

DOI: 10.24835/1607-0763-2018-3-17-25

## Нейровизуализационные характеристики изменений вещества головного мозга при генетической форме микроангиопатии (ЦАДАСИЛ)

Курочкина Н.С.\* , Мороз А.А., Коновалов Р.Н.,  
Абрамычева Н.Ю., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н.

ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва, Россия

## Neuroimaging signs of brain lesions in patients with gene-associated microangiopathy (CADASIL)

Kurochkina N.S.\* , Moroz A.A., Konovalov R.N.,  
Abramycheva N.Yu., Krotenkova M.V., Illarioshkin S.N.

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

**Цель исследования:** оценить нейровизуализационные особенности поражения вещества головного мозга, выявляемые у пациентов с церебральной ауто-сомно-доминантной артериопатией с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ).

**Материал и методы.** В исследование было включено 24 пациента с генетически подтвержденным диагнозом ЦАДАСИЛ. Всем пациентам было выполнено МРТ-исследование в следующих режимах: T1 MPR, T2, T2-FLAIR, DTI и SWI. Поражение вещества головного мозга оценивалось согласно критериям STRIVE (STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging).

**Результаты.** При оценке поражения вещества головного мозга были получены следующие результаты: гиперинтенсивность белого вещества выявлена у всех пациентов (Fazekas 1 – 12%, Fazekas 2 – 17%, Fazekas 3 – 71%) с наиболее характерной локализацией поражения в области наружных капсул и полюсов височных долей, в 54% случаев выявлено наличие лакун, недавние малые инфаркты не обнаружены, в 42% случаев определялись микрокровоизлияния, расширенные периваскулярные пространства встречались у 88% пациентов, расширенные ликворных пространств – у 27%.

**Заключение.** Нейровизуализационные характеристики поражения вещества головного мозга являются общими для ряда заболеваний, обусловленных патологией сосудов малого калибра, однако существуют характерные паттерны поражения вещества головного мозга у пациентов с ЦАДАСИЛ. Включение в стандартный протокол обследования последовательностей, чувствительных к геморрагическому компоненту (T2\*, SWI),

а также знание и выявление характерных особенностей поражения вещества головного мозга играют важную роль в постановке диагноза ЦАДАСИЛ и его дифференциальной диагностике с другими заболеваниями сосудов малого калибра, а также с демиелинизирующими процессами.

**Ключевые слова:** ЦАДАСИЛ, МРТ, микроангиопатия, нейровизуализация.

**Ссылка для цитирования:** Курочкина Н.С., Мороз А.А., Коновалов Р.Н., Абрамычева Н.Ю., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Нейровизуализационные характеристики изменений вещества головного мозга при генетической форме микроангиопатии (ЦАДАСИЛ). *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (3): 17–25.

DOI: 10.24835/1607-0763-2018-3-17-25.

\*\*\*

**Purpose.** To evaluate specific changes in MRI of the human brain, associated with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL).

**Materials and methods.** We enrolled 24 patients with genetically confirmed CADASIL (19–81 y.o.). The following MRI sequences were performed for every subject: T1 MPR, T2, T2-FLAIR, DTI and SWI. Brain tissue lesions were assessed using STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE).

**Results.** In the CADASIL group the following changes were observed (in % of patients): recent small subcortical infarcts – none; lacunes – 54%; white matter hyperintensi-



ties (WMH) by Fazekas 1 – 12%, Fazekas 2 – 17%, Fazekas 3 – 71% (sites of predilection: anterior temporal lobe and external capsule); cerebral microbleeds – 42%; enlarged perivascular spaces – 88%; brain atrophy – 27%.

**Conclusion.** Neuroimaging signs of brain lesions are common for all types of cerebral small vessel disease, including CADASIL. However, there are some features in patients with CADASIL. The detection of petechial intraparenchymal hemorrhages is a diagnostically and prognostically useful marker, so it is very important to use gradient echo planar T2\* or SWI sequence in the conventional MRI protocol.

**Key words:** CADASIL, MRI, cerebral small vessel disease, neuroimaging.

**Recommended citation:** Kurochkina N.S., Moroz A.A., Kononov R.N., Abramychcheva N.Yu., Krotchenkova M.V., Illarioshkin S.N. Neuroimaging signs of brain lesions in patients with gene-associated microangiopathy (CADASIL). *Medical Visualization*. 2018; 22 (3): 17–25. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-3-17-25.

\*\*\*

## Введение

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) является наиболее частым моногенным заболеванием сосудов мозга малого диаметра. Впервые данное заболевание было подробно описано группой французских ученых в начале 1990-х годов [1, 2]. В нашей стране исследования, посвященные изучению ЦАДАСИЛ и генетических мутаций, приводящих к его развитию, проводились на базе Научного центра неврологии [3]. Распространенность ЦАДАСИЛ в различных популяциях составляет не менее 2 случаев на 100 000 населения, однако предполагается, что реальные цифры распространенности заболевания существенно выше, так как многие случаи заболевания ошибочно диагностируются как рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера и другие нейродегенеративные заболевания [3].

