



# Moyamoya Hastalığı

## Moyamoya Disease

Hakan KARABAĞLI<sup>1</sup>, Volkan ETUŞ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

<sup>2</sup>Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Yazışma Adresi: Hakan KARABAĞLI / E-posta: hakankarabagli@yahoo.com

### ÖZ

Moyamoya hastalığı Willis poligonunu meydana getiren arterlerin bilateral, ilerleyici darlığı veya tıkanıklığı sonucunda kollateral damarların gelişmesiyle karakterize kronik, progresif bir serebrovasküler hastalıktır. Adını anjiyografik görünümünden alan bu hastalık Japonca "havada dağılan sigara dumanı" demektir. Moyamoya hastalığı'nın sebebi bilinmemektedir. Genetik, konjenital faktörler suçlanmaktadır ve bazı tümöral hastalıklarla da beraber görülebilir. Sarı ırkta ve kadın cinsiyetinde siktir. Moyamoya Hastalığı pediatrik olgularda iskemik bulgular ön planda iken adult olgularda hemorajik bulgular ön plandadır. Tanı için manyetik rezonans görüntüleme, manyetik rezonans anjiyografi ve altın standart olarak serebral anjiyografi kullanılır. Tedavide amaç iskemik belirtileri önlemek ve kanama olasılığını en aza indirmektir. Erken dönem medikal tedavilerin yanı sıra moyamoya olgularında serebral kan akımını arttırmaya yönelik cerrahi girişim yöntemleri genel kabul gören tedavi şeklidir. Cerrahi girişimlerden yarar görebilecek ideal hastalar, tekrarlayan progresif iskemik atakları olan olgular ve azalmış serebral perfüzyon rezervi olan olgulardır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Moyamoya hastalığı, Pediatrik, Serebrovasküler

### ABSTRACT

Moyamoya disease is a chronic and progressive cerebrovascular disease characterized by stenosis or occlusion of the bilateral terminal internal carotid arteries at the base of the brain forming Willis's polygon, and results in the characteristic development of an abnormal collateral vascular network. The disease has been named "moyamoya" coming from the Japanese word which means "something hazy just like a puff of cigarette smoke drifting in the air". The cause of Moyamoya disease is unknown. Although the coexistence of Moyamoya disease and tumoral diseases has been shown, mostly genetic and congenital factors are suggested. It is more frequent in East Asian race and females are slightly more predisposed. The disease is mostly presented with ischemic findings as; strokes, transient ischemic attacks, and seizures in pediatric age group while adults more often present with intracranial haemorrhage. MRI and magnetic resonance angiography is generally used for diagnosis however cerebral digital subtraction angiography is still the gold standard. The aim of treatment is to prevent ischemia and avoid haemorrhage. In early stages, medical treatment can be useful however surgical anastomosis of intracranial and extracranial vascular supply to improve the cortical blood flow directly or in an indirect way is well accepted. The ideal cases for surgical treatment are the ones with repeated or progressive transient ischemic attacks and with reduced cerebral perfusion reserves.

**KEYWORDS:** Cerebrovascular, Moyamoya disease, Pediatric

### TANIM

Supraklinoid internal karotid arter ve Willis poligonundaki ana dallarının çoğunlukla bilateral, idiopatik progresif ilerleyici stenozu veya tıkanması ve bu oklüzyonun sonucunda beyinde bazalden başlayarak ince vasküler ağların belirginleşmesi ile karakterize kronik bir serebrovasküler hastalığa Moyamoya Hastalığı denir (9, 18, 59). Beyin bazalinden başlayarak belirginleşen bu ince vasküler ağa "Moyamoya damarları" adı verilir ve bu Moyamoya damarları aslında kollateral yollar olarak görev yapmak üzere genişleyerek ve bunun neticesinde anjiyografik olarak görünür hale gelen perforan arterlerdir. Moyamoya Hastalığı adını anjiyografik görünümünden almıştır. Japoncada "havada dağılan sigara dumanı" anlamına gelen "moyamoya" deyiimi bazal gangliadaki anormal kollateral dalların anjiyografik dumana benzer görüntüsü nedeniyle verilmiştir (18, 29, 41).

### TARİHÇE

Moyamoya hastalığı 1956'da Kudoh tarafından bir olguda tarif edilmiştir (13). Daha sonra Takeuchi ve Shimizu, internal karotid arterlerinde bilateral displazik görüntü olan 29 yaşındaki bir erkek olgu yayınlamışlardır (41). 1964'te Nishimoto, Moyamoya hastalığının ayrıntılarını tanımlamıştır (71). Hastalığa moyamoya adı 1969'da Suzuki tarafından verilmiştir (41).

### ETİYOLOJİ

Moyamoya hastalığının patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Japonya'dan bildirilen olguların %7 - %12'sinde ailede moyamoya hastalığı hikayesi vardır (34, 45, 72) Amerika'da bu oran %6'dır. İkizlerde görülme olasılığı % 80'dir. Kardeşle mevcut ise riskin normalden 42 kat fazla; aile soy ağacında hastalık mevcut ise riskin normalden 34 kat fazla olduğu bilinmektedir. Moyamoya hastalığının muhtemelen poligenik

geçişli veya düşük penetranslı otozomal dominant kalıtım ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. İlgili genetik loküslerin 3, 6, 8 ve 17. kromozomlarda (3p [MYMY1], 17q25 [MYMY2; 607151], 8q23 [MYMY3; 608796], 6. kromozom, D6S441) olduğu yolunda çalışmalar mevcuttur (1, 24, 77). Genetik bağlantının Japon ırkında anlamlı şekilde daha yüksek olduğu dikkat çekmekle beraber, hastalığa siyah ırk da dahil olmak üzere dünyanın her yerinde rastlanılmaktadır (42). Moyamoya hastalarında HLA antijenleri incelenmiş ve DQB1\*0502 geninin hastalık ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (26). İnsan lökosit antijeni B51'in, moyamoya olgularında anlamlı olarak yüksek tespit edilmesi de dikkat çekicidir (45).

Etyopatogeneze yönelik araştırmalarda, moyamoya hastalarının superfisial temporal arter duvarında, dura örneklerinde ve beyin omurilik sıvısında (BOS) bazı anjiyogenik faktörlerin arttığı gösterilmiştir (59). Moyamoya hastalarının BOS'nda bazı büyüme faktörleri ve sitokinlerin artmış olduğu yönündeki raporlar, genellikle basic fibroblast growth factor (b-FGF), çözünür vasküler hücre adezyon molekülü tip 1, interselüler adezyon molekülü tip 1, E-selektin, hücre retinoik asit bağlayıcı protein-1 ve hepatosit büyüme faktörü gibi maddeler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Moyamoya hastalarında platelet derived growth faktör (PDGF)'e zayıf yanıt, transforming growth faktör -  $\beta$ 1'in (TGF- $\beta$ 1) arter duvarında ve serumdaki artmış düzeyleri ve bu hastalardaki artmış trombogenezis varlığı üzerinde de durulmaktadır (23). Panegyres, hastalığın T hücre kaynaklı, damar duvarına karşı bir otoimmün reaksiyon olabileceğini ileri sürmüştür (53). Son yıllarda histopatolojik değişikliklerden sorumlu mekanizma ile ilgili olarak kaspaz-3 bağımlı apoptozun rolü üzerinde de durulmaktadır (66).

Çeşitli yayınlarda, moyamoya hastalığı ile sıklıkla Down sendromu, orak hücreli anemi, nörofibromatosis, kraniyofaringeoma, optik glioma, bağ dokusu hastalıkları, progressif miyopati, trizomi 21, konjenital kalp hastalığı, protein S eksikliği, Fanconi anemisi, kronik farenjit, leptospiral enfeksiyon ve tüberküloz menenjit gibi patolojiler ile sık birlikteliği olduğu bildirilmiştir (6, 8, 10, 11, 40, 41, 54, 68). Ayrıca, propionibacterium acnes ve EBV enfeksiyonlarına bağlı antikorların etiyolojideki olası rolü de tartışılmıştır. Ancak Japon Willis Poligonu Spontan Oklüzyonu (moyamoya hastalığı) Komitesince yayınlanan tanı rehberinde klinik ve görüntüsel tanı kriterlerine ek olarak başka hastalığın bulunmaması gerekliliği üzerinde durulmaktadır (45).

