

Handlungsempfehlung zur Anästhesie bei

Zerebraler autosomal-dominanter Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CADASIL)

Erkrankung: Zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CADASIL; Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy)

ICD 10: F01.1 – vaskuläre Demenz; F02.2 Subkortikale vaskuläre Demenz

Synonyme: Hereditäre Multiinfarkt-Demenz. CASIL

Übersicht: Bei CADASIL handelt es sich um eine im autosomal dominanten Erbgang übertragene Erkrankung der kleinen arteriellen Gefäße. Die Erkrankung ist als nicht-arteriosklerotische Arteriopathie klassifiziert. Sie resultiert in multiple zerebrale subkortikale Infarkte mit Migräne, Schlaganfällen sowie Schädigung der weißen Substanz mit sich daraus ergebender Demenz, kognitiven Einschränkungen und anderen Symptomen.

Die Prävalenz liegt bei 1 bis 9 zu 100.000. CADASIL ist die häufigste monogene Erkrankung der zerebralen kleinen Arterien und hat in den letzten Jahren als Modell für die Erkrankung der kleinen Gefäße viel Aufmerksamkeit mit steigender Fallzahl erfahren. Die jetzigen Fallzahlen liegen um ca. das 100-fache höher als die bisherige Schätzung der minimalen Prävalenz, sodass vermutet werden darf, dass die Erkrankung weit häufiger ist als bisher angenommen.

Die Erkrankung kommt in den meisten Fällen durch eine Mutation im NOTCH3-Gen auf Chromosom 19 (Genlokus 19p.13.2-p13.1), zustande.

Das NOTCH3-Gen kodiert für das Notch3-Protein, einem Transmembranprotein, das in die Zelldifferenzierung (Embryo) eingreift und an der Gefäßentwicklung – und der Differenzierung vaskulärer Zellen zu arteriellen, venösen oder kapillaren Zellen – beteiligt ist. Die Veränderung ergibt ein Notch3-Protein mit einem Fehler in einem Cystein, was zu einer geänderten Geometrie und damit zum Ausfall der Rezeptorfunktion führt. Diese Proteine können zudem nicht metabolisiert werden, und kumulieren so in den Membranen der glatten Muskelzellen der arteriellen Gefäßwand. Obwohl es sich um eine generalisierte Arteriopathie der kleinen und mittleren Gefäße handelt, ist vorwiegend das zentrale Nervensystem betroffen; dennoch können auch andere Organsysteme betroffen sein, insbesondere wenn die Erkrankung fortschreitet und sich verschlechtert.

Die Erkrankung manifestiert sich am ehesten um das 45. Lebensjahr oder jünger herum. Die klinischen Manifestationen (siehe Tabelle 1 für eine Zusammenfassung) sind: Migräneanfälle, subkortikale ischämische Schlaganfälle, neuropsychiatrische Symptome und Demenz mit kognitiven Einschränkungen. Nach durchschnittlich 25 Jahren kommt es zu einer erheblichen Verschlechterung. Schon früh kommt es zu Hinweisen auf eine zerebrale

Hypoperfusion, die insbesondere nachts auftritt und die zu einer Verschlechterung der Läsionen der weißen Substanz führen kann; Untersuchungen, bei denen die zerebrale Autoregulation evaluiert wurde, kamen aber zu widersprüchlichen Ergebnissen. Weiterhin besteht ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod – die Erkrankung geht mit einer erheblichen Abnahme der Herzfrequenzvariabilität, die mit einer Anomalie der autonomen kardialen Modulation korreliert, einher. Herzrhythmusstörungen und Herzinfarkte treten häufiger auf, die QT-Variabilität nimmt zu.

Die Lebenserwartung ist bei Patienten mit CADASIL reduziert und wurde in einer Untersuchung mit 411 Teilnehmern bei Männern mit 64,6 und für Frauen mit 70,7 Jahren angegeben. Die Haupttodesursache war mit 38 % die Pneumonie bei Patienten mit Behinderungen; zeitgleich wurde mit bis zu 26 % eine hohe Anzahl unerwarteter Todesfälle berichtet.

