

Van der Knaap lökoensefalopatisi: BT, MRG, MR spektroskopisi ve difüzyon MRG bulguları

Fazıl Gelal, Melda Apaydın, Cem Çallı, Gülnur Erdem, Makbule Varer, Engin Uluç

AMAÇ

Nadir bir lökoensefalopati olan Van der Knaap hastalığında bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ve difüzyon MRG bulgularını ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

10 ay, 14 ay, 2.5 yaş, 4.5 yaş ve 19 yaşında 5 olguda klinik öykü, nörolojik bulgular, biyokimyasal veriler, BT, MRG, MRS ve difüzyon MRG bulguları değerlendirildi.

BULGULAR

MRG'de tüm olgularda supratentoryal beyaz cevherde hacim artışı, diffüz patolojik sinyal, anterior temporal yerleşimli kistler izlenirken gri cevher ve bazal nükleuslarda tutulum yoktu. Beyin sapı ve serebellumda tutulum daha hafifti. Patolojiyi ortaya koymada MRG, BT'ye üstündü. MRS'de hafif nöron hasarını gösteren bulgular elde edildi. Difüzyon MRG'de artmış difüzyon hızı saptandı. Tüm olgularda makrosefali mevcuttu. MRG bulgularının şiddetine rağmen nörolojik bozulma sınırlıydı.

SONUÇ

Van der Knaap lökoensefalopatisi diffüz beyaz cevher tutulumu ve bilateral kistik oluşumlara rağmen ılımlı ve yavaş ilerleyici nörolojik semptomlarla seyreden bir hastalıktır. Infantil başlangıçlı megalensefali ile karakterize hastalıkta metabolik defekt saptanmamaktadır. Tanı klinik ve MRG bulguları ile konur.

Van der Knaap ve ark. tarafından 1995 yılında infantil başlangıçlı megalensefali ve serebral lökoensefalopati ile karakterize yeni bir hastalık tanımlanmıştır (1). Bu olgularda megalensefali ve şiddetli beyaz cevher tutulumuna rağmen başlangıç nörolojik muayene bulguları normal ya da normale yakın bulunmuştur. İzleyen yıllarda hastalarda mental fonksiyonlar büyük ölçüde korunurken yavaş ilerleyici ataksi ve spastisite gelişmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları hemisferik beyaz cevherde hacim artışı, diffüz patolojik sinyal ve frontoparyetal/anterior temporal subkortikal kistler olan olgularda metabolik defekt saptanmamıştır. Bugüne kadar bu yeni hastalığın klinik ve görüntüleme kriterlerine uyan 69 olgu yayınlanmıştır (2-7).

Çalışmamızda 5 yeni olguda BT, MRG ve MR spektroskopisi (MRS) bulguları yanısıra difüzyon MRG verileri sunulmaktadır.

Gereç ve yöntem

İnfantil başlangıçlı makrosefali, MRG'de diffüz beyaz cevher tutulumu ve anterior temporal subkortikal kistleri olan 5 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgu 1 10 aylık erkek, olgu 2 14 aylık kız, olgu 3 2.5 yaşında erkek, olgu 4 4.5 yaşında kız ve olgu 5 19 yaşında kızdı. Klinik öykü, nörolojik muayene bulguları ve kan, idrar, BOS'ta yapılan biyokimyasal inceleme sonuçları (rutin kan testleri, 24 saatlik idrarda metabolik taramalar, BOS ve kanda mitokondrial hastalıkların taraması, BOS'ta hücre, protein, glukoz) kaydedildi. İlk 4 olguda BT, tüm olgularda MRG, 3 ve 4 no'lu olgularda MRS ve difüzyon MRG incelemeleri yapıldı. 1H-MRS çalışmasında standart kafa koili ve chemical-shift multivoksel yöntemi (TR=2000, TE= 40 ms) kullanıldı. Difüzyon MRG çalışmasında difüzyon gradyenti b=0, 500 ve 1000 s/mm² olarak uygulandı ve ADC (apparent diffusion coefficient) haritası görüntüleri hesaplandı.

Bulgular

Klinik öykü ve nörolojik muayene bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir. Kan, idrar ve BOS biyokimyasal incelemelerinde hiçbir olguda patoloji saptanmadı.