### EPİDEMİYOLOJİ

Moyamoya Hastalığı Japonya'nın en sık pediatrik serebrovasküler patolojisidir. Moyamoya olgularının % 90'ı Japondur. Japon Willis Poligonu Spontan Oklüzyonu (moyamoya hastalığı) Komitesinin 1994'deki araştırmasının sonuçlarına göre kadınlarda nispeten daha sık görülen (kadın/erkek oranı 1.6 ila 2.4 arasında değişmekte) bu hastalığın Japonya'daki yıllık insidansı 0,35/100.000 olarak bildirilmiştir (72). Moyamoya hastalığının Japonya'daki yıllık prevalansı ise 3.16 / 100,00'dir. Avrupaki yıllık insidans ise Japonya'nın 1/10'u kadardır. Moyamoya hastalığının 1-5 yaşlarında ve 36-40 yaşları arasında olmak üzere 2 pik yaptığı ve tanı konulan olguların yaklaşık

yarısının 10 yaş altında olduğu dikkat çekmektedir (4, 39). Kore'deki olgular üzerinde yapılan çalışmada ise, hastalığın Japon toplumuna göre erişkinlerde %20 daha fazla oluşu, kadın/erkek oranının 1.3 oluşu ve aile öyküsü oranının %1.8 olması dikkat çekicidir (45). Bu bulgular, moyamoya hastalığında ırksal farklılıkların ve coğrafi değişikliğin etkisi açısından göz önünde bulundurulmalıdır.

### KLİNİK

Bulgular çocuklarda ve erişkinlerde farklılıklar göstermektedir. Pediatrik olgularda iskemik semptomlar ön planda iken, adult olgularda kanama ve iskemiye ait semptomlar hemen hemen eşit ağırlıktadır (18, 22, 27, 45, 43). Kanama insidansının erişkinde %60, çocuklarda ise %10 olduğu bildirilmiştir (22). Kore Serebrovasküler Hastalıklar Derneği'nin çalışmasında erişkinlerde intrakraniyal kanama (%62,4), çocuklarda ise iskemiye bağlı bulguların (%61,2) sıklığı vurgulanmıştır (9, 17). İskemi sonucu erişkinde daha çok komplet strok, çocuklarda ise genellikle geçici iskemik atak (TIA) kliniği daha sık izlenmektedir. Tüm olgular göz önüne alındığında, intrakraniyal kanamanın kötü prognostik bir faktör olduğu üzerinde durulmaktadır. Genel olarak serebrovasküler olayın neticesinde çocukların %90'ında infarkt, erişkinlerin ise %88'inde kanama ile sonuçlanmaktadır (45). Çocuklarda bu durum; TIA, reversibl iskemik nörolojik defisit (RIND) veya komplet strok şeklinde gelişebilmektedir (9). Moyamoya, çocukluk çağı inme (strok) olgularının yaklaşık %6 sıdandan sorumlu olan nedendir. Moyamoya hastalığında iskemik belirtilerin ortaya çıkma nedeni, kollateral damarların gelişiminin yeterli olmamasına bağlanmıştır (10, 44). Komplet strok daha çok 5 yaşın altındaki çocuklarda ortaya çıkmakta ve bu olgularda prognoz kötü seyretmektedir (9). Eğer hastalık belirtileri 2 yaşından önce başladıysa prognoz oldukça kötüdür (43).

Pediatrik olgularda iskemik bulgular hiperventilasyon veya yüksek ateşle agreve olur (45). Serebral kan akımının azalması veya oksijen tüketiminin artması iskemik atakları kolaylaştırır. Diğer iskemik serebrovasküler olaylardan farklı olarak iskemik semptomların taraf ve ekstremitte değişiklikleri göstermesi karakteristiktir (5, 45). Moyamoya hastalığında görülen iskemi, hemodinamik tipte olup semptomlar "watershed" sahalarındadır. Motor defisit en sık rastlanılan bulgudur (5, 9, 22). Çocuklarda hiperventilasyon ile serebral vazokonstriksiyon ve marjinal serebral perfüzyonda belirgin azalma olması iskemi ile sonuçlanmaktadır. Yetersiz kollateral genişlemesi olmayan küçük yaş olgularda infarktlar genellikle internal karotis arter sulama alanında ve özellikle frontal loblarda kendini göstermektedir (62). İki yaşın altındaki olgularda hastalığın kendini nöbet ile göstermesi oldukça sık karşılaşılan bir tablodur. Bu arada, moyamoyalı çocukların yaklaşık % 50'sinde mevcut olan özel bir EEG paternini de akılda bulundurmak gerekir. "Re-build up" adı verilen bu paterde serebral perfüzyon rezervi bozuk derin kortikal sulkuslardaki etkilenme sonucu ortaya çıkan sentrotemporal yavaş dalgaların varlığı söz konusudur. Sağlıklı çocuklarda hiperventilasyon ile yüksek amplitüdü yavaş dalga oluşumu,

hiperventilasyon durduktan sonra kaybolur ve buna "build-up" fenomeni adı verilmektedir (62). Moyamoya hastalarında ise yavaş dalga paterninin kaybolduktan sonra tipik olarak tekrar ortaya çıktığı görülür (re-build up). Moyamoya tanısı almış pediatrik olgularda re-build up fenomeninin cerrahi tedaviden sonra tamamen kaybolabildiği bildirilmiştir (62). Moyamoya hastalığı olan çocuklarda kore ve atetozis gibi istemsiz hareketler de görülebilmektedir (65). Bunun dışında karşılabilen fokal nörolojik defisitler; dizartri, afazi, hemiparezi, paraparezi veya vizüel semptomlar şeklinde olabilir. Pediatrik olgularda hastalık ne kadar erken ortaya çıkarsa mental gelişim o kadar geri olmaktadır (43). Entellektüel etkilenme frontal lob iskemisine bağlı olarak ortaya çıkmakta ve hastalık tedavi edilmez ise beş sene içinde anlamlı IQ düşüşü görülmektedir. Çocuk olgularda başağrısı da sık görülen semptomlar arasındadır. Pediatrik moyamoya olgularının %25'inde frontal başağrısı veya migren benzeri başağrısı yakınması söz konusudur. Başağrısının meningeal ve leptomeningeal kollateral damarların dural nosiseptörleri uyarması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (62).

Matsushima, çocuklarda moyamoya hastalığını, iskemik belirtilerin tipine, şiddetine ve BT bulgularına göre sınıflandırmıştır (43). Bu sınıflandırmaya göre:

Tip 1 (TIA tipi): Ayda ikiden az TIA veya RIND atakları, BT'de lezyon yok, sabit nörolojik defisit yok.

Tip 2 (sık TIA tipi): Ayda ikiden fazla TIA ve RIND atakları, BT'de lezyon yok, sabit nörolojik defisit yok.

Tip 3 (TIA - infarkt tipi): Çeşitli Tip 1-2 ataklarından sonra BT'de hipodens lezyonlar ve/veya sabit nörolojik defisit.

Tip 4 (infarkt - TIA tipi): Başlangıçta serebral infarkt daha sonra TIA veya RIND görülebilir.

Tip 5 (infarkt tipi): Sendrom infarkta başlar, infarkt atakları tekrarlanır.

Tip 6 (rüptüre kollateral damar tipi): Aşırı gelişen kollateralardan kanama.

Çocuklarda klinikte spontan düzelmeler olabilir. Bu, kollaterallerin yeterince genişlemesiyle iskemik semptomların ortadan kalkmasına bağlıdır (45). Fakat bir süre sonra moyamoya damarlarında mikroanevrizmaların oluşması nedeniyle spontan iyileşme dönemi kanama ile sonlanabilmektedir (45).