Die Erkrankung schließt auch Fälle, die in der Krankengeschichte eine Hypertonie und destruierte ischämische Herde in der tiefen weißen Substanz der zerebralen Hemisphären aufweisen, mit ein. Der zerebrale Cortex ist im Unterschied zur ansonsten klinisch ähnlichen Alzheimerdemenz in der Regel nicht betroffen. Überhaupt ähnelt die Erkrankung diversen anderen zentralen und peripheren neurologischen Erkrankungen (siehe Tabelle 2).

Diagnostische Kriterien wurden von Davous et al. veröffentlicht und in Mizuta et al. aktualisiert. Ein Review erfolgte durch Hack R, et al.

Neben genetischen Untersuchungen kommen bildgebende Verfahren, u.a. MRT, funktionelle MRT, 3D-MRT und 7-Tesla-MRT zum Einsatz.

Eine gezielte Therapie steht bislang nicht zur Verfügung. Patienten sind symptomatisch behandelt worden: Acetazolamid, Natriumvalproat (Migräne), Acetylcholinesterasehemmer (kognitiver Abbau), Plättchenhemmer (primäre und sekundäre Schlaganfallprophylaxe), wobei letztere aufgrund des eventuell erhöhten Hämorrhagierisikos diskutiert werden.

Medizinisches Wissen entwickelt sich kontinuierlich weiter. Neue Erkenntnisse sind in diesem Text eventuell nicht abgebildet.



Empfehlungen sind keine Regeln oder Gesetze; sie stellen das Rahmenwerk der klinischen Entscheidungsfindung dar.

Jeder Patient ist einzigartig; die klinische Betreuung muss sich nach den individuellen Gegebenheiten richten.

Die Diagnose könnte falsch sein; wo Zweifel bestehen, sollte sie nochmals überprüft werden.



Mehr über die Erkrankung, Referenzzentren und Patientenorganisationen finden Sie auf Orphanet: www.orpha.net

Typische operative Eingriffe

Im Zusammenhang mit der Erkrankung gibt es keine spezifischen Eingriffe.

Anästhesieverfahren

Eine aktualisierte Pubmed-Suche unter Anwendung der Begriffe „CADASIL“ (Titel und Abstrakt) „AND 2013 to June 2019“ (Datum der Veröffentlichung) ergab 421 Treffer. Wurde der Begriff „Anesthesia“ hinzugefügt ergab die Suche 5 Artikel.

Sowohl die (balancierte) Allgemeinanästhesie als auch die Regionalanästhesie (Spinal- und kombinierte spinal-epidurale Anästhesie) sind eingesetzt worden.

Es sind sehr wenige Fallberichte veröffentlicht worden.

Das wesentliche Ziel ist die Aufrechterhaltung der Zerebralperfusion mithilfe des systemischen arteriellen Drucks sowie Volumenersatz. Wo erforderlich, werden direkte Vasopressoren bevorzugt, wobei auch indirekte Vasopressoren (niedrig dosiert) ohne Komplikationen zum Einsatz gekommen sind.

Da zu möglichen Einschränkungen der Autoregulation erkrankter Gefäße keine Kenntnisse vorliegen, sollten sowohl die Hypo- als auch die Hyperkapnie vermieden werden.

Notwendige ergänzende Diagnostik (neben der Regelversorgung)

Hinsichtlich anästhesiebezogener Komplikationen sind keine präoperativen Untersuchungen erforderlich.

Die Diagnose wird durch Nachweis der NOTCH3 Genmutation oder von GOM-Ablagerungen (granuläres osmiophiles Material) in Biopsien der Haut oder kleinen peripheren Nervenarterien gesichert.

Besondere Vorbereitung des Atemwegsmanagements

Keine erforderlich.

Besondere Vorbereitungen für Transfusionen oder Gabe von Blutprodukten

Keine erforderlich (in Abhängigkeit vom Eingriff).

Besondere Vorbereitungen bezüglich der Antikoagulation

Patienten stehen aufgrund des Thromboserisikos üblicherweise unter plättchenhemmender Therapie, was bei der Anwendung neuroaxialer Techniken sowie in Bezug auf intraoperative

Blutungen Beachtung finden sollte. Insofern es sich nicht um einen Notfalleingriff handelt, sollten empfohlene Wartezeiten eingehalten werden.