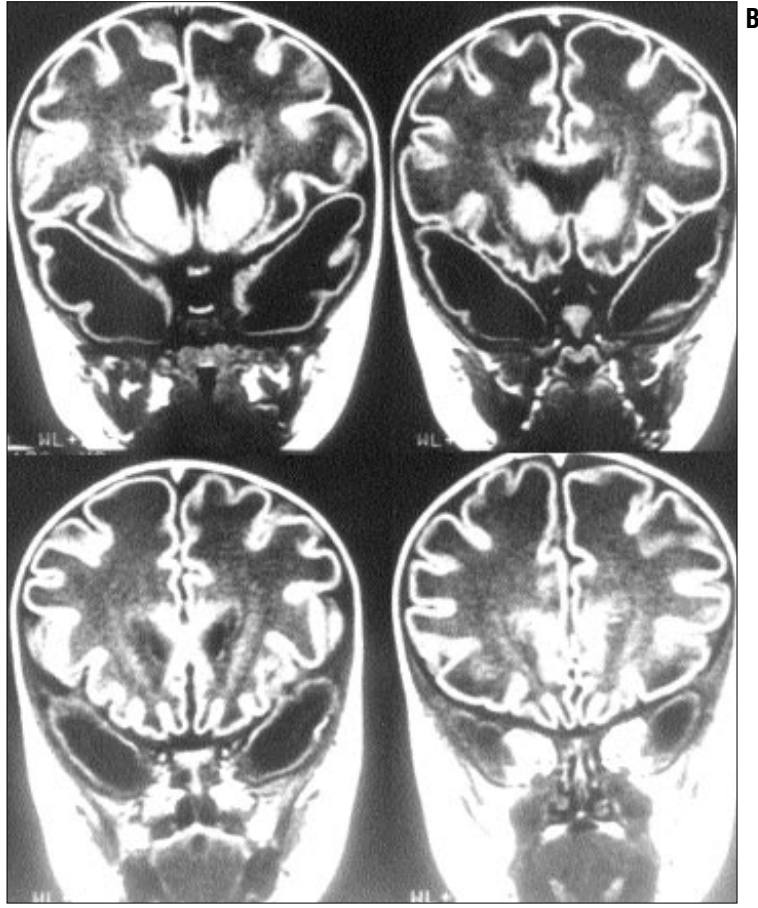
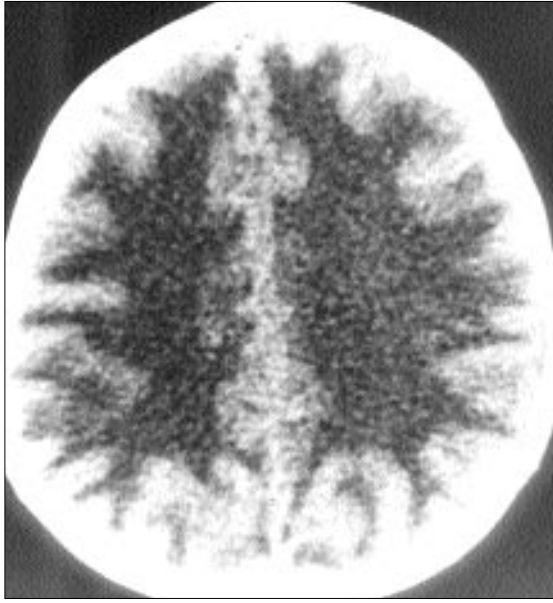
İlk 4 olguda BT yapıldı. Bu olguların hepsinde oksipitali kısmen koruyan beyaz cevher hipodansitesi izlendi (Resim 1A). Eksternal kapsül tutulmuştu. Temporal lobların anteriorunda kistik görünüm dikkati

F. Gelal (E), M. Apaydın, G. Erdem, M. Varer, E. Uluç
İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İzmir

C. Çallı
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı,
İzmir

I. Ulusal Manyetik Rezonans Kongresi'nde (14-16 Aralık, İzmir) poster olarak sunulmuştur.

Gelişi: 10.03.2001 / Kabulü: 05.07.2001



Resim 1. A. Van der Knaap lökoensefalopatisinde BT görünümü. 10 aylık erkek bebekte diffüz beyaz cevher tutulumu izleniyor. **B.** Aynı olguda SE IR koronal kesitler. Beyaz cevherde diffüz T1 hipointensitesi ve anterior temporal kistler. Beyaz cevherdeki hacim artışına bağlı giruslardaki genişleme dikkat çekicidir.

çekti.