Синдром ЦАДАСИЛ обусловлен повреждением гена *Notch3*, расположенного на хромосоме 19q12 и кодирующего мембранный рецептор, имеющий отношение к сигнальным путям контроля клеточного цикла и развития [4]. Морфологической характеристикой синдрома ЦАДАСИЛ является системная артериопатия с преимущественным поражением мелких церебральных артерий и артериол. Патоморфологической основой данного заболевания является концентрическое утолщение сосудистой стенки за счет субэндотелиальной фиброзной пролиферации и гиалиноза интимы, фибриноидного некроза и интрамурального отека. При электронной микроскопии могут выявляться гранулярные осмиофильные включения вблизи гладкомышечных клеток мелких артерий [5]. Наиболее часто поражаются перфорантные арте-

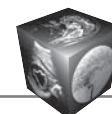
рии небольшого диаметра, при этом происходят концентрическое утолщение сосудистой стенки за счет субэндотелиальной фиброзной пролиферации и гиалиноза интимы, фибриноидный некроз и интрамуральный отек [6].

Клинически синдром ЦАДАСИЛ проявляется характерными симптомами: мигрень с аурой, повторные ишемические инсульты лакунарного характера или транзиторные ишемические атаки, возникающие, как правило, в отсутствие артериальной гипертензии и иных сосудистых факторов риска. Спустя несколько лет течение болезни может меняться, постепенно нарастают деменция подкоркового типа, псевдобульбарный и мозжечковый синдромы, а также аффективные расстройства (чаще по типу депрессии либо биполярных расстройств) [7, 8].

Постановка диагноза ЦАДАСИЛ и дальнейшее наблюдение за пациентами во многом опираются на данные МРТ [9, 10]. ЦАДАСИЛ относится к болезням малых сосудов, поэтому при его диагностике мы применяем нейровизуализационные стандарты STRIVE (STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging), разработанные и внедренные в клиническую практику Международным экспертным советом (2013 г.), включающие недавние малые субкортикальные инфаркты, лакуны, гиперинтенсивность белого вещества (ранее обозначаемую как лейкоареоз), микрокровоизлияния, периваскулярные пространства и атрофию мозга [11].

Лакунами называются изменения в веществе головного мозга, не затрагивающие корковое серое вещество, визуализируемые как очаги интенсивности цереброспинальной жидкости на всех МРТ-режимах, часто окруженные ободком повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме T2-FLAIR, диаметром более 2 мм [4]. При ЦАДАСИЛ лакунарные инфаркты локализованы преимущественно в области семиовальных центров, таламусе, подкорковых структурах и варолиевом мосту [12].

Гиперинтенсивность белого вещества – один из наиболее ранних визуализационных признаков ЦАДАСИЛ, часто появляется еще до клинической симптоматики. Эти изменения представляют собой зоны повышенной интенсивности МР-сигнала в режимах T2 и T2-FLAIR в белом веществе, наиболее часто локализующиеся перивентрикулярно и в глубоких отделах белого вещества, реже – в субкортикальных отделах белого вещества головного мозга [13, 14]. В большей степени оказываются поражены лобные и теменные доли, передние отделы височных долей и наружные капсулы. В исследованиях последних лет было



показано, что передние отделы височных долей и наружные капсулы являются областями наиболее частой локализации гиперинтенсивности белого вещества и являются важным фактором в дифференциальной диагностике других форм болезней малых сосудов [14–16]. Так, в работе H.S. Marcus и соавт. было показано, что вовлечение в патологический процесс передних отделов височных долей является более специфичным признаком, чем поражение наружных капсул [17] (специфичность 100 и 45% соответственно), при этом чувствительность является примерно одинаковой для обеих локализаций (90 и 93% соответственно) [12].

Микрокровоизлияния представляют собой локальные участки выпадения МР-сигнала в режиме T2ВИ, диаметром до 10 мм [18], более четко они визуализируются в последовательностях T2\* и SWI (изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости). Церебральные микрокровоизлияния могут быть расположены в различных участках головного мозга, наиболее частая локализация – кора и субкортикальное белое вещество, глубокие отделы белого вещества, таламус и ствол мозга [19]. Как правило, они расположены вне зон ишемического поражения [20].

Еще одной особенностью, обнаруживаемой при МРТ-исследовании пациентов с ЦАДАСИЛ, является расширение периваскулярных пространств, преимущественно в области височных и островковых долей. Патогенез этих изменений до конца не ясен, однако было показано, что большое число расширенных периваскулярных пространств в белом веществе означает больший риск развития когнитивного дефицита при ЦАДАСИЛ [21].

Дифференциальная диагностика заболеваний, при которых мы можем наблюдать вышеописанные изменения в различных комбинациях, включает в себя широкий список патологий, в том числе различные сосудистые заболевания, васкулиты, первичные ангииты, лейкодиistroфии, инфекционные поражения. Учитывая сравнительно молодой возраст пациентов с ЦАДАСИЛ, важное место в дифференциальном ряду занимают демиелинизирующие заболевания.

### **Цель исследования**

Оценка и обобщение нейровизуализационных особенностей поражения вещества головного мозга, выявляемых у пациентов с ЦАДАСИЛ.

### **Материал и методы**

Исследование выполнено на базе ФГБНУ “Научный центр неврологии”.