Die plättchenhemmende Therapie sollte frühestmöglich wieder eingeleitet werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Lagerung, Transport und Mobilisierung

Keine besonderen Erfordernisse. Der Grad der mentalen Entwicklungsstörung sollte berücksichtigt werden.

Interaktion von chronischer Erkrankung und Anästhetika

- Plättchenhemmende Therapie (siehe oben). Obwohl hierzu bisher keine kontrollierten Studien veröffentlicht worden sind, ist die Blutungszeit wahrscheinlich verlängert und hämorrhagische chirurgische Komplikationen könnten häufiger sein. Im Rahmen elektiver Eingriffe ist dies entsprechend zu berücksichtigen.
- Cholinesterasehemmer werden zunehmend häufig für die Behandlung kognitiver Störungen bei CADASIL-Patienten eingesetzt, obwohl die einzige bisherige kontrollierte Studie hierzu negative Ergebnisse lieferte. Unter dieser Therapie kann es häufiger zu Bradykardie oder Asystolie sowie Schenkel- und atrioventrikuläre Blocks kommen. Andererseits kann das Absetzen der Medikation aus operativen oder medizinischen Erwägungen heraus im stationären Umfeld zum Delir führen.
- Antiepileptika bei Epilepsie: Die Notwendigkeit der Spiegelbestimmung sollte mit einem Neurologen erörtert werden.
- Antihypertensiva bei systemischem arteriellen Hypertonus.
- Teilweise wird auch Acetazolamid verordnet; die Plasmaelektrolyte sollten kontrolliert werden.

Anästhesiologisches Vorgehen

Die balancierte oder intravenöse Allgemeinanästhesie kann, wie auch die Regionalanästhesie (zentral neuroaxial oder periphere und Plexusblockaden), zum Einsatz kommen.

Berichtet wurde ein neurochirurgischer Eingriff (Anlage einer ventriculoperitonealen Drainage im Rahmen der Behandlung einer intrakraniellen Blutung), bei dem nach intravenöser Einleitung mit Propofol und Fentanyl eine balancierte inhalative Anästhesie mit Enfluran zum Einsatz kam. Zur Muskelrelaxierung wurde Rocuronium eingesetzt, es erfolgte eine lokale Infiltration mit Bupivacain 0,25 %. Es wurde ein MAP über 80 mmHg aufrechterhalten. Sugammadex wurde zur Reversierung der neuromuskulären Blockade eingesetzt. Eine zunehmende Besserung der Symptomatik wurde beschrieben.

Ein Fall einer postoperativ gestellten CADASIL-Diagnose wurde veröffentlicht. Ein 69-jähriger Mann zeigte sich nach einem orthopädischen Eingriff verwirrt und bot Benommenheit, eine Hemiparese rechts sowie verwaschene Sprache. Die Symptomatik besserte sich rasch nach Hydrierung und Gabe eines Plättchenhemmers, Bewusstsein und

kognitive Funktion wurden innerhalb von 3 Tagen wieder vollständig erlangt. Zwei Angehörige des Patienten (die Mutter und ein Bruder) hatten Schlaganfälle erlitten, und der Patient testete positiv für eine Mutation am NOTCH3-Gen.

Besonderes oder zusätzliches Monitoring

Wie bei Patienten mit Moyamoya-Erkrankung ist die Überwachung der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung (z.B. NIRS®, Equanox®, etc.) wahrscheinlich von Nutzen, da hierdurch frühzeitig (zumindest in Bezug auf die kortikale Region von der die Messung abgeleitet wird) vor zerebraler Hypoxie, bedingt durch systemische Hypotension, Hypokapnie oder Anämie, gewarnt wird. Nach Möglichkeit sollte die Messung vor Einleitung einer Allgemeinanästhesie beginnen, um so Ausgangswerte zu erhalten.