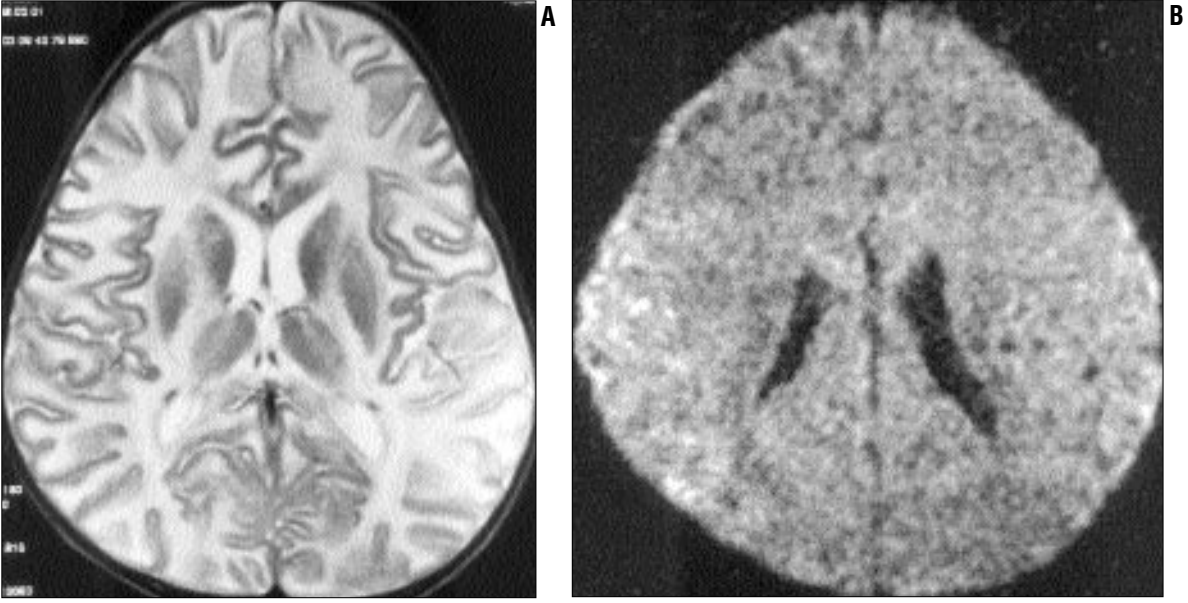
MRG'de tüm olgularda supratentorial beyaz cevherde hacim artışı, difüz T2 hiperintensite ve T1 hipointensite mevcuttu. Patolojik sinyal subkortikal U-liflerini de içine alıyordu. Okcipital periventriküler ve paryetookspital subkortikal beyaz cevher kısmen korunmuştu. Korteks ve santral gri cevher yapıları normaldi. Tüm olgularda her iki temporal lobun anterioruna lokalize kistler izlendi; kistlerin boyutları 12 mm ile 30 mm arasında değişiyordu. 3 olguda kavum septum pellusidi vardı. Bütün olgularda eksternal kapsül, 4 olguda internal kapsül arka bacağı tutulmuştu. İnternal kapsül ön bacağı normaldi. Bir olguda serebral pedinkülde, bir olguda serebral pedinkül ve ponsta kortikospinal traktusa lokalize patolojik sinyal vardı. Serebellar beyaz cevher tüm olgularda patolojik sinyal içeriyordu. Beyin sapı ve serebellar beyaz cevherdeki T2 sinyal artışı hemisferik beyaz cevhere göre daha hafifti (Resim 1B, 2A, 3A, 3B).

3 ve 4 no'lu olgularda difüzyon MRG incelemesi yapıldı. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde (DAG); 3. olguda gri-beyaz cevher ayrımı kaybolmuş olup homojen sinyal alınıyordu (Resim 2B). 4. olguda ise patolojik beyaz cevher gri cevherden daha hi-