Erişkinlerde ise hastalık kendisini genellikle kanama ile göstermektedir (9, 18, 33). Kanama subaraknoid, intraventriküler, subdural veya intraserebral olabilir (9, 22, 33, 48). Willis poligonunda bilhassa posterior sirkülasyondaki küçük anevrizmalar ve anormal dilate moyamoya damarlarında gelişen mikroanevrizmalar kanamaya yol açar (22). Mikroanevrizma oluşum nedeni ise bu damarlardaki hemodinamik stresdir (22). Tedavi edilmeyen erişkin hastada yıllık kanama riski %7'nin üzerindedir (37, 63, 65). Moyamoya hastalığında anevrizmalara genellikle vertebrobaziler sistemde rastlanmaktadır. Normalde posterior sistem anevrizma insidansı yaklaşık %10 iken, moyamoya hastalarında bu oran %43'tür. Anevrizmaların

çoğunluğunun baziler arter bifurkasyonu veya baziler arter-superior serebellar arter bileşkesinden kaynaklandığı dikkat çekmektedir. Anterior sistemdeki tıkanıklığın posterior sistemdeki hemodinamik stresi artırarak anevrizma gelişimini kolaylaştırdığı ileri sürülmüştür. Anevrizmalar hastalığın unilateral veya bilateral oluşuna göre lokalizasyon farklılığı göstermemektedir (47). Bazı olgularda çoğul anevrizmalar görülebilir. Kobayoshi, yaş ve tekrar kanamanın prognozu kötü yönde etkileyen anlamlı faktörler olduğunu göstermiştir (35). Moyamoya hastalığı olan bir olguda subaraknoid kanama tespit edildiğinde sakküler anevrizma varlığı mutlak araştırılmalıdır (2, 37). Moyamoya hastalığına eşlik eden anevrizma varlığı oranı çocuklarda %1 iken, bu oran erişkinlerde %6.2'dir (37, 62). Moyamoya hastalığı olan erişkin olgularda spontan subdural kanama, genellikle transdural kollateral damarların spontan rüptürüne bağlı olarak gelişmektedir (4).

Moyamoya hastalığı kendini erişkinde de nöbet ile gösterebilmektedir (59). Hastalık genellikle bilateral olmakla beraber bazı olgularda unilateral tutulum olduğu, bazen de unilateral başlayıp bilateral devam etmesi söz konusudur (73). Unilateral olguların klasik moyamoya hastalığı ile aynı özelliklere sahip olduğu konusunda şüpheler mevcuttur. Houkin, BOS'taki basic fibroblast growth factor seviyelerinin düşük olması, aile öyküsünün bulunmaması, erişkin yaş grubunda daha sık görülmesi ve kliniğinin daha benign seyretmesi nedeniyle unilateral moyamoya olgularının klasik tipten daha farklı bir antite olduğunu ileri sürmüştür (21). Ancak tüm olguların %10'unu oluşturan unilateral olguların %75'i zaman içerisinde çift taraflı hale gelmektedir (45). Moyamoya olgularda %18'e varan oranda "unilateral" anjiyografik bulgu ile başvurunun sözkonusu olduğu unutulmamalıdır. Unilateral hastalığın bilateral hale gelme hızının ortalama 2.2 sene olduğu ve bilateral forma progresyonun direkt yaş ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bir anlamda, olgu ne kadar genç ise progresyon o denli hızlı olmaktadır. Unilateral veya asimetric olan olguların %75'inin ortalama 12.7 aylık takip süresi içinde bilateral hale geldiği gösterilmiştir (61).

## PATOLOJİ

Histopatolojik çalışmalarda asıl lezyonun fibrosellüler intimal kalınlaşma ve elastik laminada tabaka artışı olduğu gözlenmiştir (59). Kalınlaşmış intimada elastin birikimi dikkati çekmiş ve bu hücrelerde elastin mRNA'sının arttığı gösterilmiştir (76). Otopsi çalışmalarında ayrıca subaraknoid mesafe içerisinde dilate, ince duvarlı, adale tabakası olmayan kollateral damarların varlığına dikkat çekilmiştir (8). Patolojik incelemelerde çocuk ve erişkin yaş gruplarındaki bulgular arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (41). Moyamoya olgularındaki patolojik incelemelerde damarlarda lipid birikimi ve mikrotrombüs oluşumunun nadir olduğu ve inflamatuvar bulguların görülmediği bildirilmiştir (41, 59). Bu sebeplerle ateroskleroz ve angiiitisle giden arter hastalıklarından ayırılabilir. Ancak Soriano, pediatrik moyamoya olgularının BOS'ında eriyebilen adeziv moleküllerin artmış olduğunu göstermiş ve bunun meningeal inflamasyonla uyumlu olabileceğini ve etiyolojide inflamatuvar reaksiyonların göz önünde tutulması

gerektiğini ileri sürmüştür (63). Hosada, 31 olguluk otopsi serisinden elde ettiği bulgulara göre önce trombus gelişiminin ve bunu takiben de vasküler yapı bozukluğunun ortaya çıktığını ileri sürmüştür (20). Pereira'ya göre ise önce intimal fibroz kalınlaşma ve bunun sonucunda da damar tıkanması olmaktadır (55). Beyin dışındaki arterlerde de nadiren intimal kalınlaşma ve stenoz izlendiği bildirilmiştir (76). Otuziki moyamoya olgusunun oluşturduğu bir seride yapılan anjiyografik değerlendirmede olguların eksternal karotis arter yapılarında da radyolojik daralma olduğuna dikkat çekilmiştir (38). Bu, anastomoz cerrahisinde göz önünde tutulması gereken bir noktadır. Sonuç olarak, intraoperatif ve patolojik gözlemler moyamoya olgularında karotid arter terminasyonu, proksimal anterior serebral arterler ve proksimal orta serebral arterlerin dış çaplarında anlamlı incelmeye olduğunu ve bu değişikliğin arkasında intimal fibroselüler kalınlaşma, internal elastik lamina düzensiz dalgalanma yapısının varlığı ile birlikte fragman elastik lamina ve media tabakasının zayıflamasının olduğuna işaret etmektedir. Media tabakasının zayıflaması sıklıkla mikro anevrizmaların oluşumuna neden olmaktadır. Tüm bunlarla birlikte damar duvarında yangısal değişikliğin olmaması ve damar duvarlarında fibrin depozitlerinin mevcudiyeti moyamoya hastalığına özgü değişikliklerdir. Olguların yaklaşık %25' inde posterior serebral arterlerin proksimal bölümünde stenoz veya tıkanma görülebildiği de akıldan tutulmalıdır (3, 4, 39).

Moyamoya hastalığıyla beraber arteriovenöz malformasyon (AVM) nadirdir (16). Fakat moyamoya olgularındaki de novo AVM gelişimi bu hastalarda anjiyojenik etiolojinin önemli olabileceğini düşündürmektedir (59). İskemik koşullarda; fibroblast, vasküler endotel ve düz kas hücreleri için kuvvetli bir mitojen olan "basic fibroblast growth faktör" etkisi ile anjiyogenezis aktive olmakta ve AVM gelişebilmektedir (16). Moyamoya olgularında süperfisyel temporal arter duvarından elde edilen düz kas hücreleri kültürlerindeki "transforming growth factor beta 1" in, ateroskleroz hastaları ve normal popülasyondan farklı olarak anlamlı yükselme gösterdiği bildirilmiştir (19, 23).