Wie bei Kindern, die unter einer infantilen Zerebralparaese leiden, ist das Monitoring eines verarbeiteten EEGs (BIS®, Entropy®, etc.) vermutlich nicht geeignet, um die Narkosetiefe bei dementen Patienten zu evaluieren. Allerdings ist die Kenntnis der Ausgangswerte im Wachzustand nützlich, um die erwarteten Werte nach Ausleitung zu kennen.

Die invasive arterielle Blutdruckmessung wird im Falle sehr invasiver chirurgischer Eingriffe sowie wenn ein wesentlicher Blutverlust erwartet wird empfohlen.

Aufgrund der Neigung betroffener Patienten zu EKG-Veränderungen, Arrhythmien und plötzlichem Herztod ist ein engmaschiges EKG-Monitoring angebracht.

Mögliche Komplikationen

Kein besonderes Risiko ischämischer kardiovaskulärer Ereignisse.

Ein Teil der Patienten leidet auch an systemischer arterieller Hypertonie. Die entsprechende Therapie sollte so angepasst werden, dass hypotensive Episoden nach der Einleitung wie auch hypertensive Krisen vermieden werden.

Postoperative Versorgung

Siehe oben (Wiedereinleitung der plättchenhemmenden und antiepileptischen Therapie).

Wird eine Opiatanalgesie durchgeführt, muss auf eine mögliche verzögerte respiratorische Insuffizienz und/oder auf Hyperkapnie geachtet werden.

PCA-Geräte können üblicherweise aufgrund der mentalen Entwicklungsstörung nicht zum Einsatz kommen.

Krankheitsassoziierte Notfälle und Auswirkungen auf Anästhesie und Erholung

Die Ausgangssituation des Patienten sollte in die Beurteilung einbezogen werden. Der kognitive Abbau ist typischerweise progressiv, nicht aber akut. Bisher nicht diagnostizierte

Fälle, die ein verzögertes Aufwachverhalten oder verzögerte postoperative Erholung, auch mit Agitiert- und Verwirrtheit aufweisen, sind die Ausnahme.

Ambulante Anästhesie

Kann angebracht sein bei oberflächlichen, wenig schmerzhaften Eingriffen, um eine Desorientiertheit bei dementen Patienten zu vermeiden. Allerdings ist eine Begleitperson von Nöten; diese sollte entsprechend instruiert werden.

Geburtshilfliche Anästhesie

Eine erfolgreiche Anwendung einer epiduralen Anästhesie ist für eine dringliche Sectio caesarea beschrieben worden. Bei einer weiteren nicht-diagnostizierten Patientin, die in der 35. Schwangerschaftswoche unter Kopfschmerzen, verwaschener Sprache, kognitivem Defizit und Unruhe litt und bei der dann eine hypertensive Enzephalopathie diagnostiziert wurde, wurde die Sectio caesarea nach entsprechender Indikationsstellung in Spinalanästhesie und Sedierung durchgeführt. Die Patientin bot am ersten postoperativen Tag Unruhe und Lethargie mit episodischer Halluzination. Der Nachweis von multiplen lakunären Infarkten mittels MRT sowie eine entsprechende Familienanamnese erlaubten dem Neurologen den Verdacht auf CADASIL zu äußern. Die Diagnose wurde durch Hautbiopsie und genetische Untersuchungen bestätigt.

Das durchschnittliche Alter bei Manifestierung der Erkrankung liegt bei 40 bis 60 Jahre. Da Schwangerschaften üblicherweise schon vor Erreichen dieses Alters ablaufen, bzw. die Symptome bei jüngeren Patientinnen weniger ausgeprägt sind, dürften geburtshilfliche Eingriffe ohne Komplikationen verlaufen; diese Einschätzung ist allerdings spekulativ.

Von CADASIL betroffene Föten unterliegen keinem erhöhten Risiko von intrauterinen oder während bzw. nach der Geburt auftretenden Komplikationen.

In einer retrospektiven Untersuchung wiesen Frauen mit CADASIL ein erhöhtes Risiko neurologischer Ereignisse während und kurz nach der Entbindung auf. Allerdings konnten eine weitere retrospektive Untersuchung mit 50 betroffenen Patientinnen sowie eine prospektive Datenerfassung bei sechs Frauen keinen Zusammenhang zwischen CADASIL und dem Risiko neurologischer Ereignisse während der Schwangerschaft nachweisen. Mitunter werden transiente neurologische Ereignisse (meist im Einklang mit Migräne mit Aura) berichtet.