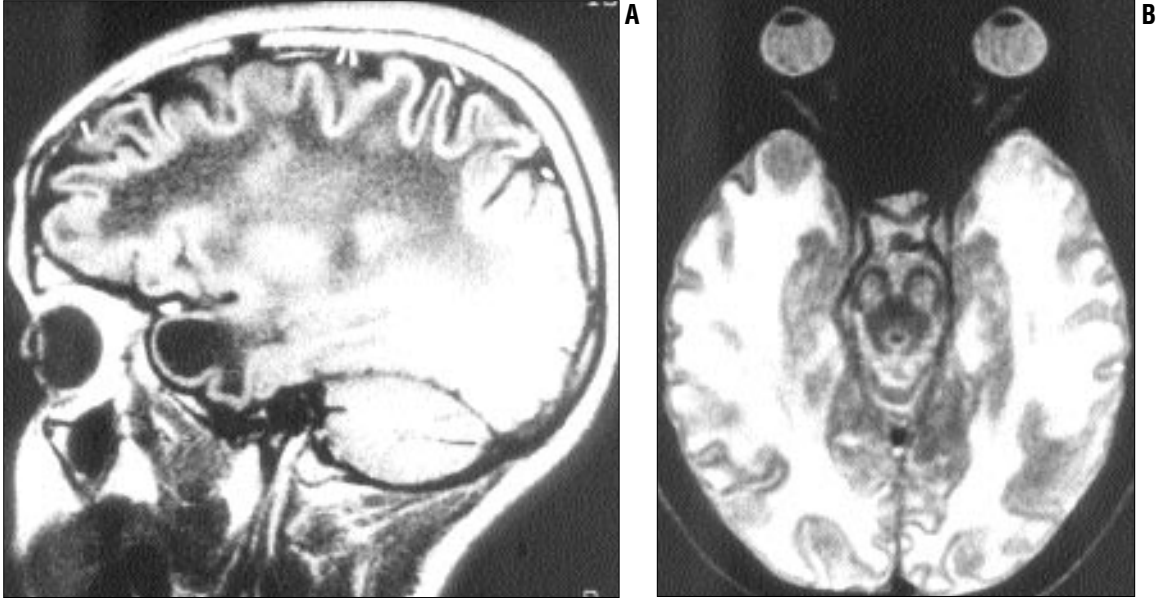
pointens olarak ayrılıyordu (Resim 4B). Her iki olguda ADC değerleri normale göre artmıştı; artmış difüzyon hızı ADC haritası görüntülerinde hiperintensite olarak görülüyordu (Resim 4A). Difüzyon hızındaki bu artış özellikle temporal kistlerde daha

Tablo 1. Olguların yaş ve cinsiyet dağılımları, klinik öykü ve nörolojik muayene bulguları

| Olgu | Yaş | Cinsiyet | Klinik öykü | Nörolojik muayene | Makrosefali | Akraba evliliği |
|------|---------|----------|---|---|-------------|-----------------|
| 1 | 6 ay | Erkek | 6 aylıktan makrosefali ile başvurdu | 6. ay ve 10. ayda muayene normal | + | - |
| 2 | 14 ay | Kız | 4 aylıktan itibaren progresif baş büyümesi. Motor-mental gelişimi normal | Normal | + | + |
| 3 | 2.5 yaş | Erkek | 8. ayda makrosefali ve konvülsiyon ile başvurdu | Konuşmada gecikme, yürüyememe, hafif ataksi | + | + |
| 4 | 4.5 yaş | Kız | 4 yaşında dengesizlik, yürümede zorluk, konuşmada gecikme ile başvurdu | Yürümesi ataksik ve spastik. Alt ekstremitelerde derin tendon refleksleri canlı. Sağda Aşil klonusu +. Konuşması tutuk. | + | + |
| 5 | 19 yaş | Kız | İnfantil başlangıçlı makrosefali, konvülsiyonlar, motor-mental fonksiyonlarda progresif bozulma | 4 yanlı piramidal ve serebellar sendrom. Bilateral Babinski +. Mental retardasyon | + | - |



Resim 2. 2.5 yaşında erkek. **A.** SE T2A aksiyel kesitte hemisferik beyaz cevherde hacim artışı ve diffüz hiperintensite izleniyor. İnternal kapsülün de tutulduğu, korteks ve bazal ganglionların korunduğu görülmektedir. **B.** Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (b=1000). Gri-beyaz cevher ayrımı kaybolmuştur.



Resim 3. 19 yaşında kız. **A.** SE T1A sagittal kesitte paryetookspital subkortikal beyaz cevherin kısmen korunduğu görülüyor. Temporal lob anteriorunda subkortikal kist mevcut. **B.** SE T2A aksiyel kesit. Beyaz cevherde diffüz hiperintensite, sağ temporal kist ve serebral pedinkül tutuluşu.