### TANI YÖNTEMLERİ

Moyamoya hastalığında altın standart yöntem serebral anjiyografidir. Anjiyografide; distal internal karotid arterlerin stenozu veya tam tıkanması, anterior ve orta serebral arterlerin proksimal kısımlarının silik görülmesi, beyin bazal kısımlarında iyi gelişmiş moyamoya damarlarının görülmesi, kortikal arterlerin kendi aralarında veya kortikal arterlerle leptomeningeal arterler arasındaki kollaterallerin görülmesi gibi bulgular saptanabilir (33). Moyamoya hastalığının anjiyografik bulgulara göre altı aşamalı bir evrelendirmesi mevcuttur. Buna göre:

Evre 1: Kollateral damar oluşumu olmadan karotid stenozu

Evre 2: Bazal kollateral damar oluşumu

Evre 3: Bazal kollateral damarlar belirgin ve sıklıkla klinik semptomatik bulgular

Evre 4: Tüm Willis Poligonu ve posterior serebral arterlerde ağır stenoz veya total oklüzyon. Moyamoya damarları daralmaya başlar. Ekstrakranial kollateral ağlar oluşmaya başlar.

Evre 5: Ekstrakranial kollateral ağ oluşumu belirgin hale gelir

Evre 6: Karotislerde komplet tıkanma mevcut ve ekstrakranial kollateral ağ yapısı beyin beslenmesi için tek kaynaktır

Japonya Sağlık Bakanlığı, Willis Poligonunun Progresif Tıkaçıcı Hastalıkları Araştırma Komitesi, moyamoya hastalığının tanısındaki anjiyografi kriterlerini tarif etmiştir. Bu kriterlere göre:

1. Karotis interna'nın son kısmında stenoz veya tıkanma, ve/veya a. serebri anterior ve/veya a. serebri media'nın proksimalinde daralma veya tıkanma.
2. Anormal kollateral damar ağı (moyamoya damarları).
3. Yukarıdaki bulguların iki taraflı olması.

Her üç kriterin de var olması durumunda kesin moyamoya tanısı konmakta, birinci ve ikinci kriterler mevcut ise olası moyamoya tanısı almaktadır.

Bu hastalıkta kollateraller, intraserebral kollateraller ve eksternal karotid arterden kaynaklanan kollateraller olmak üzere kabaca ikiye ayrılabilir (45). İntraserebral kollateraller, beyin bazalindeki moyamoya damarları ve posterior sirkülasyondan kaynaklanan genişlemiş leptomeningeal arterlerdir. Beyin bazalindeki moyamoya damarları, Willis poligonundaki majör arterlerden kaynaklanan perforan arterlerden oluşur (33, 45). Bunlar, internal karotid arter (İKA) ve dalları (supraklinoid İKA, posterior komünikan arter, anterior koroidal arter, lateral ve medial lentikülostriat arterler) ile posterior serebral arterin dallarından (talamoperforanlar, talamogenikulat arterler, interpedinküler arterler, medial ve lateral posterior koroidal arterler) gelişirler (33, 43, 44, 45). Bu damarlarda luminal genişleme, mikroanevrizma oluşumu, tortiosite ve tıkanıklıklar gibi patolojik değişimler söz konusu olabilmektedir (22, 33). Leptomeningeal kollateraller ise genişlemiş leptomeningeal damarlardır. Burada da bazal kollaterallerde olduğu gibi yeni damar oluşumu yoktur. Genişlemiş leptomeningeal damarlar nedeniyle beyin yüzeyi hiperemik görünümündedir (44, 45). İKA sisteminden çıkan anterior etmoidal, anterior falks ve tentorial dallardan da kollateral gelişimi söz konusu olabilmektedir (44, 45). Eksternal karotid arter (EKA)'den oluşan anastomozlar ise maksiller arter, oksipital arter, orta meningeal arter ve süperfisyel temporal arter (STA) kökenlidir (33, 44, 45). Çocuklarda moyamoya hastalığına bağlı anjiyografik değişiklikler adolesan döneme kadar ilerlemekte, daha sonra ise duraklamaktadır (14, 62).

Moyamoya Hastalığı'nda beyin tomografisinde (BT) multipl infarkt, beyin atrofisi, subaraknoid boşluklarda genişleme ve ventriküler dilatasyon saptanabilmektedir (7, 49, 55). Kontrastlı BT'de ise bazal serebral damarların az kontrast tutması önemli bir belirti olabilir (55). Kontrastlı kesitlerde giral tutulum izlenirse ameliyat için opaklaşmanın kaybolması beklenmesi önerilmektedir (45). Manyetik rezonans (MR) görüntüle-

me tekniğinin kullanıma girmesi ile Moyamoya hastalığında MR bulguları sıkça rapor edilmeye başlanmıştır (49, 65). Bu bulgulardan en önemli iki tanesi: 1. Orta serebral arterin terminal kısmında "flow-void" görüntünün görülmemesi veya azalması, 2. Bazal ganglionda perforan damarlara bağlı "flow-void" görüntünün ortaya çıkmasıdır (55, 74). MR görüntüleme tekniğinin moyamoya tanısındaki radyolojik spesifikliğı %100, sensitivitesi ise %73'tür. MR görüntüleme tekniğinin sensitivitesi 1.5 Tesla'lık incelemelerde MR + MR-anjiyografi (MRA) şeklinde çalışıldığında %92'ye çıkmaktadır (65, 75). MRA ile distal karotid arterlerde stenoz ve Moyamoya damarlarının kendisinin görüldüğü bildirilmiştir (55). Gd-DTPA ile kontrastlı çalışmada yaygın leptomeningeal boyanma görülür. Bunun nedeni ise yaygın mikrodamarlanmadır. Postoperatif dönemde yapılan incelemelerde bu kontrastlanmanın azaldığı gösterilmiştir (49). Moyamoya olgularında difüzyon MR tekniğı ile hipoperfüzyon ve infarkt alanları daha net olarak gösterilebilmektedir (9, 41). Bu olgularda ayrıca perfüzyon MR incelemesinin serebral hemodinamik faktörlerin araştırılmasında kullanılabilir duyarlı bir yöntem olduğu da gösterilmiştir (32). Moyamoya olgularında yapılan pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmalarında serebral kan akımının azalmış, serebral kan volümü ve oksijen ekstraksiyon fraksiyonu artmış ve oksijenin ise serebral metabolik hızının değişmemiş olduğu saptanmaktadır (29). Tc-99m HMPAO-Single foton emisyon tomografi (SPECT) tekniğinin de moyamoya hastalığında serebral perfüzyonu göstermede oldukça yararlı olduğu görülmüştür (12). SPECT incelemelerinde serebral vasküler rezerv hakkında bilgi edinmek mümkün olup, bu amaçla yapılan asetazolamid testinde korteks ve bazal gangliada düşük reaktivite görülmesi azalmış vasküler rezerv yönünden anlamlı sayılmaktadır (29). Renkli doppler incelemelerinde bazal gangliada telenjiektazik damarlar ve karotid arter akım azalması görülebilmektedir (55). Transkraniyal dopplerde hastalığın ilk dönemlerinde basal arterlerde akım hızı artışı, ileri dönemlerde ise azalma olduğu görülmektedir (67).

Moyamoya hastalığının tanısında, elektrofizyolojik incelemeler de yapılabilir. Moyamoya hastalarında EEG'de fokal veya jeneralize yavaşlama ve alfa supresyonu görülebilmektedir (41). Pediatrik Moyamoya olgularda EEG'de patognomonik bir hiperventilasyon yanıtı olan re-build up paterni de önemli bir kriterdir (62). Moyamoya olgularında, somatosensoriel uyarılmış potansiyel ölçümünün duyarlı bir yöntem olarak kabul edilmesine karşın, vizüel ve beyin sapı uyarılmış potansiyellerinin çok hassas olmadıkları bildirilmiştir (9, 41).

