

# Cerebral bypasskirurgi i moderne neurokirurgi

Troels Halfeld Nielsen<sup>1,2</sup> & Sune Munthe<sup>2</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Stanford University School of Medicine, Department of Neurosurgery, Stanford, Californien  
2) Neurokirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2018;180:V03180236

Bypasskirurgi bygger på princippet om at lede blod forbi et sygt segment af et blodkar for at øge blodtilførslen til vævet distalt herfor og/eller fjerne det syge segment. Inden for neurokirurgi har bypasskirurgi været kendt siden midten af 1900-tallet. I 1951 fremsatte Fisher første gang tanken om at omgå aterosklerotiske forsnævninger i a. carotis interna (ICA) ved at skabe forbindelse mellem a. carotis externa og ICA [1]. I slutningen af 1960'erne blev bypass mellem a. temporalis superficialis (STA) og a. cerebri media (MCA) første gang beskrevet og succesfuldt udført af Yasargil & Donaghy for aterosklerotisk okklusion af MCA [2]. Cerebral bypass (CB) var herefter et udbredt indgreb for en række cerebrale patologier herunder aterosklerose. Anvendelsen af CB-kirurgi er siden faldet kraftigt, og indgrebet udføres p.t. ikke i Danmark på indikationen hypoperfusion (HP).

Denne artikel har til formål at give et overblik over CB-teknikker, årsager til fald i anvendelsen og anvendelsesmuligheder i moderne neurokirurgi. Endelig vil vi vurdere mulighederne for at tilbyde CB-kirurgi i Danmark.

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Anvendelsen af cerebral bypassoperation er faldet drastisk de seneste årtier pga. udviklingen inden for medicinsk behandling og endovaskulære teknikker.
- ▶ Den eneste effektive behandling af den sjældne moyamoyasygdom er cerebral bypass.
- ▶ Der eksisterer fortsat et lille antal patienter med cerebral aterosklerose og komplekse aneurismer, hvor cerebral bypass kan overvejes.
- ▶ I 2017 blev 21 patienter behandlet med cerebral bypass i udlandet. Antallet understøtter, at behandlingen kan optages i Danmark. Behandlingen anses som højt specialiseret.

## TYPER AF CEREBRAL BYPASS

### Direkte bypass

Ved direkte bypass etableres der en anastomose fra et ekstracerebralt kar til et intracerebralt eller mellem to intrakraniale kar. Centralt for direkte bypass er flow af blod i donorkarret (graften), idet dette skal matche behovet for flowforøgelse i modtagekarret (recipienten). Hyppigst anvendes STA som graft, der anastomoseres til en gren af MCA (Figur 1). Der er dog mange andre muligheder (Tabel 1). Ved at anvende en individuel tilgang til behovet for flowforøgelse er det påvist, at STA kan være tilstrækkelig til at erstatte flowet i selv ICA [3, 4].

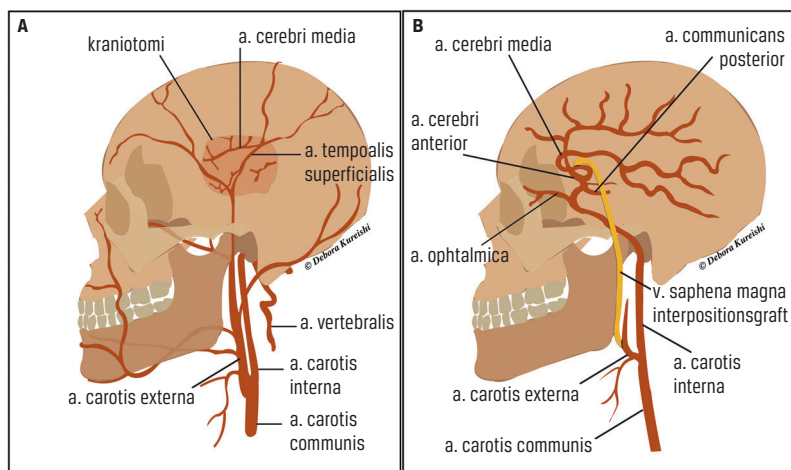
Hvis flowet i STA er utilstrækkeligt til at imødekomme behovet i recipienten, kan en »interpositionsgraft«, et stykke af a. radialis eller v. saphena magna, anastomoseres fra eksempelvis a. carotis externa til a. cerebri media (Figur 1). Karlumen i en sådan graft er større og flowet højere. Her kan den såkaldte ELANA-teknik anvendes, hvilket muliggør anastomose til recipient uden temporær okklusion [5].