Tabelle 1 – Klinische CADASIL-Übersicht (Quelle: <https://omim.org/entry/125310>)

Erbgang

Autosomal dominant

Kopf und Hals

Augen

- Akuter Visusverlust bei Infarzierung des N. opticus (selten)
- Nicht-arteriitisch bedingte ischämische Optikusneuropathie (NAION)
- Abnormales Elektretinogramm (ERG)
- Abnormale visuell evozierte Potentiale (VEP)

Kardiovaskulär

Vaskulär

- Vaskulopathie der kleinen, die weiße Substanz penetrierenden, Arterien
- Kleine und mittlere leptomenigeale Arterien weisen Gefäßverengungen und -verschlüsse auf
- Lange penetrierende Hirnarterien sind betroffen
- Betroffene Arterien weisen nahe der Zellmembrane der vaskulären glatten Muskulatur ein granuläres Material mit hoher Elektronendichte auf
- Betroffene Arterien weisen einen Verlust von glatten Muskelzellen auf
- Varizen (berichtet in einer Familie)

Urogenitalsystem

Blase

- Harninkontinenz

Haut, Nägel und Haare

Haut

- Varizen (berichtet in einer Familie)

Elektronenmikroskopie

- Biopsien weisen granuläres osmiophiles Material mit variabler Elektronendichte angrenzend an die basalen Membrane der vaskulären glatten Muskelzellen auf

Neurologisch

Zentrales Nervensystem

- Rezidivierende subkortikale Infarkte (Schlaganfälle)
- Pseudobulbärparalyse
- Progressive subkortikale Demenz (6 % der Patienten)
- Migräne (40 % der Patienten)
- Krampfanfälle (2 - 10 % der Patienten)
- Gangstörungen
- Leukenzephalopathie

- Subkortikale lakunäre Läsionen schon ein einem frühen Stadium
- 20 bis 30-jährige Patienten weisen im Frontal- sowie in den vorderen Temporallappen hyperintense Läsionen im T2-gewichteten MRT auf
- 30 bis 40-jährige Patienten weisen hyperintense Läsionen periventrikulär, in der äußeren Kapsel, in den basalen Ganglien, im Thalamus und dem Hirnstamm auf
- Lakunäre Infarkte entwickeln sich nach dem 40. Lebensjahr
- Läsionen der inneren Kapsel ab dem 40. Lebensjahr
- Mikroblutungen (meist kleiner als 5 mm) treten nach dem 40. Lebensjahr auf
- Patienten, die älter als 50 Jahre sind, weisen Hyperintensitäten, lakunäre Infarkte sowie Mikroblutungen auf
- Vaskulopathie der kleinen, die weiße Substanz penetrierenden, Arterien
- Kleine und mittlere leptomeningeale Arterien weisen Gefäßverengungen und -verschlüsse auf
- Lange penetrierende Hirnarterien sind betroffen
- Betroffene Arterien weisen ein granuläres Material mit hoher Elektronendichte auf, ähnlich der Zellmembrane der vaskulären glatten Muskulatur
- Betroffene Arterien weisen einen Verlust von glatten Muskelzellen auf

Psychiatrische und Verhaltensmanifestationen

- Psychiatrische Störungen (9 % der Patienten)
- Affektive Störungen

Verschiedenes

- Auftreten im Erwachsenenalter (dritte Lebensdekade)
- Tod typischerweise in der sechsten Lebensdekade
- Die Penetranz ist im Alter zwischen 30 und 40 Jahren vollständig
- Manifestiert sich bei 43% der Patienten durch früh auftretende Apoplexie

Molekulare Basis

- Verursacht durch Mutationen im Homolog des Drosophila Notch 3 Gens (NOTCH3, [600276.0001](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/600276.0001))

Tabelle 2 – Typische und atypische klinische CADASIL-Manifestationen (modifiziert aus Di Donato et al.)