### TEDAVİ

Tedavide amaç iskemik belirtileri önlemek ve kanama olasılığını en aza indirmektir. Tedavi edilmeyen Moyamoya olgularında morbidite %70' ten fazladır (3). Moyamoya hastalığında medikal tedavinin yeri ancak semptomatik veya palyatif düzeydedir. Bu olgular için progresyonu durduracak veya tersine çevirebilecek bir medikal tedavi yoktur. İki tip ilaç grubu ile ancak destek tedavi verilmesi söz konusudur (62). Bunlardan ilki antikoagülan/antitrombotik tedavidir. Bu amaçla aspirin (6 yaş altı 81 mg/gün, adolesanlarda ve

erişkinde 325 mg/gün) veya düşük moleküler ağırlıklı heparin (0,5 mg/kg günde 2 kez subkutan) kullanılmaktadır (41, 62). İkinci grup medikal tedavide ise kalsiyum kanal blokerleri kullanılmaktadır. Kalsiyum kanal blokerlerinin, Moyamoya olgularında karşılaşılan dirençli baş ağrısı ve migrende etkili olabildiği gösterilmiştir (45). Ayrıca kalsiyum kanal blokerlerinin dirençli geçici iskemik ataklarda atakların sıklık ve şiddetini azaltmada etkili olduğu da rapor edilmiştir (62).

Moyamoya olgularında serebral kan akımını arttırmaya yönelik cerrahi girişim yöntemleri genel kabul gören tedavi şeklidir (3, 56, 69). Bu tip cerrahi girişimlerden yarar görebilecek ideal hastalar tekrarlayan progresif iskemik atakları olan olgular ve azalmış serebral perfüzyon rezervi olan olgulardır. Uygulanan cerrahi revaskülarizasyon yöntemleri; direkt teknikler, indirekt teknikler ve kombine teknikler olarak üç ana grupta incelenebilir.

Direkt tekniklerde en önemli kural, moyamoya hastalığının düşük serebral kan akımının (20-25 ml/100 g/dk) söz konusu olduğu bir patoloji olduğunu göz önünde bulundurup, revaskülarizasyon için kullanılacak greftin de düşük akımlı greft olması gerekliliğini akılda tutmaktır. Bu amaçla süperfisyal temporal arter (STA)- orta serebral arter (OSA), STA-distal anterior serebral arter (ASA), oksipital arter (OA)-OSA ve OA-posterior serebral arter (PSA) anastomozları yapılabilmektedir (13, 51). Moyamoya hastalığı için ilk STA-OSA anastomozu tekniğini 1972'de Yaşargil ve Yonekawa uygulamışlardır (56). Direkt anastomoz tekniğinde perioperatif iskemik inme riski daha düşüktür ancak pediatrik yaş grubunda bu teknik, damar yapısının nazikliği ve damarların küçük çapları nedeniyle teknik olarak güçlükler içermektedir (55). Ayrıca direkt anastomoz tekniklerinde özellikle cerrahi öncesi belirgin iskemisi olan hastalar konusunda hiperperfüzyon sendromu açısından dikkatli olunması gereklidir. Preoperatif anjiyografik çalışmalarda serebral vasküler yapılar yanında spontan gelişmiş ekstraserebral-intraserebral anastomozların varlığı ve donör arterlerin yapısı da mutlaka değerlendirilmelidir. Moyamoya olgularında etkili direkt bypass cerrahisinden sonra moyamoya damarlarının regrese olarak kaybolduğu görülmektedir. Bunun nedeni, moyamoya damarlarının kollateral yol olarak fonksiyonlarına olan ihtiyacın azalmasıdır (70).

İndirekt tekniklerde amaç, pedinküllü donör doku kullanılarak beyin yüzeyi ile donör arasında spontan anjiogenezin indüklenmesidir. Bu amaçla STA, dura, temporal adele ve galea kullanılmaktadır. Kullanılan yöntemler arasında; encephaloduro-arterio-synangiosis (EDAS), encephalo-myosynangiosis (EMS), encephalo-duro-arterio-myosynangiosis (EDAMS), encephalo-myosynangiosis (EMAS), encephalogaleario-arterio-synangiosis (EGPS), split duro-encephalogaleario-arterio-synangiosis ve çoklu kraniyal bur delikleri sayılabilir. İndirekt teknikler, tercih edilen kaynaklara göre sınıflandırıldığında aşağıdaki ana başlıklar şeklinde özetlenebilir:

#### **Duranın Kullanıldığı Yöntemler**

Dural arterlerin beyin yüzeyine yayılarak indirekt anastomozlar geliştirmesi mantığına dayanmaktadır. Duranın dış

tabakasında normalde mevcut olan yaygın arteriyel ağdan kollaterallerin beyne doğru gelişimi duranın iç tabakası tarafından engellenir. Eğer duranın beslenmesi bozulmadan dış tabakası beyin yüzeyi ile temas ettirilirse neovaskülarizasyon gelişebilmektedir. Bu düşünceyle ensefaloduroarteriosinangiozis tekniğine eklenen dura inversionu yöntemi önerilmiştir (10). Dural pedikül insersion yönteminin ensefalogaleosinangiozis ile kombine edilmesi ile de başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (78). Çoklu kraniyal bur delikleri yöntemi de dural damarlardan revaskülarizasyon sağlanması amacıyla dayanır (29). Eksternal ventriküler drenaj uygulanan moyamoya olgularının kontrol anjiyografilerde bu bölgelerde neovaskülarizasyonun görülmesi üzerine bu yöntem gündeme gelmiştir (29). Gerek çocuklarda gerekse erişkinlerde başarılı sonuçların bildirildiği yayınlar mevcuttur (29, 30). Ensefaloduroarteriosinangiozis uygulanan olgularda frontal loblardaki perfüzyonu arttırmak amacıyla bur deliklerinin açılmasının yararlı olduğu bildirilmiştir (65). Çoklu kraniyal bur delikleri prosedüründe araknoid zarın açılmasının gerektiği ve böylelikle revaskülarizasyonun kolaylaştığı bildirilmiştir (60, 65). Takiplerde kraniyal bur delikleri cerrahisinden sonra klinik düzelmenin anjiyografik düzelmeden daha önce olduğu izlenmiştir (29, 30). Çoklu kraniyal bur delikleri tekniği diğer yöntemlerle de kombine edilebilmektedir. Ek revaskülarizasyon prosedürleri olmadan tek başına çoklu kraniyal bur delikleri tekniği ile pediatrik olgularda başarılı sonuçlar alındığına dair veriler de yayınlanmıştır (57).

#### **Temporal Adele ve Diğer Adelelerin Kullanıldığı Yöntemler**

Ensefalomyosinangiozis (EMS) tekniğinde temporal adelenin iç yüzünün korteks üzerine yayılması söz konusudur (10). Gracillis, serratus anterior ve lattissimus dorsi adelelerinin serbest flep transferleri kullanılmıştır (45). Matsushima, EMS yönteminin STA'de zedelenmeye yol açabilmesi, daha önce spontan gerçekleşmiş anastomozların dura eksizyonu sonucu bozulmasına neden olabilmesi, nöbet riskinin artması, adelenin çigneme ile hareketlenmesi ve atrofiye sekonder kozmetik problemler gibi sebepler nedeniyle yetersiz olduğunu savunmuştur (9, 45).

#### **Skalp Arterlerinin Kullanıldığı Yöntemler**

Bu sınıftaki iki ana girişim tipi ensefaloarteriosinangiozis (EAS) ve ensefaloduroarteriosinangiozis (EDAS)'tir. Matsushima tarafından tarif edilmiş bir yöntem olan EDAS, çocukluk çağı iskemik tip moyamoya olgularında halen başarıyla kullanılmaktadır (43, 45). Matsushima, EDAS'ın semptomatik pediatrik olgularda yeterli neovaskülarizasyonu sağladığını belirterek tekniğin aynı seansda her iki hemisfere de uygulanabilirliği üzerinde durmuştur (45). Bu teknikte araknoid zarın açılması konusunda farklı görüşler ifade edilmiştir. Matsushima araknoidin açılmamasını önerirken, Scott araknoidin açılması ile revaskülarizasyonun artacağını belirtmiştir (45, 60). Scott'un araknoidi açarak STA'yi pial yüzeye tespit ettiği prosedüre modifiye EDAS veya "pial synangiozis" adı verilmiştir (60). Kinugasa, EDAS tekniğine ek olarak temporal adelenin iç yüzünün korteks üzerine temasını da sağlayan ensefaloduro-

arteriomyosinangiozis (EDAMS) yöntemini tarif etmiştir (33). STA'in yanısıra dura ve adelenin de beyin yüzeyine yayıldığı bu prosedürün sonuçlarının EDAS'ten daha iyi olduğu ileri sürülmüştür (33, 52).