### Indirekte bypass

Ved indirekte bypass udføres der ikke en direkte anastomose mellem to kar. Derimod anvendes vaskulariseret væv (dura mater, STA med omkransende bindevæv, m. temporalis, stilket omentum majus transposition), der lægges direkte på cerebrums overflade. Herved induceres neovaskularisering, hvor kar fra vævet langsomt begynder at forsyne dele af cerebrum. Endvidere kan der udføres multiple borehuller i kraniet for at in-

## FIGUR 1

Skematisk tegning af principperne bag *low-flow*-bypass fra a. temporalis superficialis til a. cerebri media-gren (såkaldt M4-gren) på cortex' overflade (A) og *high-flow*-bypass fra a. carotis externa til a. cerebri media via v. saphena magna interpositionsgraft (markeret med gult) (B). Tegning: Débora Kureishi.



TABEL 1

Oversigt over sygdomme og deres symptomer, udredning samt opfølgning, hvortil cerebral bypass kan anvendes i moderne neurokirurgi.

Patologi	Symptomer	Udredning	Indikation for bypass	Type af bypass	Komplikationer	Opfølgning
Iskæmisk moyamoyasygdom	Kan være asymptomatisk Iskæmiske <i>strokes</i> TIA Hovedpine Kognitive gener Udviklingshæmning og epilepsi hos børn	DSA: stiller diagnosen, graderer sygdommen og udelukker andre årsager MR-skanning: kortlægger tilstedeværelse af tidligere og akutte infarkter Perfusionsskanning: f.eks. CBF MR, PET, CMRO <sub>2</sub> og OEF med <i>Diamox challenge</i> <sup>a</sup> Vurderer cerebrovaskulær reserve	Symptomatisk sygdom <sup>b</sup> Hovedpine og kognitive gener som enkeltstående symptom er ikke som standardoperationsindikation Egnet donor, typisk STA Såfremt egnet donor ikke er til stede kan indirekte bypass anvendes	Direkte eller indirekte Til direkte bypass anvendes typisk STA-MCA men andre donorer som a. occipitalis kan anvendes	3-5% risiko for perioperativt <i>stroke</i> [10, 20] Ca. 26% risiko for hyperperfusionsyndrom [21]	Klinisk mhp. svind af symptomer DSA efter 6-12 mdr. mhp. vurdering af om bypass er åben og grad af revaskularisering Evt. ny perfusionsskanning til vurdering af forbedring af cerebrovaskulær reserve Ved unilaterale moyamoya følges den modsatte side for udvikling af sygdom Livslang magnylbehandling anbefales af flere centre
Hæmoragisk moyamoyasygdom	Intraparenkymatøse blødninger, typisk i basalganglier Intraventriculære blødninger Sjældent subarakanoidalblødning	Som iskæmisk moyamoya	Hæmoragi som anført under symptomer Helt nye studier <sup>c</sup> tyder på at også den ikke hæmoragiske side skal behandles forebyggende såfremt der er bilateral sygdom	Direkte Typisk STA-MCA men andre donorer som a. occipitalis kan anvendes	Som iskæmisk moyamoya	Som iskæmisk moyamoya
Aterosklerose	Iskæmiske <i>strokes</i> TIA	DSA: stiller diagnosen, graderer sygdommen, udelukker andre årsager MR-skanning: tilstedeværelse af tidligere infarkter Perfusionsskanning: f.eks. <i>Diamox challenge</i> <sup>a</sup> , MR eller PET Vurderer cerebrovaskulær reserve	Repetitive <i>strokes</i> eller TIA trods optimal medicinsk behandling Nedsat cerebral reserve Egnet donor, typisk STA	Direkte Typisk STA-MCA men andre donorer som a. occipitalis kan anvendes	14,4% 30-dages risiko for <i>stroke</i> eller død [24]	Som iskæmisk moyamoya Livslang trombocythæmende behandling iht. gældende neurologiske retningslinjer for <i>stroke</i> -forebyggelse
Aneurismer	Asymptomatisk, subarakanoidalblødning ved ruptur, masseeffekt: hovedpine, oculomotoriusparese	DSA: påvisning af aneurismet samt 3-dimensionel kortlægning af morfologien Ballonokklusionstest til aneurismer på ICA mhp. om ICA kan ofres uden bypass Evt. <i>blood flow quantification MR</i> til præoperativ vurdering af flow i donorkar mhp. udvælgelse af optimal donor [4]	Aneurismet vurderes vanskeligt eller er umuligt at lukke ved direkte clipsning eller endovaskulær behandling Risiko og succesrate ved endovaskulær behandling er ringere end bypass Spontanforløbet ved ubehandlet aneurisme overstiger risikoen for bypass, f.eks. gigantaneurismer eller rumpere aneurismer	Altid direkte Type afhænger af lokalisation af aneurismet og angioarkitektur STA-MCA eller interpositionsgraft: v. saphena magna, a. radialis, er de hyppigst anvendte Andre muligheder: <i>side-to-side</i> -anastomose, excision af aneurisme og reanastomose af ender: <i>end-to-end</i> [28]	Afhænger af typen af bypass Risikoen for et perioperativt <i>stroke</i> ved STA-MCA-bypass er sammenlignelig med STA-MCA for moyamoya Risiko for <i>stroke</i> ved interpositionsgrafter er højere: op til 20% [28, 29]	DSA til vurdering af bypass- <i>patency</i> og aneurismeokklusion Den 1. DSA foretages typisk perioperativt eller umiddelbart efter indgrebet Herefter individualiseres opfølgningen ud fra type af bypass, lokalisation og størrelse af aneurisme
Cerebrale tumorer	Afhænger af tumorlokalisering Hyppigst er hovedpine, neurologiske udfald der afhænger af tumors placering og epileptiske anfald	DSA: til kortlægning af tumors vaskularisering MR-skanning: kortlægger tumors relation til neuronale og vaskulære strukturer herunder kranienerver	Godartede tumorer med forventet lang overlevelse hvor radikal fjernelse af tumor er ønsket og ikke vurderes opnåeligt med stereotaktisk strålebehandling og/eller onkologisk behandling Indikationen er sjælden	Altid direkte Type afhænger af lokalisation af tumor men oftest vil det dreje sig om tumorer omkring ICA og en interpositionsgraft er ofte nødvendig	Som for interpositionsgrafter ved cerebrale aneurismer	Den 1. DSA foretages typisk perioperativt eller umiddelbart efter indgrebet Herefter individualiseres opfølgningen ud fra type af bypass samt lokalisation og størrelse af tumor Desuden onkologisk opfølgning