Typische Manifestationen

- Migräne, meist mit Aura, als erstes Syndrom in der dritten Lebensdekade
- Rezidivierende subkortikale ischämische Ereignisse (transiente ischämische Attacken, Schlaganfall) im Erwachsenenalter
- Affektive Störungen, Apathie und Depression, wie auch andere psychiatrische Symptome
- Progressiver kognitiver Abbau, insbesondere der exekutiven Funktionen
- Krampfanfälle in einem kleinen, aber wohldefinierten Anteil der Patienten

Atypische Manifestationen

- Glücksspielsucht
- Rezidivierender Status epilepticus
- Schizophreniforme organische Psychosen
- Enzephalopathie
- Neuropathie (periphere Hirnnerven, sensorische kutane oder autonome Denervierung)
- Myopathie
- „CADASIL-Koma“
- Frühe Manifestation
- Späte Manifestation
- Bipolare Störungen
- Entzündungsähnliche Präsentationen
- Akutes vestibuläres Syndrom
- Rückenmarkbeteiligung
- Akute konfusionelle Migräne
- Sporadische hemiplegische Migräne mit unauffälliger Bildgebung
- Post-partale psychiatrische Störungen
- Parkinsonismus
- Rezidivierende transiente globale Amnesie
- Zerebrale Blutungen

Zusätzliche Informationen (artverwandte Erbkrankheiten, sowohl klinisch als auch genverwandt) (Quelle: <https://omim.org/entry/125310>)

Zerebrale Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie – PS125310 – 3 Eintragungen

Lokalisierung	Phänotyp	Erbgang	Phänotyp-Mapping	Phänotyp MIM-Nummer	Gen/Lokus	Gen/Lokus-MIM-Nummer
10q26.13	Zerebrale Arteriopathie, autosomal dominant, mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie, Typ 2	AD	3	616779	HTRA1	602194
10q26.13	CARASIL-Syndrom	AR	3	600142	HTRA1	602194
19p13.12	Zerebrale Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie 1	AD	3	125310	NOTCH3	600276

Literatur

Anästhesiebezogene Quellen

1. Dieu JH, Veyckemans F. Perioperative management of a CADASIL type arteriopathy patient. *Br J Anaesth* 2003;91:442–444. DOI: 10.1093/bja/aeg182
2. Singh GP, Mahajan C, Prabhakar H, Bindra A. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy: a rare syndrome raising anesthetic concerns! *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011;27(2):293. DOI 10.4103/0970-9185.81853
3. Errando CL, Navarro L, Vila M, Pallardó MA. Anesthetic management of a patient diagnosed with CADASIL (cerebral arteriopathy, autosomal dominant, with subcortical infarcts and leukoencephalopathy). *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2012;59(2):102–106. DOI: 10.1016/j.redar.2012.02.021
4. Lamberg JJ, Cherian VT. Neuraxial anesthesia in CADASIL syndrome. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013;25(2):216. DOI: 10.1097/ANA.0b013e3182836086
5. Hsiao CT, Chen YC, Liu YT, Soong BW, Lee YC. Acute simultaneous multiple lacunar infarcts as the initial presentation of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J Chinese Med Assoc* 2015;78(7):424–426. DOI: 10.1016/j.jcma.2015.01.007
6. Bermúdez-Triano M, Guerrero-Domínguez R, Martínez-Saniger A, Jiménez I. Consideraciones para anestesia general en la enfermedad de CADASIL. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2019;66(4):226–229
7. Dorbad MA, Creech TB, Jain S, Baumann M, Li L. Epidural management for obstetric patient with Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) undergoing emergent cesarean section. *J Clin Anesth* 2018;45:88–89 DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.10.024
8. Kaneko H, Kato R, Okutomi T, Okamoto H. [A Case of Preeclampsia Diagnosed with CADASIL after Emergency Cesarean Section]. *Masui* 2016;65(10):1043–1047
9. Lamberg JJ, Cherian VT. Neuraxial anesthesia in CADASIL syndrome. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013;25(2):216. DOI: 10.1097/ANA.0b013e3182836086.