#### **Omentum Kullanılan Yöntemler**

Karasawa, ASA ve PSA sahalarına yapılan omentum transplanasyonu ile erişkinlerde iskemik atakların ve defisitlerin düzeldiğini bildirmiştir (28). Ohtaki ve ark. ise 2 taraflı STA-OSA anastomozu artı nonsemptomatik tarafa EMS uygulanmış bir grup hastada prosüdüre bilateral frontal loblar üzerine omental transplanasyonu eklemişler ve prefrontal kanlanma ile entellektüel fonksiyonun arttığını göstermişlerdir (50). Yoshioka da iskemik serebrovasküler hastalıklarda omentum ve adele free flap uygulamalarının iskemik semptomları azalttığını bildirmiştir (79).

#### **Galea Kullanılan Yöntemler**

Ensefalogaleosinangiozis ve ensefalo-galeo-periosteal-synangiosis (EGPS) galeanın kullanıldığı tekniklerdendir (9, 45). Kore'de 159 olgu üzerinde yapılmış olan bir çalışmada neovaskülarizasyon miktarı ve SPECT'teki hemodinamik değişiklikler açısından EDAS + EGPS kombine indirekt tekniklerin, tek başına EDAS uygulanmasından daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir (31).

Bu hastalığın cerrahi tedavisinde farklı tekniklerin bir arada kullanılması şeklindeki kombine cerrahi yöntemler de tercih edilebilmektedir. Kombine teknikler ya "direkt bypass tekniği + indirekt bypass tekniği" şeklinde ya da "indirekt bypass tekniği + indirekt bypass tekniği" şeklinde yapılabilmektedir. "Direkt teknik + indirekt teknik" uygulamasına örnek olarak sıklıkla tercih edilenler, STA-OSA anastomozu + EDAS, EDAMS veya EMS ile STA- OSA anastomozu + EGPS kombinasyonlarıdır. "İndirekt teknik + indirekt teknik" uygulamasında ise en sık tercih edilen kombinasyonlar, EDAS + EGPS ve EDAS + Çoklu bur delikleri uygulamalarıdır. İndirekt tekniklerde belirtilen komplikasyon oranları %1.9 ile %22.2 arasında değişmekte olup, ortalama oran % 10'dur (3, 62). Bu komplikasyonlar arasında en ciddi olanı ve direkt tekniklere kıyasla daha sık görüleni perioperatif hemodinamik değişikliklere bağlı iskemi ve infarktlardır (62, 69). Diğer komplikasyonlar arasında yapılan prosedür ile ilgili hemoraji, infeksiyon ve yara nekrozu sayılabilir. EDAS tekniğinde pediatrik olgularda perioperatif hemodinamik değişikliklere bağlı perioperatif iskemik inme oranı ortalama %7- %8 olarak bildirilmiştir (69). Perioperatif dönemde çocuk olguların iskemik olaylar için anlamlı ölçüde daha fazla risk taşıdığı bilinmektedir (62). Bunun başlıca nedeni ağrı ve rahatsız duruma verdikleri ağlama yanıtı olup, ağlama ile ortaya çıkan hiperventilasyonun düşük olan serebral kanlanma rezervini daha da azaltarak iskemiye neden olmasıdır (62). Bu nedenle pediatrik olgularda iyi analjezi ve sedasyon sağlanması büyük önem taşımaktadır. Cerrahi sırasında anestezi ile iyi işbirliği yapılmalı ve mümkün olduğunca hipotansiyon, hipovolemi, hipertermi ve hipokarbiden kaçınılması sağlanmalıdır (9, 45). Anestezik ajan olarak propofol kullanımının peroperatuar çalma fenomeninin ge-

lişimini engellemek açısından daha uygun olduğu rapor edilmiştir (9). Erken postoperatif dönemde çok ağlayan, korkan ve hiperventile eden çocuk hastalarda oksijen çadırı kullanımı gerekebilir (45).

Pediyatrik olgularda revaskülarizasyon cerrahisi sonuçları direkt ve indirekt teknikler açısından kıyaslandığında, her iki teknikle alınan sonuçların da benzer etkinlikte olduğu görülmekte olup, teknik kolaylığı açısından özellikle sekiz yaş altı olgularda öncelikle indirekt yöntemlerin kullanılması önerilmektedir (9, 25, 45, 60). Sekiz yaş üzeri pediyatrik olgularda sık tekrarlayan TIA ve ilerleyici nörodefisit söz konusu olduğunda direkt ve indirekt tekniklerin kombine kullanımının daha yerinde bir tercih olduğu düşünülmektedir (25). Çocuklarda erken revaskülarizasyon, zeka gelişimini de olumlu yönde etkilemektedir (9). İndirekt bypass sonrası revaskülarizasyon yaklaşık ikinci haftada başlamakta ve cerrahi sonrası üçüncü ayda yeterli gelişime ulaşmaktadır(9). İleri yaşlarda indirekt bypassa bağlı kolateral gelişiminin az ve yetersiz olması nedeniyle kırk yaş üzerindeki erişkin hastalarda direkt anastomoz tekniklerinin tercih edilmesi önerilmektedir (46, 64). EDAS tekniği sonrası çocuklarda kollateral gelişim oranı yaklaşık % 100 iken, bu oran erişkin popülasyonda % 50 - %60 arasındadır. Erişkin olgularda direkt yöntemlerin, pediyatrik olgularda ise indirekt revaskülarizasyon tekniklerinin etkili olduğu PET ve SPECT ile de gösterilmiştir (22). Erişkinlerde beyin omurilik sıvısında bir sitokin olan "basic fibroblast growth faktör"ün çocuklardaki kadar yüksek olmamasının, erişkin olguların indirekt tekniklerden daha az yarar görüyor olmasının bir nedeni olabileceği düşünülmüştür (22). Yaşlı erişkin popülasyonda indirekt yöntemlerin faydalı olabileceği tek hasta grubunun, cerrahi öncesi dönemde yeterli leptomeningeal anastomoz gelişimi olan olgular olduğu bildirilmiştir (9, 64). Cerrahi sonrası moyamoya damarlarının gerileme ve kaybolma oranı erişkinlerde yaklaşık %25 iken, çocuklarda bu oran tama yakındır (22).

Tercih edilecek cerrahi yöntem ile ilgili olarak, hasta yaşı en belirleyici faktör olarak gözükmektedir. 1966 – 2004 yılları arasında yapılmış olan 57 çalışmaya ait sonuçların incelendiği bir incelemede, %91'lik oranının 21 yaş altında olduğu 1448 olguluk bir popülasyonda, tercih edilmiş olan cerrahi yöntemlerin dağılımı şöyledir: EDAS %36, EDAMS %6, diğer indirekt teknikler %31, direkt teknikler %4, kombine teknikler %23 (15).