CBF = cerebralt blodflow; CMRO<sub>2</sub> = cerebral metabolic rate of oxygen; DSA = digital subtraktionsangiografi; ICA = a. carotis interna; MCA = a. cerebri media; OEF = oxygen extraction fraction; STA = a. temporalis superficialis; TIA = transitorisk iskæmisk attack.

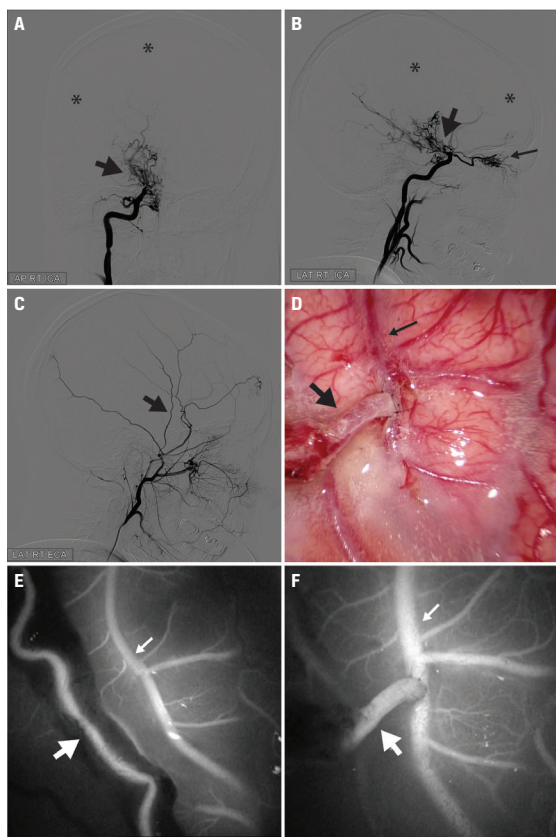
a) Måling af regional CBF før og efter indgift af acetazolamid der medfører cerebrovaskulær vasodilatation og øgning af CBF.

b) Se symptomer.

c) P.t. ikke publiceret.