В исследование было включено 24 пациента с генетически подтвержденным диагнозом ЦАДАСИЛ. Мутационный скрининг кодирующей области гена *Notch3* проведен методом прямого секвенирования по Сэнгеру на капиллярном генетическом анализаторе ABI Prism 3130 (Applied Biosystems). Полный список мутаций представлен в таблице. Среди пациентов было 12 женщин и 12 мужчин. Возраст варьировал от 19 до 80 лет (42,5 года) [29, 75; 55].

### **Протокол МРТ-исследования**

Всем пациентам было выполнено МРТ-исследование в следующих режимах: T1 3D-MPR, T2, T2-FLAIR, DTI (диффузионно-тензорных изображений) и SWI (изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости) на аппарате Siemens Magnetom Verio 3 T (Германия). При исследовании в режиме T1 MPR использовались следующие параметры: матрица 256 × 246, TR (время повторения) – 1900, TE (время эхо) – 2,5, толщина среза – 1 мм, FOV (поле зрения) – 26 × 26. Параметры для режима T2: матрица 320 × 320, TR – 4000, TE – 118, толщина среза – 5 мм, FOV – 22 × 22; для режима T2-FLAIR: матрица 256 × 232, TR – 8000, TE – 94, толщина среза – 5 мм, FOV – 19,9 × 22, для режима SWI: матрица 256 × 256, TR – 27, TE – 20, толщина среза – 1,5 мм, FOV – 23 × 23. Карты ADC (измеряемого коэффициента диффузии) были построены на основе данных DTI со следующими параметрами: матрица 128 × 128, TR – 4200, TE – 109, количество направлений – 20, FOV – 23 × 23.

Перед началом исследования пациенты предоставили письменное информированное согласие.

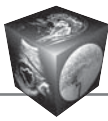
### **Статистический анализ данных**

Статистическую обработку данных производили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Полученные данные оценены с помощью методов описательной статистики (абсолютных и относительных величин). Категориальные переменные выражены в процентах. Для оценки корреляционной зависимости использован коэффициент Спирмена. Порог значимости  $p$  выбран равным 0,05.

### **Результаты**

В нашей группе ни у одного из пациентов не было выявлено недавних малых субкортикальных инфарктов (на основании изображений DTI с коэффициентом взвешивания  $b = 1000$  и карт ADC).

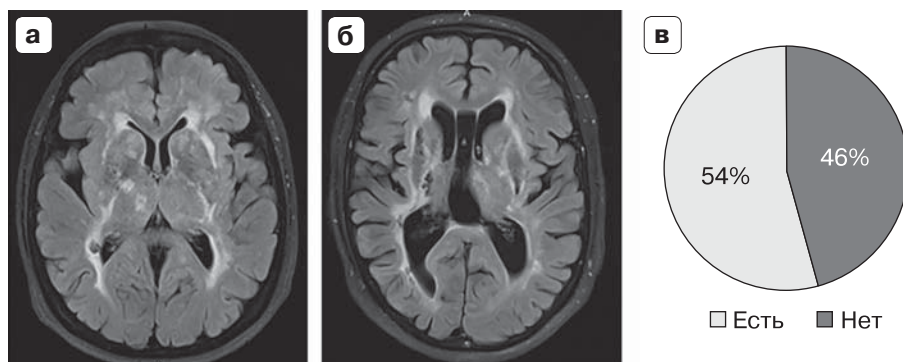
Лакуны представляют собой небольшие очаги повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме T2, пониженной в центре и повышенной по периферии – в режиме T2-FLAIR, пониженной интен-



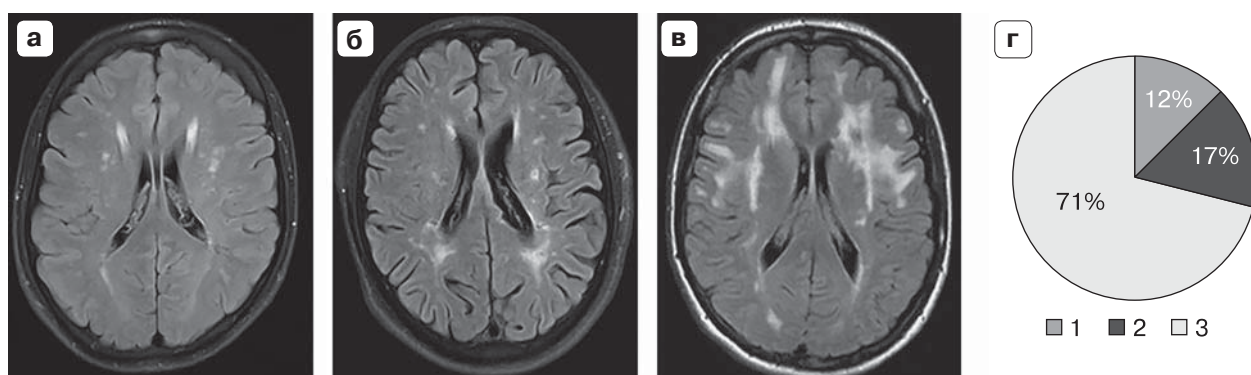
Данные пациентов, вошедших в исследование