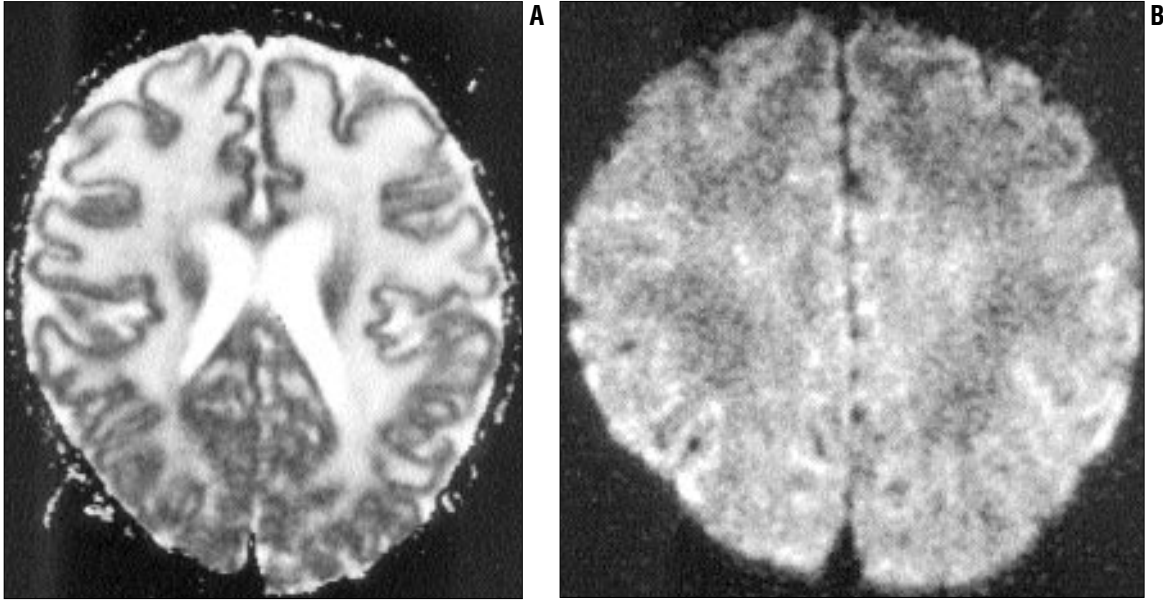
belirgindi. 4. olguda ADC değerleri diğerine göre daha yüksek bulundu (Tablo 2).

MRS verileri Tablo 3'te gösterilmiştir. Van der Knaap ve ark.'nın (1) çalışmasında belirtilen normal değerler referans alındığında olgularımızın ikisinde de NAA/Cr oranı düşük bulunmuştur. Ch/Cr oranı bir olguda yüksek iken diğer olguda normal sınırlardadır.

Tablo 2. İki olgudaki ADC değerleri ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$)

| | <i>Olgu 3 (2.5 y)</i> | <i>Olgu 4 (4.5 y)</i> |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Temporal kistler | 2.39 (0.13) | 3.11 (0.20) |
| Frontal beyaz cevher | 1.80 (0.06) | 2.23 (0.06) |
| Sentrum semiovale | 1.95 (0.05) | 2.21 (0.05) |
| Serebellar beyaz cevher | 1.25 (0.06) | 1.35 (0.06) |

Parantez içinde standart sapmalar verilmiştir. Aynı yaş grubunda hemisferik beyaz cevherden yapılan 30 ölçümün ortalama ADC değeri 0.94 (0.07) bulundu.



Resim 4. A. 4.5 yaşında kız olguda ADC haritası. Yüksek sinyalli alanlar hızlı difüzyonu temsil etmektedir. **B.** Difüzyon ağırlıklı görüntüleme. Beyaz cevher, gri cevhere göre düşük sinyalli izleniyor.

Tartışma

Van der Knaap lökoensefalopatisi klinik ve MRG bulgularına dayanılarak tanımlanır. Ayırt edici özelliği şiddetli beyaz cevher tutulumuna rağmen fonksiyonel bozulmanın çok yavaş ilerleyici olmasıdır. Anne-babada kan bağı sıklığı ve aynı ailede birden fazla hasta çocuk görülmesi nedeniyle otozomal resesif kalıtım düşünülmektedir (1). Üç olgumuzda anne-babada kan bağı saptanmıştır.