 **FIGUR 2**

En niårig kaukasid pige med svær bilateral moyamoyasygdom (MMD) behandlet med a. temporalis superficialis (STA) til a. cerebri media (MCA)-bypass. Præoperativt angiogram med kontrastinjektion i højre a. carotis interna (ICA) i anterior-posterior-projektion (A) og lateral projektion (B). Bemærk, hvorledes ICA ender omkring kraniebunden i en »røgsky« af kollateraler (tyk pil). Noter dannelsen af kollateraler via a. ophthalmica via etmoidale grene til falxine leptomeningeale-grene (tynd pil). Bemærk desuden den manglende fyldning af MCA's og a. cerebri anterioris forsyningsområder (stjerner). C. Præoperativt angiogram med kontrastinjektion i højre a. carotis externa. STA egnet til bypass er markeret med pil. De øvrige kar er grene fra a. meningea media. D. Intraoperativt billede af a. temporalis superior (tyk pil) til M4-gren af MCA (tynd pil) bypass for MMD. E. peroperativ indocyanine-green angiogram før anastomose. F. peroperativ indocyanine-green angiogram efter anastomose. Tyk pil: a. temporalis. Tynd hvid pil: kortikal M4-gren af MCA.



ducere indvækst af vaskulariseret arvæv [6]. Indirekte bypass anvendes for praktiske formål kun ved moyamoyasygdom (MMD).

#### ANVENDELSE AF CEREBRAL BYPASS

CB anvendes på to måder: til flowsupplement ved cerebral HP (typisk ved MMD og aterosklerose) og til flowerstatning, såfremt et større kar må ofres (typisk ved komplekse cerebrale aneurismer). En oversigt er givet i Tabel 1.

#### Moyamoyasygdom

MMD er en kronisk progredierende steno-okklusiv sygdom i den terminale ICA og circulus Willisii (Figur 2). Sygdommen er sjælden, med en incidens på knap 1/100.000 i den japanske befolkning [7] og hos kaukasider ca. en tiendedel af dette [8]. Sygdommen ses enten idiopatisk (klassisk moyamoya) eller som led i anden sygdom eller andet syndrom, herunder Downs syndrom og neurofibromatosis type 1 (moyamoyasyndrom).

MMD fører til dannelse af utallige kollateraler omkring terminale ICA, der ligner en røgsky på et cerebralt angiogram (Figur 2). Den progressive natur i sygdommen medfører cerebral HP og transitoriske iskæmiske anfald eller *strokes*. Dette kendes som den iskæmiske type moyamoya og udgør ca. 85%, mens den hæmoragiske type, der er karakteriseret ved intracerebrale blødninger fra de fragile moyamoyakar, udgør ca. 15% [9].

Ubehandlet har patienter med symptomatisk iskæmisk MMD en femårs-*stroke*-risiko på 65% efter første symptom [10], mens reblødningsrisikoen for hæmoragisk MMD er 7,1%/person/år [11]. Indikation for og type af behandling ses i Tabel 1.

Flere retrospektive studier viser en reduktion i femårs-*stroke*-risiko til ca. 5-6% efter operation hos patienter med iskæmisk MMD [9, 12]. Der hersker dog ikke konsensus om, hvilken type bypass der er mest effektiv [13]. I tre metaanalyser har man fundet, at direkte bypass har højere succesrate end indirekte mht. reduktion af risiko for *stroke* med sammenlignelige komplikationsrater [14-16].

Børn besidder et større potentiale for revaskularisering fra en indirekte bypass, og ofte vælges denne til den pædiatriske population.