№ пациента	Пол	Возраст, годы	Мутация	Острые небольшие подкорковые очаги	Fazekas	Лакуны	Микро-крово-излияния	Расширенные периваскулярные пространства	Поражение наружной капсулы	Поражение белого вещества передних отделов височных долей	Расширение ликворных пространств
1	М.	27	Y189C 4ex	0	2	0	0	1	0	2	0
2	Ж.	48	Y189C 4ex	0	3	0	0	1	2	2	0
3	Ж.	29	R157C 4ex	0	2	0	0	1	2	2	0
4	Ж.	31	R157C 4ex	0	2	0	0	1	2	2	0
5	М.	43	R207C 4ex	0	2	2	2	1	2	0	0
6	М.	28	C222Y 4ex	0	1	0	0	1	2	2	0
7	Ж.	54	C222Y 4ex	0	3	2	0	1	2	2	1
8	М.	55	R169C 4ex	0	3	2	2	1	2	2	1
9	М.	39	C222Y 4ex	0	3	2	1	0	2	2	1
10	М.	42	C222Y 4ex	0	3	0	1	1	2	2	0
11	Ж.	19	C222Y 4ex	0	3	0	0	1	1	2	0
12	Ж.	19	C222Y 4ex	0	3	0	0	1	1	2	0
13	Ж.	47	C222Y 4ex	0	3	1	0	1	2	2	0
14	Ж.	34	R133S 4ex	0	3	0	1	1	2	2	0
15	Ж.	68	V322M 6ex	0	3	2	2	1	2	2	2
16	М.	34	R141C 4ex	0	3	1	0	1	2	2	0
17	М.	66	R207C 4ex	0	3	2	2	1	2	2	2
18	Ж.	69	Y258C 5ex	0	3	1	1	1	2	2	0
19	Ж.	80	R207C 4ex	0	3	1	1	1	2	2	0
20	М.	48	C155F 4ex	0	3	2	2	0	2	2	1
21	Ж.	70	C194G 4ex	0	3	2	0	0	2	2	0
22	М.	22	R141C 4ex	0	1	0	0	1	1	2	0
23	М.	30	R141C 4ex	0	1	0	0	1	1	2	0
24	М.	55	R207C 4ex	0	3	1	0	1	2	2	0





**Рис. 1.** Лакуны – один из признаков микроангиопатии по данным МРТ. а, б – единичные и множественные лакуны на МРТ-изображениях в режиме T2-FLAIR; в – частота выявления данного типа поражения в группе исследования.



**Рис. 2.** Гиперинтенсивность белого вещества как признак микроангиопатии по данным МРТ. а–в – примеры МРТ-изображений в режиме T2-FLAIR, демонстрирующих поражение белого вещества: а – Fazekas 1, б – Fazekas 2, в – Fazekas 3; г – частота выявления данного типа поражения в группе исследования (оценка степени выраженности изменений по Fazekas).

сивности в режиме T1 (рис. 1). В нашем исследовании лакуны были выявлены более чем в половине случаев (54%), из них у 62% пациентов определялись множественные лакуны.

Для количественной оценки степени выраженности поражения белого вещества мы использовали визуальную шкалу Fazekas (1998):

- 1-я степень – единичные очаги;
- 2-я степень – многочисленные очаги с тенденцией к слиянию;
- 3-я степень – множественные сливные очаги.

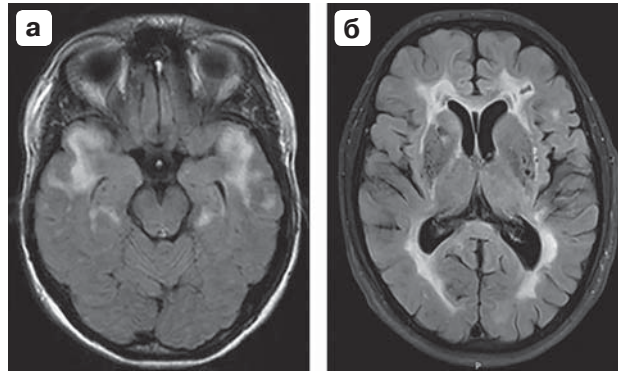
В нашем исследовании у большей части пациентов (71%) наблюдались выраженные изменения белого вещества (Fazekas 3). 1-я и 2-я степени встречались практически с равной частотой (12 и 17% соответственно). При этом взаимосвязи между степенью выраженности изменений и возрастом пациента выявлено не было. На рис. 2 показаны характерные изменения различной степени выраженности у пациентов с ЦАДАСИЛ, а также их распределение в группе.