Bütün olgularımızda MRG lezyonlarının şiddetine rağmen fonksiyonel bozulmanın sınırlı olması van der Knaap lökoensefalopatisi tanısını desteklemektedir. Olgularımızda izlenen MRG bulguları (supratentoryal beyaz cevherde hacim artışı ve patolojik sinyal, santral beyaz cevher yapılarının kısmen korunması, gri cevher ve bazal nükleuslarda tutulum olmaması, tipik yerleşimli kistler) literatür ile uyumludur. Van der Knaap ve ark.'nın 8 olguluk serisinde beyin sapı tutulumu %37.5 iken bizim 5 olguluk serimizde %40 idi; serebellar beyaz cevher tutulumu 8 olgunun 7'sinde varken bizim olgularımızın tümünde görüldü. Lezyonların yaygınlığını göstermede MRG, BT'ye göre daha duyarlıydı. Özellikle kistleri, beyin sapı ve serebellar lezyonları göstermede BT yetersizdi.

Hastaların MRG bulguları ile klinik durumu arasında iyi bir korelasyon yoktur (2). 2.5 ve 19 yaşındaki olgularımızın MRG lezyonlarının dağılımı ve şiddeti birbirine yakın iken klinik durumları çok farklıdır. 19 yaşındaki olgu dört yanlı piramidal ve serebellar semptomlar ile mental retardasyon gösterirken benzer MRG bulguları olan 2.5 yaşındaki olguda ise ılımlı motor ve mental gerilik izlenmiştir. 19 yaşındaki olguda, tanımlanan hastalığın ağır bir varyantı (3) olduğu düşünülmüştür.

Megalensefali ve beyaz cevherde hacim artışı ile karakterize bazı hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Canavan hastalığında görülen talamus ve globus pallidus tutulumu (8), NAA artışı, aspartoasilaz eksikliği olgularımızda yoktu. Aleksander hastalığında izlenen tipik bulgular (periventriküler kontrast tutulumu, kaudat nükleus ve talamus tutulumu, hidrosefali) (9) olgularımızda görülmedi. Konjenital müsküler distrofinin bir varyantı, L-2-hidroksiglutarik asidüri, lezyon dağılımı ve biyokimyasal testlerle ekarte edildi. Son zamanlarda tanımlanan bir hastalık olan "kaybolan beyaz cevher hastalığı" (vanishing white matter disease), MR görünümü nedeniyle ayırıcı tanıya dahil edilmelidir (10). Bu hastalıkta diffüz tutulan beyaz cevhe-

rin bir bölümü likefiye olur ve BOS sinyal özelliği kazanır. Beyaz cevherde belirgin hacim artışı olmaması, klinik öykü ve tipik MRS bulguları (hemen hemen tüm metabolitlerin kaybolması) ile Van der Knaap lökoensefalopatisinden ayırım mümkündür.

Difüzyon MRG görüntülemenin metabolik hastalıkların incelenmesinde yararlı olabileceği bildirilmiştir (11,12). Özellikle ADC haritası, T2 ağırlıklı görüntülerde homojen sinyalli olan parankim içindeki farklı difüzyon karakteri gösteren alanları ortaya çıkarır. Böylece tanı güçlenir, hastalığın ilerlemesi ya da tedaviye yanıt takip edilebilir. Olgularımızın ADC haritası görüntülerinde diffüz beyaz cevher hiperintensitesi (artmış difüzyon hızı) izlendi (Resim 4A). ADC artışı, konvansiyonel sekanslarda BOS'a yakın sinyal intensitesi gösteren temporal kistlerde daha belirgindi. Serebellar beyaz cevherde ise ADC artışı da-

Tablo 3. İki olgumuzda ve kontrol olgusunda MRS verileri

| | Yaş | NAA/Cr | Ch/Cr |
|---------|-----|----------|----------|
| Olgu 3 | 2.5 | 0.53 | 1.44 |
| Olgu 4 | 4.5 | 0.95 | 0.73 |
| Kontrol | 3 | 1.74±0.4 | 0.73±0.5 |

NAA= N-asetilaspartat, Cr=kreatin, Ch= kolin

ha sınırlı idi. Ölçüm yapılan tüm alanlarda ADC değerleri aynı yaş grubundaki kontrol ölçümlerine göre anlamlı yüksek bulundu. (q2 testinde $p < 0.5$)