For hæmoragisk MMD har en randomiseret undersøgelse vist, at direkte CB sænker femårsrisikoen for cerebral hæmoragi til 11,9% i forhold til medicinsk behandling (31,6%) [17].

Risikoen ved STA-MCA-bypass for MMD er primært et perioperativt *stroke* på 3-5% [9, 18]. Ved anastomosing af en bypass vil flowet konkurrere med det eksisterende, hvilket kan medføre svær iskæmi. I andre tilfælde ses hyperperfusionssyndrom pga. pludselig øget blodgennemstrømning [19], karakteriseret ved forbigående, men ofte langvarige (op til syv dage) neurologiske udfald uden påviste infarkter.

#### Aterosklerotisk karsygdom

Frem til midten af 1980'erne var STA-MCA-bypass en udbredt behandling til patienter med steno-okklusiv sygdom højt i ICA eller MCA. I 1985 publiceredes et randomiseret multicenterstudie, der viste, at STA-MCA-bypass ikke var bedre end bedste medicinske behandling til forebyggelse af iskæmiske *strokes* [20].

Dette medførte, at antallet af bypassoperationer for cerebrovaskulær aterosklerose faldt kraftigt. Studiet blev kritiseret for ikke at stratificere patienterne mht. deres hæmodynamiske reserve, og i et efterfølgende studie rejste man spørgsmålet om, hvorvidt en subgruppe kunne profitere af bypass [21]. Kritikken blev adresseret i et randomiseret studie, som blev publiceret i 2011 [22]. I dette studie kunne man heller ikke påvise overlegen effekt af CB. Toårsrisikoen for et nyt samsidigt *stroke* i den kirurgiske arm og den medicinske arm var hhv. 21,0% og 22,7%, og studiet blev afbrudt, idet en ønsket forskel ikke kunne vises. Desuden rapporteredes en højere 30-dagesrisiko for *stroke* eller død i den kirurgiske arm (14,4%) end i den medicinske (2%). Studiet blev bl.a. kritiseret for kort followupperiode, og det er muligt, at man i en længere opfølgning ville have kunnet påvise en forskel. En del patienter med markant nedsat cerebrovaskulær reserve og gentagne *strokes* trods medicinsk behandling kan fortsat profitere af kirurgisk revaskularisering [23, 24].

### Cerebrale aneurismer

Cerebrale aneurismer, rumperede som ikkerumperede, behandles normalt enten endovaskulært med *coiling* og/eller stent eller åben mikrokirurgisk clipsning. Endovaskulær remodellering med intravaskulære *flow-diverting* stents har reduceret behovet for bypass [25]. Få cerebrale aneurismer er imidlertid komplekse pga. størrelse (gigantaneurismer > 2,5 cm) eller morfologi (fuciforme). Ofte drejer det sig om aneurismer på MCA [26, 27]. I disse tilfælde kan udelukkelse af aneurismet fra den øvrige circulation og flowerstatning med bypass være nødvendig (Figur 3). Komplikationsraten kan være høj, op til 20% for iskæmisk *stroke* [26].

### Tumorer på kraniebunden

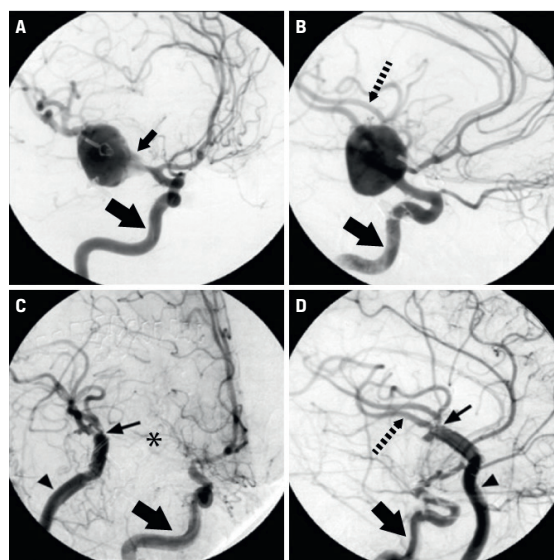
Tumorer, der vokser på kraniebunden, kan omkranse vaskulære strukturer, hvilket umuliggør radikal fjernelse af tumoren uden stor risiko for at aflukke karret. Ønskes radikal fjernelse af tumoren, kan en bypass af det pågældende kar være nødvendig. Denne applikation af CB-kirurgi er efterhånden sjælden og reflekterer en mere konservativ tilgang, hvor man ofte efterlader en tumorrest til fremtidig kontrol eller stereotaktisk radiokirurgi [28].