Локализация очагов гиперинтенсивности при ЦАДАСИЛ имеет свои особенности. Так, у всех па-

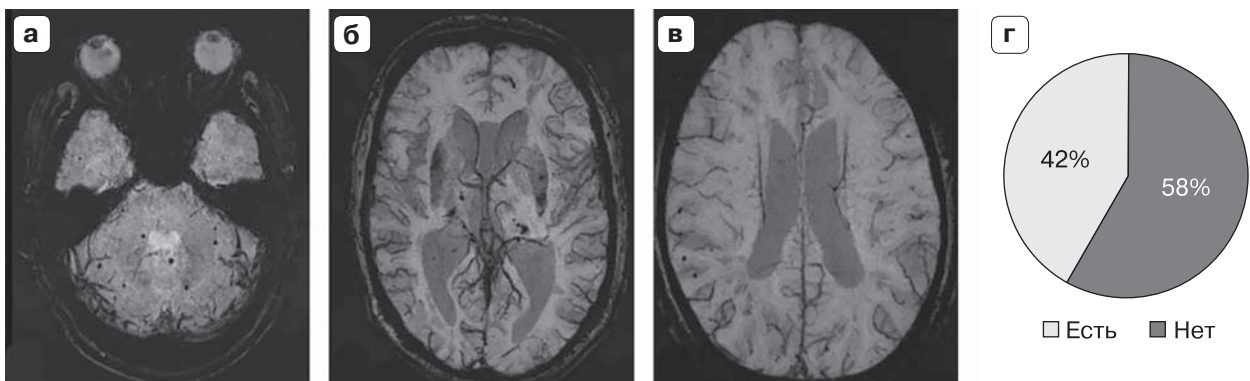
циентов, за исключением одного, мы наблюдали двустороннее поражение юкстакортикального белого вещества передних отделов височных долей (рис 3, а). Поражение наружных капсул также было выявлено у всех пациентов, кроме одного, и в 83% случаев оно было двусторонним (рис. 3, б).

Наличие микрокровоизлияний определяли по данным изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (режим SWI). Наиболее характерной локализацией являлись субкортикальное и глубокое белое вещество полушарий большого мозга и мозжечка, таламус и ствол мозга (рис. 4). Микрокровоизлияния были выявлены практически у половины пациентов (42%), при этом единичные и множественные встречались с равной частотой.

Характерной особенностью пациентов с ЦАДАСИЛ является расширение периваскулярных пространств. При МРТ-исследовании периваскулярные пространства представляют собой небольшие зоны пониженной интенсивности МР-сигнала в режимах T1 и T2-FLAIR округлой или линейной формы. В нашем исследовании мы от-



**Рис. 3.** Характерная локализация гиперинтенсивности белого вещества при ЦАДАСИЛ. а – поражение юкстакортикального белого вещества передних отделов височных долей по данным МРТ-изображений в режиме T2-FLAIR; б – поражение наружных капсул по данным МРТ-изображений в режиме T2-FLAIR.



**Рис. 4.** Микрокровоизлияния как признак микроангиопатии по данным МРТ. а–в – примеры МРТ-изображений в режиме SWI, демонстрирующих микрокровоизлияния в области мозжечка, таламуса и субкортикального белого вещества полушарий большого мозга; г – частота выявления данного типа поражения в группе исследования.

мечали подобные изменения более чем в 80% случаев.

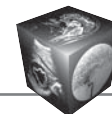
Расширение ликворной системы встречалось лишь у четверти пациентов. Из них у 67% было отмечено слабое расширение, у 33% – умеренное.

### Обсуждение

Таким образом, основные изменения вещества головного мозга, выявленные нами у пациентов с ЦАДАСИЛ, подтверждают сосудистый патогенез данного заболевания. Наличие лакун, гиперинтенсивности белого вещества, микрокровоизлияний и расширенных периваскулярных пространств свидетельствует о патологии сосудов малого калибра. Поэтому при оценке степени поражения вещества мозга мы в первую очередь руководствовались нейровизуализационными стандартами STRIVE, что позволяет проводить сравнительный анализ выявляемых изменений с другими типами микроангиопатии.

Поражение белого вещества головного мозга в большинстве случаев являлось достаточно вы-

раженным. Несмотря на относительно молодой возраст пациентов, в 74% случаев изменения соответствовали 3-й степени по Fazekas, а у клинически асимптомных пациентов при проведении МРТ-исследования зачастую изменения соответствовали Fazekas 2. Выявленные изменения в белом веществе не являются патогномоничными для ЦАДАСИЛ, однако поражение наружных капсул и передних отделов височных долей является наиболее специфичной локализацией для данного заболевания. Изменения белого вещества, характерные для микроангиопатии, как правило, локализуются в субкортикальных и глубоких его отделах. Поражение юкстакортикально расположенных U-образных волокон встречается при демиелинизирующих процессах и является важным фактором при дифференциальной диагностике этих заболеваний. При ЦАДАСИЛ мы отмечаем поражение субкортикальных и глубоких отделов белого вещества полушарий большого мозга, а также выраженные изменения юкстакортикального белого вещества передних отделов височных



долей. Патогенез выявленных изменений недостаточно ясен и требует дальнейшего исследования.

В нашем исследовании было показано, что в отличие от гипертонической микроангиопатии при ЦАДАСИЛ расширение ликворных пространств, косвенно свидетельствующее об атрофии вещества мозга, встречалось достаточно редко.

Следует отметить, что в нашей группе было 6 семейных случаев заболевания, при этом в одной из семей носителями мутации были четверо человек. Поэтому важно помнить, что при выявлении описанных выше изменений при МРТ-исследовании необходимо обратить особое внимание на семейный анамнез, а при генетическом подтверждении диагноза ЦАДАСИЛ целесообразно проведение скринингового тестирования у родственников пациента.