2 yaşın üzerinde normal DAG'de myelinize olmuş beyaz cevher korteksten daha hipointenstir; görüntü kontrastını oluşturmada T2 etkisi difüzyon etkisine göre dominanttır (13). 4.5 yaşındaki olgumuzun DAG'de de beyaz cevher kortekse göre hipointenstir; ancak bu olguda hipointensitenin nedeni artmış difüzyon hızı ve difüzyon etkisinin T2'den dominant olmasıdır. 2.5 yaşındaki olgunun DAG'de gri-beyaz cevher ayrımının kaybolmasının nedeni ise artmış difüzyona bağlı hipointensitenin T2 hiperintensite ile nötralize edilmesidir. İki olgumuzda patolojik beyaz cevher ADC değerleri birbirinden farklıdır; ancak bu iki olgunun klinik bulguları arasında belirgin fark yoktur. Olgularımızda ADC değerleri ile klinik durum arasında korelasyon kurulamamıştır; ancak bu savın daha geniş bir hasta grubunda test edilmesi gerekir.

NAA/Cr oranının erken yaşlarda normal sınırlarda olduğu, yaş ilerledikçe giderek azaldığı bildirilmiştir (1). Bu bulgu, başlangıçta belirgin nöronal kayıp yokken ilerleyen yaşlarda sekonder serebral hasar geliştiğini ortaya koymaktadır. Her iki olgumuzda NAA/Cr oranının düşük bulunması bir miktar nöronal hasar geliştiğini göstermiştir.

Olguların çoğunda anne-babada ak-raba evliliği olması, etnik gruplarla yapılan çalışmalar otozomal resesif kalıtımı düşündürmektedir. Genetik çalışmalarda bu hastalığa neden olan genin 22q kromozomu üzerinde yer aldığı bulunmuştur (14). Bir başka çalışmada ise hastalığa 22q kromozomu

üzerinde MLC1 adı verilen ve membran proteinlerini kodlayan bir genin mutasyonlarının yol açtığı bildirilmiştir (15).

Hastalığın temelinde yatan patoloji kesin olarak bilinmemektedir. Öne sürülen olasılıklar arasında myelin lamellerinin arasında vakuol oluşumu, demyelinizasyon/dismyelinizasyon ve ekstraselüler mesafenin artmasıdır (1,16). Anormal MRG görünümüne rağmen beyaz cevher fonksiyonlarının büyük ölçüde korunması, MRS verilerine göre başlangıçta belirgin myelin yıkımı ya da nöronal hasar saptanmaması demyelinizasyon/dismyelinizasyon aleyhinedir. Şimdiye kadar yalnızca bir olguda histopatolojik inceleme yapılmıştır. Bu olguda beyaz cevhere süngersi görünüm veren çok sayıda vakuol saptanmış, vakuollerin özellikle myelin membranının dış kısmına yerleştiği bildirilmiştir (17). Ancak myelin vakuolizasyonu ile seyre-

den hastalıklarda difüzyon hızında belirgin azalma olduğu saptanmışken (18) olgularımızda difüzyon hızı artmıştır. Olgularımızın difüzyon MRG bulguları biyopsi yapılan hastadaki histopatolojik verilerle çelişmektedir. Difüzyon MRG bulgularına göre, hastalığın temelinde myelin vakuolizasyonu yanısıra difüzyon hızını artıracak bir etken, örneğin ekstraselüler mesafede genişleme olduğu düşünülebilir.

Sonuç olarak, van der Knaap lökoensefalopatisi diffüz beyaz cevher tutulumu ile bilateral kistik oluşumlara rağmen ılımlı ve yavaş ilerleyici nörolojik semptomlarla seyreden bir hastalıktır. Hastalığın görüntüleme bulgularını ortaya koymada MRG, BT'ye göre daha duyarlıdır. Difüzyon MRG klinik tanıya katkı sağlamamakla birlikte morfolojik görünümün açıklanmasında, hastalığın ve tedaviye yanıtın takip edilmesinde yararlı olabilir.

VAN DER KNAAP LEUKOENCEPHALOPATHY: CT, MRI, MR SPECTROSCOPY AND DIFFUSION WEIGHTED MRI FINDINGS

PURPOSE: We aimed to determine the CT, MRI, MR spectroscopy and diffusion weighted MRI findings in Van der Knaap disease, which is a rare leukoencephalopathy.

MATERIALS AND METHODS: Clinical history, neurological findings, results of the biochemical studies, CT, MRI, MRS and diffusion weighted MRI findings were evaluated in 5 patients aged 10 months, 14 months, 2.5 years, 4.5 years and 19 years.