### Tekniske krav og tværfagligt samarbejde

Direkte CB-kirurgi udmærker sig ved at have et stramt tidsmæssigt krav til anastomosetiden, idet hjernens iskæmiske tærskel er lav, specielt hos patienter med HP. Disciplinen stiller høje krav til mikrokirurgiske færdigheder, der kan trænes i laboratorier med anastomose-ring af bl.a. a. carotis og a. femoralis i rotter. Kliniske færdigheder kan trænes under ophold på specialiserede centre. Moderne operationsmikroskoper med optimale

### FIGUR 3

En 18-årig mand med højresidigt tidligere clipsbehandlet komplekst aneurisme udgående fra MCA's hovedstamme. Aneurismet blev behandlet med bypass via v. saphena magna interpositions-graft fra a. carotis externa til M2-grene fra MCA. Præoperativ angiografi i anterior-posterior (A-P)-projektion (A) og lateral (B) projektion med kontrastinjektion i højre a. carotis interna (tyk pil). Aneurismet ses at afgå fra MCA's hovedstamme (tynd pil). De tidligere clips ses. Bemærk, de to grene (M2) fra MCA's hovedstamme afgår fra aneurismet (stiplet pil). Postoperativ angiografi i A-P-projektion (C) og lateral (D) projektion efter etablering af bypass. A. carotis interna er markeret med tyk pil. Venegraften er markeret med pilehoved. Bemærk, de to M2-grene (stiplet pil) er anastomoseret til venegraften markeret med tynd sort pil. Bemærk, hvorledes aneurisme og MCA's hovedstamme nu er ekskluderet fra cirkulationen (stjerne).



lyskilder og forstørrelse, mulighed for peroperativ angiografi samt kvantificering af blodgennemstrømning i såvel recipient- som donorkar i kombination med anæstesiologiske teknikker øger sikkerheden ved indgrebet.

Hos patienter med HP foregår udredningen mhp. revaskularisering i tæt samarbejde med cerebrovaskulære neurologer, herunder børneneurologer, idet en andel af patienter med MMD er børn.

Hos patienter med komplekse aneurismer bygger stillingtagen til, hvorvidt man skal foretage åben kirurgi eller foretage en endovaskulær lukning, på et tæt samarbejde mellem neuroradiologiske interventionister og neurokirurger med gensidig forståelse for de to teknikkers muligheder og begrænsninger.

Anæstesiologisk og intensiv behandling af patienterne, såvel peri- som postoperativt er essentielt, herunder peri- og postoperativ blodtrykskontrol samt kendskab til komplikationer og hvorledes de diagnosticeres og behandles.



## DISKUSSION

Et studie har vist, at centre, der havde et årligt antal CB-procedurer over 12, havde signifikant lavere komplikationsrate i form af død eller svære komplikationer end centre, som havde et lavere antal CB-procedurer [29]. Ved kirurgisk behandling for cerebral HP vurderes en grænse ved et årligt patientantal på 20 at være rimelig for etablering af funktionen i Danmark.

Udredning for cerebral HP foretages i øjeblikket i neurologisk regi på Bispebjerg Hospital og Aarhus Universitetshospital iht. gældende specialeplan. Ved etablering af CB-funktion skal indikationsstilling ved HP foregå i tæt samarbejde mellem specialisterne på de neurologiske, neurokirurgiske og radiologiske afdelinger på multidisciplinære konferencer. Opfølgning kan foregå i samme samarbejde, idet denne indeholder elementer fra udredningsdelen (skanninger og angiografier) samt kendskab til kirurgiske komplikationer og eventuelle videre behandlingsmuligheder.

Antallet af patienter i et CB-center skal sikre, at såvel kirurgisk som neuroanæstesiologisk rutine oprettholdes. Centralt står et krav om løbende kvalitetssikring med en målsætning om maksimalt 5% perioperativ stroke-rate [30].

