedanken nicht in dem Maße kontrollieren kann, wie ich es gerne hätte.	1	2	3	4
12. Ich mache mir Sorgen, dass andere mich nicht leiden können.	1	2	3	4
13. Ich nehme Enttäuschungen so schwer, dass ich sie nicht vergessen kann.	1	2	3	4
14. Ich gerate leicht in Verlegenheit.	1	2	3	4
15. Wenn ich unter einer harmlosen Krankheit wie z.B. Ausschlag leide, denke ich, dass es ernster ist, als es tatsächlich ist.	1	2	3	4
16. Gegen meinen Willen kommen mir unangenehme Gedanken in den Sinn.	1	2	3	4
17. Ich mache mir Gedanken über meine Misserfolge und Schwächen.	1	2	3	4
18. Ich mache mir Gedanken darüber, dass ich weniger als andere in der Lage bin, im Leben angemessen zurechtzukommen.	1	2	3	4
19. Ich mache mir Gedanken um den Tod.	1	2	3	4
20. Ich mache mir Sorgen, mich zu blamieren.	1	2	3	4
21. Ich glaube, dass ich Dinge im Leben versäume, weil ich mir zu viele Gedanken mache.	1	2	3	4
22. Ich habe sich dauernd wiederholende Gedanken (wie Zählen oder Wiederholen von Satzteilen).	1	2	3	4

Bitte prüfen Sie noch einmal, ob Sie auf alle Aussagen geantwortet haben.
Vielen Dank.

8 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich zuallererst aufrichtig bei Frau Prof Dr. med. Stefanie Behnke für die Bereitstellung des Dissertationsthemas und die wissenschaftliche Betreuung bedanken. Ihr großes Engagement und ihre konstruktiven Anregungen haben die Vollendung meiner Dissertation erst ermöglicht.

Ich danke meiner Forschungspartnerin Mareike Anselm, mit der es stets eine Freude war, zusammenzuarbeiten.

Mein Dank gilt ferner dem Direktor der Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Herrn Professor Dr. med. Klaus Faßbender für die Möglichkeit, in seiner Klinik zu promovieren.

Bei allen Probanden möchte ich mich für die bereitwillige Teilnahme an dieser Studie bedanken.

Ich danke meiner Familie für ihren uneingeschränkten Rückhalt. Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Karin und Dzoni Schwierk, sowie meinen Großeltern Gretel und Helmut Cyganek für die Ermöglichung des Medizinstudiums und für die große Unterstützung, die sie mir in allen Lebenslagen gewähren. Euch ist diese Doktorarbeit gewidmet.

In diesem Rahmen möchte ich insbesondere meiner Schwester Sabrina Schwierk für die orthografische Korrektur der Dissertation und meiner Schwester Sandra Lukaczyk für ihre aufbauenden Worte meinen Dank ausdrücken.

Zuletzt möchte ich meinem Partner Dr. Ndivhuho Tshikovhi für seine stetige Motivation und Geduld während der gesamten Fertigstellung der Dissertation danken.