### Заключение

В диагностике и последующем наблюдении за пациентами с ЦАДАСИЛ важную роль играют результаты МРТ-исследования. Характерной нейровизуализационной картиной является наличие очагов гиперинтенсивности в белом веществе, лакунарных инфарктов и микрокровоизлияний, а также заметное расширение периваскулярных пространств. Эти изменения свойственны различным заболеваниям, связанным с патологией сосудов малого калибра. Включение в стандартный протокол сканирования последовательностей, чувствительных к геморрагическому компоненту (T2\*, SWI), позволяет подтвердить сосудистый характер изменений, что играет важную роль в дифференциальной диагностике ЦАДАСИЛ с демиелинизирующими заболеваниями головного мозга. Поражение юкстакортикального белого вещества передних отделов височных долей, а также наружных капсул является важной особенностью, при обнаружении которой на скрининговом обследовании необходимо проводить дообследование пациента с целью исключения ЦАДАСИЛ.

### Список литературы

1. Baudrimont M., Dubas F., Joutel A., Tournier-Lasserre E., Boussier M.G. Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic stroke. A clinicopathological study. *Stroke*. 1993; 24 (1): 122–125. DOI: 10.1161/01.STR.24.1.122.
2. Tournier-Lasserre E., Iba-Zizen M.T., Romero N., Boussier M.G. Autosomal dominant syndrome with stroke like episodes and leukoencephalopathy. *Stroke*. 1991; 22 (10): 1297–1302. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.22.10.1297>.
3. Иллариошкин С.Н., Абрамичева Н.Ю., Калашникова Л.А., Максимова М.Ю., Коновалов Р.Н., Федотова Е.Ю. Клинический и молекулярно-генетический анализ церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) в российских семьях. *Неврологический журнал*. 2013; 4: 8–16.
4. Joutel A., Corpechot C., Ducros A., Vahedi K., Chabriat H., Mouton P., Alamowitch S., Domenga V., Cécillion M., Marechal E., Maciazek J., Vayssiere C., Cruaud C., Cabanis E.A., Ruchoux M.M., Weissenbach J., Bach J.F., Boussier M.G., Tournier-Lasserre E. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*. 1996; 383 (6602): 707–710. DOI: 10.1038/383707a0.
5. Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А., Шадрин М.И., Партола М.В., Кандыба Д.В., Жулев Н.М. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ): первое описание российской семьи с идентифицированной мутацией в гене Notch3. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008; 2 (2): 45–50. DOI: 10.1590/0004-282X20150113.
6. Yamamoto Y., Craggs L.J.L., Watanabe A., Booth T., Attems J., Low R.W., Oakley A.E., Kalaria R.N. Brain microvascular accumulation and distribution of the NOTCH3 ectodomain and granular osmiophilic material in CADASIL. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2013; 72 (5): 416–431. DOI: 10.1097/NEN.0b013e31829020b5.
7. Иллариошкин С.Н. Генетика сосудистых заболеваний мозга. Очерки ангионеврологии. М.: Атмосфера, 2005: 327–345.
8. Peters N., Opherk C., Danek A., Ballard C., Herzog J., Dichgans M. The pattern of cognitive performance in CADASIL: a monogenic condition leading to subcortical ischemic vascular dementia. *Am. J. Psychiat.* 2005; 162(11):2078–2085. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.11.2078.
9. Lee J.S., Choi J.C., Kang S.-Y., Kang J.-H., Na H.R., Park J.-K. Effects of Lacunar Infarctions on Cognitive Impairment in Patients with Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *J. Clin. Neurol.* 2011; 7 (4): 210. DOI: 10.3988/jcn.2011.7.4.210.
10. Singhal S., Rich P., Markus H.S. The spatial distribution of MR imaging abnormalities in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy and their relationship to age and clinical features. *Am. J. Neuroradiol.* 2005; 26 (10): 2481–2487.
11. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J., Cordonnier C., Fazekas F., Frayne R., Lindley R.I., O'Brien J.T., Barkhof F., Benavente O.R., Black S.E., Brayne C., Breteler M., Chabriat H., Decarli C., de Leeuw F.E., Doubal F., Duering M., Fox N.C., Greenberg S., Hachinski V., Kilimann I., Mok V., Oostenbrugge Rv., Pantoni L., Speck O., Stephan B.C., Teipel S., Viswanathan A., Werring D., Chen C., Smith C., van Buchem M., Norrving B., Gorelick P.B., Dichgans M. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013; 12 (8): 822–838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
12. Skehan S.J., Hutchinson M., MacErlaine D.P. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: MR findings. *Am. J. Neuroradiol.* 1995; 16 (10): 2115–2119.
13. Bender B., Bornemann A., Reimold M., Ernemann U., Horger M. Imaging Findings in Autosomal-dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) –CADASIL – das häufigste





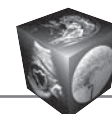
familiäre Schlaganfallsyndrom. *RöFo – Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgebende Verfahren*. 2012; 184 (8): 679–683. DOI:10.1055/s-0032-1318829.