I 2017 blev i alt 21 patienter behandlet i udlandet med CB. Det må formodes, at indikationen primært var cerebral HP, primær aterosklerose og MMD. Tallene dækker dog over regionale forskelle (16 fra Vestdanmark og fem fra Østdanmark) og understreger behovet for ensartethed i udredningen. Desuden rejser spørgsmålet om centralisering af funktionen. Det er ikke forfatterens mål at besvare dette, og spørgsmålet må afklares i et relevant nedsat arbejdsudvalg med in- volvering af relevante specialeselskaber.

Kirurgisk behandling med flowerstatning (typisk komplekse aneurismer) er en ekstremt specialiseret opgave. Som beskrevet findes der en glidende overgang fra patienter, hvor aneurismeplacering og individuelle flowforhold gør en STA-MCA-bypass tilstrækkelig, til patienter, der vil have behov for en bypass med højere flow. Ved uklar indikation findes der ofte et endovaskulært alternativ. Opgaven består i at udvælge de patienter, hvor det teknisk krævende og mere risikofyldte indgreb med bypass er det bedste alternativ, og vurdere typen af donor. Udvalgelse bør ske i lyset af kirurgens specifikke erfaring og tekniske kunnen. Valg af donor skal kunne tages perioperativt, hvis eksempelvis STA ikke yder det forventede flow. Bypass af komplekse cerebrale aneurismer med interpositionsgrafter bør efter forfatterens opfattelse foregå i samarbejde med centre i udlandet, hvor man besidder stor erfaring, idet patientunderlaget i Danmark vil være beskedent.

## KONKLUSION

Medicinsk behandling af aterosklerose [20, 22], endo-

vaskulær behandling af aneurismer og stereotaktisk radiokirurgi af tumorer har gennem årene reduceret behovet for CB. Der findes dog fortsat patienter, hos hvem CB kan være indiceret.

I 2017 havde 21 patienter behov for CB, primært for HP. Antallet understøtter, at funktionen kan etableres i Danmark, såfremt det tekniske og kliniske grundlag er etableret.

## SUMMARY

Troels Halfeld Nielsen & Sune Munthe:

Applications of cerebral bypass surgery in modern neurosurgery

Ugeskr Læger 2018;180:V03180236

The indication for cerebral bypass has changed drastically within the latest two decades due to advances in medical therapy and endovascular treatment. In this review, we discuss the various types of cerebral bypass and their application in modern neurosurgery, from cerebral hypoperfusion including cerebral atherosclerosis and moyamoya disease, to the treatment of complex cerebral aneurysms and skull-base tumours. The number of Danish patients treated abroad with cerebral bypass over the latest decade warrants establishment of cerebral bypass surgery in Denmark.

**KORRESPONDANCE:** Troels Halfeld Nielsen. E-mail: troels.nielsen@rsyd.dk

**ANTAGET:** 26. oktober 2018

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 18. marts 2019

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**TAKSIGELSER:** Forfatterne ønsker at takke Gary Steinberg, Stanford University School of Medicine, for bidrag til Figur 2 og Figur 3.