Allgemeine Quellen

1. <https://omim.org/entry/125310>
2. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=136
3. Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. *Eur J Neurol* 1998;5:219–33
4. Mizuta I, Watanabe-Hosomi S, Koizumi T, Mukai M, Hamano A, Tomii Y, Kondo M, et al. New diagnostic criteria for cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy in Japan *J Neurol Sci* 2017;381:62–67
5. Di Donato I, Bianchi S, De Stefano N, Dichgans M, Dotti MT, Duering M, et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects. *BMC Medicine* 2017;15:41
6. Hack R, Rutten J, Lesnik Oberstein SAJ. CADASIL. 2000 Mar 15 [Updated 2019 Mar 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *Gene Reviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 1993–2019
7. Drazyk AM, Tan RYY, Tay J, Traylor M, Das T, Markus HS. Encephalopathy in a large cohort of British Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy patients. *Stroke* 2019; 50: 283-90. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023661
8. Liem MK, Lesnik Oberstein SA, Haan J, van der Neut IL, van den Boom R, Ferrari MD, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: progression of MR abnormalities in prospective 7-year follow-up study. *Radiology* 2008;249(3):964–71. DOI: 10.1148/radiol.2492080357
9. Liem MK, van der Grond J, Haan J, van den Boom R, Ferrari MD, Knaap YM, et al. Lacunar infarcts are the main correlate with cognitive dysfunction in CADASIL. *Stroke* 2007;38(3):923–928. DOI: 10.1161/01.STR.0000257968.24015.bf

10. Viswanathan A, Guichard JP, Gschwendtner A, Buffon F, Cumurciuc R, Boutron C, et al. Blood pressure and haemoglobin A1c are associated with microhaemorrhage in CADASIL: a two-centre cohort study. *Brain* 2006;129(Pt 9):2375–2383. DOI: 10.1093/brain/awl177
11. Cumurciuc R, Henry P, Gobron C, Vicaud E, Bousser MG, Chabriat H, et al. Electrocardiogram in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy patients without any clinical evidence of coronary artery disease: a case-control study. *Stroke* 2006;37(4):1100–1102. DOI: 10.1161/01.STR.0000209242.68844.20
12. Kusaba T, Hatta T, Kimura T, Sonomura K, Tanda S, Kishimoto N, et al. Renal involvement in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Clin Nephrol.* 2007;67(3):182–187
13. Singhal S, Markus HS. Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in non-demented patients with CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy). *J Neurol* 2005;252(2):163–167. DOI: 10.1007/s00415-005-0624-3
14. Peters N, Herzog J, Opherk C, Dichgans M. A two-year clinical follow-up study in 80 CADASIL subjects: progression patterns and implications for clinical trials. *Stroke* 2004;35(7):1603–1608. DOI: 10.1161/01.STR.0000131546.71733.f1
15. Rufa A, Guideri F, Acampa M, Cevenini G, Bianchi S, De Stefano N, et al. Cardiac autonomic nervous system and risk of arrhythmias in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Stroke* 2007;38(2):276–278. DOI: 10.1161/01.STR.0000254530.38417.07
16. Dichgans M, Markus HS, Salloway S, Verkkoniemi A, Moline M, Wang Q, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol* 2008;7:310–318. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70046-2.

Letzte Änderung: **Juni 2019**

Diese Handlungsempfehlung wurde erstellt von:

Autor/en

Carlos Errando, Anästhesiologe, Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spanien.
errando013@gmail.com

Erklärung zu Interessenkonflikten: Der/die Autor/en erklärt hiermit, keine finanziellen oder anderweitige Interessenkonflikte zu haben. Die Handlungsempfehlung wurde nicht gesponsort.

Reviews erfolgten durch:

Reviewer 1

Francis Veyckemans, Anästhesiologe, University-Hospital St. Luc Bruxelles, Brüssel, Belgien
francis.veyckemans@uclouvain.be

Reviewer 2

Charles André, Neurologe, School of Medicine, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasilien
dr.charles.andre@gmail.com

Erklärung zu Interessenkonflikten: Die Reviewer erklären hiermit, keine finanziellen oder anderweitige Interessenkonflikte zu haben. Die Handlungsempfehlung wurde nicht gesponsort.