14. Stojanov D., Aracki-Trenkic A., Vojinovic S., Ljubisavljevic S., Benedeto-Stojanov D., Tasic A., Vujnovic S. Imaging Characteristics of Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL). *Bosn. J. Basic. Med. Sci.* 2015; 15 (1). DOI: 10.17305/bjbm.2015.247.
15. O'Sullivan M., Jarosz J.M., Martin R.J., Deasy N., Powell J.F., Markus H.S. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology*. 2001; 56 (5): 628–634. DOI: 10.1212/WNL.56.5.628.
16. Auer D.P., Pütz B., Gössl C., Elbel G., Gasser T., Dichgans M. Differential lesion patterns in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy: MR imaging study with statistical parametric group comparison. *Radiology*. 2001; 218 (2): 443–451. DOI: 10.1148/radiology.218.2.r01fe24443.
17. Markus H.S., Martin R.J., Simpson M.A., Dong Y.B., Ali N., Crosby A.H., Powell J.F. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology*. 2002; 59 (8): 1134–1138. DOI: 10.1212/WNL.59.8.1134.
18. Koennecke H.-C. Cerebral microbleeds on MRI: Prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology*. 2006; 66 (2): 165–171. DOI: 10.1212/01.wnl.0000194266.55694.1e.
19. Vitali P., Boghen D., Daneault N., Guillon-Létourneau L., Poppe A.Y. Cerebral Microbleed Causing an Acute Stroke-like Episode in a CADASIL Patient. *Can. J. Neurol. Sci.* 2014; 41 (5): 661–663. DOI: 10.1017/cjn.2014.29.
20. Choi J.C. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy: A Genetic Cause of Cerebral Small Vessel Disease. *J. Clin. Neurol.* 2010; 6 (1): 1. DOI: 10.3988/jcn.2010.6.1.1.
21. Yao M., Hervé D., Jouvent E., Duering M., Reyes S., Godin O., Guichard J.P., Dichgans M., Chabriat H. Dilated Perivascular Spaces in Small-Vessel Disease: A Study in CADASIL. *Cerebrovasc Dis.* 2014; 37 (3): 155–163. DOI: 10.1159/000356982.

## References

1. Baudrimont M., Dubas F., Joutel A., Tournier-Lasserre E., Bousser M.G. Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic stroke. A clinicopathological study. *Stroke*. 1993; 24 (1): 122–125. DOI: 10.1161/01.STR.24.1.122.
2. Tournier-Lasserre E., Iba-Zizen M.T., Romero N., Bousser M.G. Autosomal dominant syndrome with stroke like episodes and leukoencephalopathy. *Stroke*. 1991; 22 (10): 1297–1302. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.22.10.1297>.
3. Illarionov S.N., Abramychcheva N.Yu., Kalashnikova L.A., Maximova M.Yu., Konovalov R.N., Stepanova M.S., Fedotova E.Yu. Clinical, molecular and genetic analysis of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in Russian families. *Nevrologicheskiy Journal*. 2013; 4: 8–16. (In Russian)
4. Joutel A., Corpechot C., Ducros A., Vahedi K., Chabriat H., Mouton P., Alamowitch S., Domenga V., Cécillion M., Marechal E., Maciazek J., Vayssiere C., Cruaud C., Cabanis E.A., Ruchoux M.M., Weissenbach J., Bach J.F., Bousser M.G., Tournier-Lasserre E. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*. 1996; 383 (6602): 707–710. DOI:10.1038/383707a0.
5. Illarionov S.N., Slominsky P.A., Shadrina M.I., Partola M.V., Kandyba D.V., Zhulev N.M. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): first description of a Russian family with the identified mutation in the Notch3 gene. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2008; 2 (2): 45–50. (In Russian). DOI: 10.1590/0004-282X20150113.
6. Yamamoto Y., Craggs L.J.L., Watanabe A., Booth T., Attems J., Low R.W., Oakley A.E., Kalaria R.N. Brain microvascular accumulation and distribution of the NOTCH3 ectodomain and granular osmiophilic material in CADASIL. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2013; 72 (5): 416–431. DOI: 10.1097/NEN.0b013e31829020b5.
7. Illarionov S.N. Genetics of cerebral vessel diseases. *Ocherki angionevrologii*. Moscow: Atmosphere, 2005: 327–345. (In Russian)
8. Peters N., Opherck C., Danek A., Ballard C., Herzog J., Dichgans M. The pattern of cognitive performance in CADASIL: a monogenic condition leading to subcortical ischemic vascular dementia. *Am. J. Psychiat.* 2005; 162(11):2078–2085. DOI:10.1176/appi.ajp.162.11.2078.
9. Lee J.S., Choi J.C., Kang S.-Y., Kang J.-H., Na H.R., Park J.-K. Effects of Lacunar Infarctions on Cognitive Impairment in Patients with Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *J. Clin. Neurol.* 2011; 7 (4): 210. DOI: 10.3988/jcn.2011.7.4.210.
10. Singhal S., Rich P., Markus H.S. The spatial distribution of MR imaging abnormalities in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy and their relationship to age and clinical features. *Am. J. Neuroradiol.* 2005; 26 (10): 2481–2487.
11. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J., Cordonnier C., Fazekas F., Frayne R., Lindley R.I., O'Brien J.T., Barkhof F., Benavente O.R., Black S.E., Brayne C., Breteler M., Chabriat H., Decarli C., de Leeuw F.E., Doubal F., Duering M., Fox N.C., Greenberg S., Hachinski V., Kilimann I., Mok V., Oostenbrugge Rv., Pantoni L., Speck O., Stephan B.C., Teipel S., Viswanathan A., Werring D., Chen C., Smith C., van Buchem M., Norring B., Gorelick P.B., Dichgans M. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013; 12 (8): 822–838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
12. Skehan S.J., Hutchinson M., MacErlaine D.P. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: MR findings. *Am. J. Neuroradiol.* 1995; 16 (10): 2115–2119.
13. Bender B., Bornemann A., Reimold M., Ernemann U., Horger M. Imaging Findings in Autosomal-dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) – CADASIL – das häufigste familiäre Schlaganfallsyndrom. *RöFo – Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgebende Verfahren*. 2012; 184 (8): 679–683. DOI:10.1055/s-0032-1318829.
14. Stojanov D., Aracki-Trenkic A., Vojinovic S., Ljubisavljevic S., Benedeto-Stojanov D., Tasic A., Vujnovic S. Imaging Characteristics of Cerebral Autosomal Dominant





- Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy (CADASIL). *Bosn. J. Basic. Med. Sci.* 2015; 15 (1). DOI: 10.17305/bjbms.2015.247.
15. O'Sullivan M., Jarosz J.M., Martin R.J., Deasy N., Powell J.F., Markus H.S. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology.* 2001; 56 (5): 628–634. DOI: 10.1212/WNL.56.5.628.
  16. Auer D.P., Pütz B., Gössl C., Elbel G., Gasser T., Dichgans M. Differential lesion patterns in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy: MR imaging study with statistical parametric group comparison. *Radiology.* 2001; 218 (2): 443–451. DOI: 10.1148/radiology.218.2.r01fe24443.
  17. Markus H.S., Martin R.J., Simpson M.A., Dong Y.B., Ali N., Crosby A.H., Powell J.F. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology.* 2002; 59 (8): 1134–1138. DOI: 10.1212/WNL.59.8.1134.
  18. Koennecke H.-C. Cerebral microbleeds on MRI: Prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology.* 2006; 66 (2): 165–171. DOI: 10.1212/01.wnl.0000194266.55694.1e.
  19. Vitali P., Boghen D., Daneault N., Guillon-Létourneau L., Poppe A.Y. Cerebral Microbleed Causing an Acute Stroke-like Episode in a CADASIL Patient. *Can. J. Neurol. Sci.* 2014; 41 (5): 661–663. DOI:10.1017/cjn.2014.29.
  20. Choi J.C. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy: A Genetic Cause of Cerebral Small Vessel Disease. *J. Clin. Neurol.* 2010; 6 (1): 1. DOI: 10.3988/jcn.2010.6.1.1.
  21. Yao M., Hervé D., Jouvent E., Duering M., Reyes S., Godin O., Guichard J.P., Dichgans M., Chabriat H. Dilated Perivascular Spaces in Small-Vessel Disease: A Study in CADASIL. *Cerebrovasc Dis.* 2014; 37 (3): 155–163. DOI: 10.1159/000356982.

**Для корреспонденции\*:** Курочкина Надежда Сергеевна – 125367 Москва, Россия, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: +7-916-593-76-03. E-mail: Nadia\_sk@mail.ru

**Курочкина Надежда Сергеевна** – аспирант, ФГБНУ НЦН, Москва.

**Мороз Анна Андреевна** – аспирант, ФГБНУ НЦН Москва.

**Коновалов Родион Николаевич** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник ФГБНУ НЦН, Москва.

**Абрамычева Наталья Юрьевна** – канд. биол. наук, старший научный сотрудник ФГБНУ НЦН, Москва.

**Кротенкова Марина Викторовна** – доктор мед. наук, руководитель отделения лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва.

**Иллариошкин Сергей Николаевич** – член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, научный координатор отделения нейродегенеративных и наследственных заболеваний нервной системы ФГБНУ НЦН, Москва.

**Contact\*:** Nadezhda S. Kurochkina – 125367 Moscow, Russia, Volokolamskoe sh., 80. Phone: +7-916-593-76-03. E-mail: Nadia\_sk@mail.ru

**Nadezhda S. Kurochkina** – postgraduate student, Research Center of Neurology, Moscow.

**Anna A. Moroz** – postgraduate student, Research Center of Neurology, Moscow.

**Rodion N. Kononov** – cand. of med. sci., Senior Researcher, Research Center of Neurology, Moscow.

**Natalya Y. Abramychева** – cand. of biol. sci., Senior Researcher, Research Center of Neurology, Moscow.

**Marina V. Krotenkova** – doct. of med. sci., Head of the Department of Radiology, Research Center of Neurology, Moscow.

**Sergey N. Illarioshkin** – corresponding Member of RAS, doct. of med. sci., Professor, Scientific Coordinator of the Department of Neurodegenerative and Hereditary Diseases, Research Center of Neurology, Moscow.

Поступила в редакцию 13.06.2018.  
Принята к печати 03.07.2018.

Received on 13.06.2018.  
Accepted for publication on 03.07.2018.