## LITTERATUR

1. Fisher M. Occlusion of the internal carotid artery. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1951;65:346-77.
2. Yasargil MG. A legacy of microneurosurgery: memoirs, lessons, and axioms. *Neurosurgery* 1999;45:1025-92.
3. Ashley WW, Amin-Hanjani S, Alaraj A et al. Flow-assisted surgical cerebral revascularization. *Neurosurg Focus* 2008;24:E20.
4. Rustemi O, Amin-Hanjani S, Shakur SF et al. Donor selection in flow replacement bypass surgery for cerebral aneurysms: quantitative analysis of long-term native donor flow sufficiency. *Neurosurgery* 2016;78:332-41.
5. Tulleken CA, Verdaasdonk RM. First clinical experience with Excimer assisted high flow bypass surgery of the brain. *Acta Neurochir (Wien)* 1995;134:66-70.
6. Liu JJ, Steinberg GK. Direct versus indirect bypass for moyamoya disease. *Neurosurg Clin N Am* 2017;28:361-74.
7. Baba T, Houkin K, Kuroda S. Novel epidemiological features of moyamoya disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:900-4.
8. Huang S, Guo ZN, Shi M et al. Etiology and pathogenesis of moyamoya disease: an update on disease prevalence. *Int J Stroke* 2017;12:246-53.
9. Guzman R, Lee M, Achrol A et al. Clinical outcome after 450 revascularization procedures for moyamoya disease. *J Neurosurg* 2009;111:927-35.
10. Hallemeier CL, Rich KM, Grubb RL Jr et al. Clinical features and outcome in North American adults with moyamoya phenomenon. *Stroke* 2006;37:1490-6.
11. Kobayashi E, Saeki N, Oishi H et al. Long-term natural history of hemorrhagic moyamoya disease in 42 patients. *J Neurosurg* 2000;93:976-80.
12. Starke RM, Komotar RJ, Hickman ZL et al. Clinical features, surgical treatment, and long-term outcome in adult patients with moyamoya disease. *J Neurosurg* 2009;111:936-42.
13. Macyszyn L, Attiah M, Ma TS et al. Direct versus indirect revascularization procedures for moyamoya disease: a comparative effectiveness study. *J Neurosurg* 2017;126:1523-9.

14. Jeon JP, Kim JE, Cho WS et al. Meta-analysis of the surgical outcomes of symptomatic moyamoya disease in adults. *J Neurosurg* 2018;128:793-9.
15. Qian C, Yu X, Li J et al. The efficacy of surgical treatment for the secondary prevention of stroke in symptomatic moyamoya disease: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2218.
16. Sun H, Wilson C, Ozpinar A et al. Perioperative complications and long-term outcomes after bypasses in adults with moyamoya disease: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg* 2016;92:179-88.
17. Miyamoto S, Yoshimoto T, Hashimoto N et al. Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: results of the Japan Adult Moyamoya Trial. *Stroke* 2014;45:1415-21.
18. Zhao M, Deng X, Zhang D et al. Risk factors for and outcomes of post-operative complications in adult patients with moyamoya disease. *J Neurosurg* 2018;30:1-12.
19. Yang T, Higashino Y, Kataoka H et al. Correlation between reduction in microvascular transit time after superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass surgery for moyamoya disease and the development of postoperative hyperperfusion syndrome. *J Neurosurg* 2018;128:1304-10.
20. Group EIBS. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1985;313:1191-200.
21. Grubb RL Jr, Derdeyn CP, Fritsch SM et al. Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. *JAMA* 1998;280:1055-60.
22. Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL Jr et al. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. *JAMA* 2011;306:1983-92.
23. Amin-Hanjani S, Barker FG 2nd, Charbel FT et al. Extracranial-intracranial bypass for stroke - is this the end of the line or a bump in the road? *Neurosurgery* 2012;71:557-61.
24. Esposito G, Amin-Hanjani S, Regli L. Role of and indications for bypass surgery after Carotid Occlusion Surgery Study (COSS)? *Stroke* 2016;47:282-90.
25. Straus DC, Brito da Silva H, McGrath L et al. Cerebral revascularization for aneurysms in the flow-diverter era. *Neurosurgery* 2017;80:759-68.
26. Kivipelto L, Niemela M, Meling T et al. Bypass surgery for complex middle cerebral artery aneurysms: impact of the exact location in the MCA tree. *J Neurosurg* 2014;120:398-408.
27. Tayebi Meybodi A, Huang W, Benet A et al. Bypass surgery for complex middle cerebral artery aneurysms: an algorithmic approach to revascularization. *J Neurosurg* 2017;127:463-79.
28. Esposito G, Sebok M, Amin-Hanjani S et al. Cerebral bypass surgery: level of evidence and grade of recommendation. *Acta Neurochir Suppl* 2018;129:73-7.
29. Amin-Hanjani S, Butler WE, Ogilvy CS et al. Extracranial-intracranial bypass in the treatment of occlusive cerebrovascular disease and intracranial aneurysms in the United States between 1992 and 2001: a population-based study. *J Neurosurg* 2005;103:794-804.
30. von Weitzel-Mudersbach P, Andersen G, Rosenbaum S. Low morbidity after extracranial-intracranial bypass operation. *Cerebrovasc Dis* 2018;45:252-7.