RESULTS: In the MRI, all patients showed swelling of the cerebral hemispheric white matter, diffuse abnormality in signal intensity and cysts in both anterior temporal lobes, whereas gray matter and basal nuclei were normal. Brain stem and cerebellar involvement were mild. MRI was superior to CT in depicting the pathology. MR spectra showed findings of mild neuronal loss. There was an increase of diffusion in diffusion weighted MRI. All patients were macrocephalic. Neurological deterioration was limited when compared with the severity of the MRI findings.

CONCLUSION: Van der Knaap leukoencephalopathy is a disease with mild and slowly progressing neurological symptoms despite diffuse white matter involvement and bilateral cysts. It is characterized by infantile onset megalencephaly and screening for inborn errors of metabolism is negative. Diagnosis is established by clinical and MRI findings.

TURK J DIAGN INTERVENT RADIOL 2001; 7:446-451

Kaynaklar

1. Van der Knaap MS, Barth PG, Stroink H, et al. Leukoencephalopathy with swelling and a discrepantly mild clinical course in eight children. *Ann Neurol* 1995; 37:324-334.
2. Topçu M, Saateci I, Topçuoğlu MA, et al. Megalencephaly and leukodystrophy with mild clinical course: a report on 12 new cases. *Brain Dev* 1998; 20:142-153.
3. Mejaski-Bosnjak V, Besenski N, Brockmann K, et al. Cystic leukoencephalopathy in a megalencephalic child: clinical and magnetic resonance imaging/ magnetic resonance spectroscopy findings. *Pediatr Neurol* 1997; 16:347-350.
4. Goutieres F, Bouloche J, Bourgeois M, Aicardi J. Leukoencephalopathy, megalencephaly, and mild clinical course. A recently individualized familial leukodystrophy. Report on five new cases. *J Child Neurol* 1996; 11:439-444.
5. Yakıncı C, Soylu H, Kutlu NO, Şener RN. Leukoencephalopathy with a mild clinical course: a case report. *Comput Med Imaging Graph* 1999; 23:169-172.
6. Thelle T, Balslev T, Christensen T. Van der Knaap's vacuolating leukoencephalopathy: two additional cases. *Europ J Paediatr Neurol* 1999; 3:83-86.

7. Şener RN. Van der Knaap syndrome: MR imaging findings including FLAIR, diffusion imaging, and proton MR spectroscopy. *Eur Radiol* 2000; 10:1452-1455.
8. Brismar J, Brismar G, Gascon G, Ozand P. Canavan disease: CT and MR imaging of the brain. *AJNR* 1990; 11:805-810.
9. Pridmore CL, Baraitser M, Harding B, et al. Alexander's disease: clues to diagnosis. *J Child Neurol* 1993; 8:134-144.
10. Van der Knaap MS, Barth PG, Gabreels FJ, et al. A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology* 1997; 48:845-55.
11. Zimmermann RA, Bilaniuk LT, Hunter JV (1998) Diffusion images in metabolic diseases. *ASNR, Philadelphia*, May 17-21, p 56.
12. Gelal F, Grant PE, Fischbein NJ, et al. The role of isotropic diffusion MRI in children under 2 years of age. *Eur Radiol* 2001; 11:1006-1014.
13. Gelal F, Grant PE, Fischbein NJ, et al. (1998) Isotropic diffusion MRI of the normal pediatric brain. *RSNA, Chicago*, November 29-December 4, p 287.
14. Topçu M, Gartioux C, Ribierre F, et al. Vacuolating megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts, mapped to chromosome 22qtel. *Am J Hum Genet* 2000; 66:733-739.
15. Leegwater PA, Yuan BQ, van der Steen J, et al. Mutations of MLC1 (KIAA0027), encoding a putative membrane protein, cause megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Am J Hum Genet* 2001; 68:831-838.
16. Harbord MG, Harden A, Harding B, et al. Megalencephaly with dysmyelination, spasticity, ataxia, seizures and distinctive neurophysiological findings in two siblings. *Neuropediatrics* 1990; 21:164-168.
17. Van der Knaap MS, Barth PG, Vrensen GF, Valk J. Histopathology of an infantile-onset spongiform leukoencephalopathy with a discrepantly mild clinical course. *Acta Neuropathol (Berl)* 1996; 92:206-212.
18. Valk J, Van der Knaap MS. Patterns of myelin breakdown. In: Gourtsoyannis N, ed. *Syllabus, Categorical course ECR* 2001, Springer, 2001; S3-S14.