Bu hastalığa eşlik eden anevrizma oranlarının çocukluk yaş grubu ve erişkin olgularda farklı olduğu unutulmamalıdır (37, 58). Bu oran, çocuklarda ortalama %1 iken, erişkinlerde ortalama %6.2 olarak bildirilmiştir (37, 62). Bir moyamoya hastasında sakküler anevrizma saptandığında cerrahi tedavisi çok gecikmeden yapılmalıdır (22). Bu olgulardaki anevrizma cerrahisinin temel özellikleri; girişim sırasında moyamoya damarlarına son derece dikkat edilmesi ve kollateral damarların korunmasının yanısıra kanamış olgularda vazospazm gelişmemesi için mümkün olduğunca erken cerrahi uygulanmasıdır (36, 47). Moyamoya olgularındaki

sıklıkla posterior sirkülasyondan köken alan anevrizmaların tedavi yaklaşımında, günümüzde uygulanan endovasküler koil oküzyonu yöntemi de tedavi seçeneği olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Achrol AS, Guzman R, Lee M, Steinberg GK: Pathophysiology and genetic factors in moyamoya disease. *Neurosurg Focus* 26 (4):E4, 2009
2. Aoki N, Mizutani H: Does moyamoya disease cause subarachnoid hemorrhage? *J Neurosurg* 60:348-353, 1984
3. Baaj AA, Agazzi S, Sayed ZA, Toledo M, Spetzler RF, van Loveren H: Surgical management of moyamoya disease: A review. *Neurosurg Focus* 26 (4):E7, 2009
4. Burke GM, Burke AM, Sherma AK, Hurley MC, Batjer HH, Bendok BR: Moyamoya disease: A summary. *Neurosurg Focus* 26 (4):E11, 2009
5. Carlson CB, Harvey FH, Loop J: Progressive alternating hemiplegia in early childhood with basal arterial stenosis and telangiectasia (moyamoya syndrome). *Neurology* 23:734-744, 1973
6. Charuvanij A, Laothamatas J, Torchurus K: Moyamoya disease and protein S deficiency: A case report. *Pediatr Neurol* 17:171-173, 1997
7. Cila A, Yuksel S, Balkanci F: Computed tomography and angiographic findings of childhood moyamoya disease. *Turk J Pediatr* 35:291-297, 1993
8. Coakham HM, Duchon LW, Scaravilli F: Moya-moya disease: Clinical and pathological report of a case with associated myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:289-297, 1979
9. Dağçınar A: Moya moya hastalığı. Aksoy K, (ed), *Temel Nöroşirürji*, cilt:1, birinci baskı, Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği, 2005: 560-571
10. Dauser RC, Tuite GF, McCluggage CW: Dural inversion procedure for moyamoya disease. *J Neurosurg* 86:719-723, 1997
11. Drew JM, Scott JA, Chua GT: General case of the day. Moyamoya syndrome in a child with sickle cell disease. *Radiographics* 13:483-484, 1993
12. Duman Y, Dirlık A, Burak Z: Moyamoya disease in twins. *Clin Nucl Med* 20:810-812, 1995
13. Eguchi T, Ugajin K: Surgical Management of Moyamoya Disease. Schmideck HH (ed), *Operative Neurosurgical Techniques*, Philadelphia: WB Saunders, 1988: 797-806
14. Ezura M, Yoshimoto T, Fujiwara S: Clinical and angiographic follow-up of childhood-onset moyamoya disease. *Childs Nerv Syst* 11:591-594
15. Fung LW E, Thompson D, Ganesan V: Revascularisation surgery for paediatric moyamoya: A review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2005; 21: 358-364, 1995
16. Halatsch ME, Rustenbeck HH, Jansen J: Progression of arteriovenous malformation in moyamoya syndrome. *Acta Neurochir* 139:82-85, 1997

17. Han DH, Kwon OK, Byun BJ, Choi BY, Choi CW, Choi JU, Choi SG: A co-operative study: Clinical characteristics of 334 Korean patients with moyamoya disease treated at neurosurgical institutes (1976-1994). *Acta Neurochir (Wien)* 142 (11):1263-1274, 2000
18. Hoffman HJ: Moyamoya disease and syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 99 Suppl 2:S39-S44, 1997
19. Hojo M, Hoshimaru M, Miyamoto S, Taki W, Nagata I, Asahi M, Matsuura N, Ishizaki R, Kikuchi H, Hashimoto N: Role of Transforming Growth Factor Beta 1 in the pathogenesis of moyamoya disease. *J Neurosurg* 89 (4): 623-629, 1998
20. Hosada Y, Ikeda E, Hirose S: Histopathological studies on spontaneous occlusion of the circle of Willis (cerebrovascular moyamoya disease). *Clin Neurol Neurosurg* 99 Suppl 2:S203-S208, 1997
21. Houkin K, Abe H, Yashimoto T, Takahashi A: Is unilateral moyamoya disease different from moyamoya disease. *J Neurosurg* 85 (5): 772-776, 1996
22. Houkin K, Kamiyama H, Abe H: Surgical therapy for adult moyamoya disease. *Stroke* 27:1342-1346, 1996
23. Houkin K, Yoshimoto T, Abe H, Nagashima K, Nagashima M, Takeda M, Isu T: Role of basic fibroblast growth factor in the pathogenesis of moyamoya disease. *Neurosurg Focus* 5 (5):A2, 1998
24. Ikeda H, Sasaki T, Yoshimoto T: Mapping of a familial moyamoya disease gene to chromosome 3p24.2-p26. *Am J Hum Genet* 64:533-537, 1999
25. Ikezaki K: Rational approach to treatment of moyamoya disease in childhood. *J Child Neurol* 15:350-356, 2000
26. Inoue TK, Ikezaki K, Sasazuki T: Analysis of class II genes of human leukocyte antigen in patients with moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg* 99 Suppl 2: S234-S237, 1997
27. Iwama T, Hashimoto N, Yonekawa Y: The relevance of hemodynamic factors to perioperative ischemic complications in childhood moyamoya disease. *Neurosurgery* 38:1120-1126, 1996
28. Karasawa J, Touho H, Ohnishi H, Mujamoto S, Kikuchi H: Cerebral revascularization using omental transplantation for adulthood moyamoya disease. *Neurosurg* 79 (2): 192-196, 1993
29. Kawaguchi T, Fujita S, Hosada K: Multiple burr-hole operation for adult moyamoya disease. *J Neurosurg* 84: 468-476, 1996
30. Kawaguchi T, Fujita S, Hosoda K, Shibata Y, Kamatsu H, Tamaki N: Usefulness of multiple burr hole operation for childhood moyamoya disease. *No Shinkei Geka* 26 (3): 214-224, 1998
31. Kim SK, Wang KC, Kim IO, Lee DS, Cho BK: Combined encephaloduroarteriosynangiosis and bifrontal encephalogaleo (periosteal) synangiosis in pediatric moyamoya disease. *Neurosurgery* 50:88-96, 2002
32. Kim SK, Wang KC, Oh CW, Kim IO, Lee DS, Song IC, Cho BK: Evaluation of cerebral hemodynamics with perfusion MRI in childhood moyamoya disease. *Pediatr Neurosurg* 38(2): 68-75, 2003
33. Kinugasa K, Mandai S, Kamata I: Surgical treatment of moyamoya disease: Operative technique for encephalo-duroarterio-myo-synangiosis, it's follow-up, clinical results and angiograms. *Neurosurgery* 32:527-531, 1993
34. Kitahara T, Ariga N, Yamaura A: Familial occurrence of moyamoya disease: Report of three Japanese families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:208-214, 1979
35. Kobayashi E, Saeki N, Oishi H, Hirai S, Yamaura A: Long-term natural history of hemorrhagic moyamoya disease in 42 patients. *Neurosurgery* 93 (6): 976-980, 2000
36. Kodama N, Sato M, Sasaki T: Treatment of ruptured cerebral aneurysm in moyamoya disease. *Surg Neurol* 46: 62-66, 1996
37. Kodama N, Suzuki J: Moyamoya disease associated with aneurysm. *J Neurosurg* 48:565-569, 1978
38. Komiyama M, Nishikawa M, Yasui T, Kitano S, Sakamoto H, Fu Y: Steno-occlusive changes in the external carotid system in moyamoya disease. *Acta Neurochir (Wien)* 142 (4):421-424, 2000
39. Kuroda S, Houkin K: Moyamoya disease: Current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 7:1056-1066, 2008
40. Lutterman J, Scott M, Nass R: Moyamoya syndrome associated with congenital heart disease. *Pediatrics* 101:57-60, 1998
41. Maki Y, Enomoto T: Moyamoya disease. *Childs Nerv Syst* 4:204-212, 1988
42. Makoyo PZ, Rapoport AM, Fleming RJ: Moya-Moya disease in black adults. *Arch Neurol* 34:130, 1977
43. Matsushima Y, Aoyagi M, Masaoka H: Mental outcome following encephaloduroarteriosynangiosis in children with moyamoya disease with the onset earlier than 5 years of age. *Childs Nerv Syst* 6:440-443, 1990
44. Matsushima Y, Inaba Y: The specificity of the collaterals to the brain through the study and surgical treatment of moyamoya disease. *Stroke* 17:117-122, 1986
45. Matsushima Y: Moyamoya disease. Albright AL, Pollack IF, Adelson PD (ed), *Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery*, New York: Thieme, 1999: 1053-1070
46. Mizoi K, Kayama T, Yoshimoto T: Indirect revascularization for moyamoya disease: Is there a beneficial effect for adult patients? *Surg Neurol* 45:541-548, 1996
47. Nagamine Y, Takahashi S, Sonobe M: Multiple intracranial aneurysms associated with moyamoya disease. *J Neurosurg* 54: 673-676, 1981
48. Nijdam JR, Luijten JA, van Gijn J: Cerebral haemorrhage associated with unilateral Moyamoya syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 88: 49-51, 1986
49. Ohta T, Tanaka H, Kuroiwa T: Diffuse leptomeningeal enhancement, "ivy sign" in magnetic resonance images of moyamoya disease in childhood: Case report. *Neurosurgery* 37: 1009-1012, 1995
50. Ohtaki M, Uede T, Morimoto S, Nonaka T, Tanabe S, Hashi K: Intellectual functions and regional cerebral hemodynamics after extensive omental transplantation spread over both frontal lobes in childhood moyamoya disease. *Acta Neurochir (Wien)* 140(10): 1043-1053, 1998



51. Okada Y, Shima T, Nishida M: Effectiveness of superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in adult moyamoya disease: Cerebral hemodynamics and clinical course in ischemic and hemorrhagic varieties. *Stroke* 29: 625-630, 1998
52. Ozgur BM, Aryan HE, Levy ML: Indirect revascularisation for paediatric moyamoya disease: The EDAMS technique. *Journal of Clinical Neuroscience* 13:105-108, 2006
53. Panegyres PK, Morris JG, O'Neill PJ: Moyamoya-like disease with inflammation. *Eur Neurol* 33:260-263, 1993
54. Park M, Raila FA, Russell WF: Moyamoya disease in an adult with Down syndrome: Comparison of magnetic resonance angiography and conventional angiography. *South Med J* 89: 89-92, 1996
55. Pereira PL, Farnsworth CT, Duda SH: Pediatric moyamoya syndrome. *AJR* 167: 526-528, 1996
56. Reis CVC, Safavi-Abbasi S, Zabramski JM, Gusmao SNS, Spetzler RF, Preul MC: The history of neurosurgical procedures for moyamoya disease. *Neurosurg Focus* 20(6):E7, 2006
57. Sainte-Rose C, Oliveira R, Puget S, Beni-Adani L, Boddaert N, Thorne J, Wray A, Zerah M, Bourgeois M: Multiple bur hole surgery for the treatment of moyamoya disease in children. *J Neurosurg* 105:437-442, 2006
58. Satoh T, Yamamoto Y, Asari S: Disappearance and development of cerebral aneurysms in moyamoya disease. *Neurosurgery* 58: 949-953, 1983
59. Schmit BP, Burrows PE, Kuban K: Acquired cerebral arteriovenous malformation in a child with moyamoya disease. *J Neurosurg* 84:677-680, 1996
60. Scott MR: Pial synangiosis for moyamoya syndrome, Cheek WR (ed), *Atlas of Pediatric neurosurgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 157-160
61. Smith ER, Scott RM: Progression of disease in unilateral moyamoya syndrome. *Neurosurg Focus* 24 (2):E17, 2008
62. Smith JL: Understanding and treating moyamoya disease in children. *Neurosurg Focus* 26 (4):E4, 2009
63. Soriano SG, Cowan DB, Proctor MR, Scott RM: Levels of soluble adhesion molecules are elevated in the cerebrospinal fluid of children with moyamoya syndrome. *Neurosurgery* 50(3): 544-549, 2002
64. Starke RM, Komotar RJ, Connolly ES: Optimal surgical treatment for moyamoya disease in adults: Direct versus indirect bypass. *Neurosurg Focus* 26 (4):E8, 2009
65. Suzuki Y, Negoro M, Shibuya M: Surgical treatment for pediatric moyamoya disease: Use of the superficial temporal artery for both areas supplied by the anterior and middle cerebral arteries. *Neurosurgery* 40:324-330, 1997
66. Takagi Y, Kikuta K, Sadamasa N, Nozaki K, Hashimoto N: Caspase-3-dependent apoptosis in middle cerebral arteries in patients with moyamoya disease. *Neurosurgery* 59: 894-900, 2006
67. Takase K, Kashiara M, Hashimoto T: Transcranial doppler ultrasonography in patients with moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg* 99 Suppl 2:S101-S105, 1997
68. Van Erven PM, Gabreels FJ, Thijssen HO: The moyamoya syndrome: A report of two children. *Clin Neurol Neurosurg* 84: 179-189, 1982
69. Veeravagu A, Guzman R, Patil CG, Hou LC, Lee M, Steinberg LG: Moyamoya disease in pediatric patients: Outcomes of neurosurgical interventions. *Neurosurg Focus* 24 (2):E16, 2008
70. Vilela MD, Newell MD: Superficial temporal artery to middle meningeal artery bypass: Past, present and future. *Neurosurg Focus* 24 (2): E2, 2008
71. Vuia O, Alexianu M, Gabor S: Hypoplasia and obstruction of the circle of Willis in a case of atypical cerebral hemorrhage and its relationship to Nishimoto's disease. *Neurology* 20: 361-367, 1970
72. Wakai K, Tamakashi A, Ikezaki K, Fukui M, Kawamura T, Aoki R, Kojima M, Lin Y, Ohno Y: Epidemiological features of moyamoya disease in Japan; findings from a nationwide survey. *Clin Neurol Neurosurg* 99 suppl2: S1-5, 1997
73. Wanifuchi H, Takeshita M, Aoki N: Adult moyamoya disease progressing from unilateral to bilateral involvement. *Neurol Med Chir* 36:87-90, 1996
74. Wilms G, Marchal G, Van Fraeyenhoven L: Unilateral moyamoya disease: MRI findings. *Neuroradiology* 31: 442, 1989
75. Yamada I, Matsushima Y, Suzuki S: Moyamoya disease: Diagnosis with three-dimensional time-of-flight MR angiography. *Radiology* 184:773-778, 1992
76. Yamamoto M, Aoyagi M, Tajima S: Increase in elastin gene expression and protein synthesis in arterial smooth muscle cells derived from patients with moyamoya disease *Stroke* 28:1733-1738, 1997
77. Yamauchi T, Tada M, Houikin K, Tanaka T, Nakamura Y, Kuroda S, Abe H, Inoue T, Ikezaki K, Matsushima T, Fukui M: Linkage of familial moyamoya disease (Spontaneous occlusion of the circle of Willis) to chromosome 17q2. *Stroke* 31 (4): 930-935, 2000
78. Yoshida YK, Shirane R, Yoshimoto T: Non-anastomotic bypass surgery for childhood moyamoya disease using dural pedicle insertion over the brain surface combined with encephalocaleomyosynangiosis. *Surg Neurol* 51 (4): 404-411, 1999
79. Yoshioka N, Tominaga S, Suzuki Y: Cerebral revascularization using omentum and muscle free flap for ischemic cerebrovascular disease. *Surg Neurol* 49: 58-65, 1998