

CADASIL, een erfelijk neuropsychiatrisch ziektebeeld

O.M. OVERBEEK, R.C. VAN DER MAST, S.A.J. LESNIK OBERSTEIN,
J. HAAN

SAMENVATTING CADASIL (cerebrale autosomaal dominante arteriopathie met subcorticale infarcten en leuko-encefalopathie) is een erfelijke aandoening met neurologische en psychiatrische symptomen. CADASIL is bij psychiaters relatief onbekend. Om de bekendheid van psychiaters met deze vrij zeldzame ziekte te vergroten, wordt hier een overzicht gegeven van de klinische symptomen, diagnostiek en behandeling. Ook wordt aan de hand van een literatuuronderzoek nagegaan met welke psychiatrische symptomen een patiënt met CADASIL zich kan presenteren en hoe het ziektebeloop is.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)3, 167-173]

TREFWOORDEN CADASIL, cerebrovasculair accident, migraine, psychiatrie

‘CADASIL’ staat voor cerebrale autosomaal dominante arteriopathie met subcorticale infarcten en leuko-encefalopathie. Het is een erfelijke systemische microangiopathie, gekenmerkt door TIA’s (transient ischemic attacks), herseninfarcten, migraine met aura, en psychiatrische symptomen. In een later stadium van de ziekte treedt bij de meeste patiënten dementie op en kunnen epileptische aanvallen voorkomen. Niet zelden zijn de eerste of meest op de voorgrond staande klachten van een patiënt met CADASIL van psychiatrische aard en zal hij, al vóór het stellen van de definitieve diagnose, een psychiater consulteren.

Aan de hand van een patiënt worden de klinische symptomen, diagnostiek en (symptomatische) behandeling van CADASIL beschreven. Bij deze patiënt was de diagnose lang onduidelijk en stonden psychiatrische verschijnselen op de voorgrond. Vervolgens wordt op basis van systematisch literatuuronderzoek besproken welke psychiatrische verschijnselen tijdens de verschillende stadia van CADASIL op kunnen treden.

GEVALSBESCHRIJVING

Een 55-jarige man wordt opgenomen met een IBS (inbewaringstelling), omdat hij in de war is en op de snelweg het verkeer probeert te regelen. Hij blijkt sinds 2 weken toenemend ontremd te zijn, veel geld uit te geven, agressief te zijn en zichzelf te verwaarlozen. Bij opname is hij geagiteerd. Zijn bewustzijn is helder; oriëntatie en geheugen zijn door gebrek aan medewerking niet goed te beoordelen. Hij is verhoogd associatief, ontremd en vertoont decorumverlies. Zijn denken verloopt incoherent en wordt inhoudelijk gekleurd door seksuele thema’s, grootheidsgedachten en allerlei magische ideeën. De stemming is wisselend normaal, eufoor, en dysfoor. Hij uit suïcidale gedachten. Bij opname gebruikt hij haloperidol (2 dd 2 mg), lorazepam zo nodig, acenocoumarol, enalapril (1 dd 20 mg), pyridoxine (1 dd 100 mg), en foliumzuur (1 dd 5 mg). De diagnose manische episode wordt gesteld.

De voorgeschiedenis vermeldt meerdere

TIA's sinds zijn 39ste jaar en een herseninfarct in de rechterhemisfeer op 44-jarige leeftijd. Deze werden toegeschreven aan arteriële hypertensie en een geringe hyperhomocysteinemie. Daarnaast vermeldt de anamnese sinds enkele jaren langzaam progressief initiatiefverlies, emotionele afvlakking en toenemende vergeetachtigheid. Een MRI van vlak na het herseninfarct liet uitgebreide wittestofafwijkingen zien, met opvallende betrok-

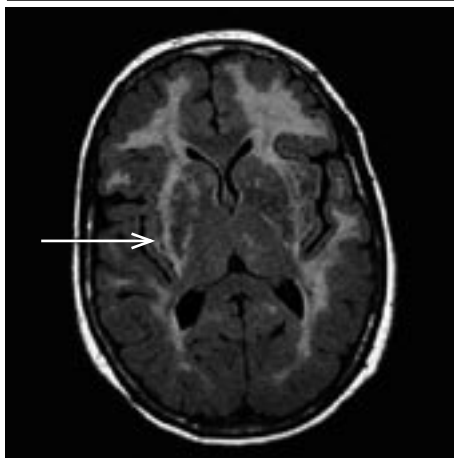
kenheid van de anterieure temporaalpolen, frontaalkwabben en capsula externa (figuur 1).

Patiënt is gehuwd en heeft 3 zoons van 26, 22, en 17 jaar oud. Hij woont thuis, hoewel dat een toenemende belasting is voor zijn omgeving. Enige maanden voor opname kwam de patiënt in psychiatrische behandeling wegens een depressie die werd geduid als reactie op het doormaken van het CVA en de gezondheidsproblemen van zijn jongste zoon bij wie de waarschijnlijkheidsdiagnose multipale sclerose gesteld was. Hij kreeg om onbekende redenen echter geen antidepressiva, maar haloperidol voorgeschreven.

Een CT-scan van de hersenen bij opname laat geen nieuwe infarcten zien. Het ECG is normaal, evenals het laboratoriumonderzoek. Patiënt wordt aanvankelijk behandeld met verhoging van de haloperidol tot een dosering van 7,5 mg per dag, in combinatie met 5 mg akineton. Later worden hieraan promethazine 25 mg 's nachts en oxazepam 3 dd 50 mg toegevoegd. Patiënt houdt echter grootheidswanen en blijft ontremd en gedragsgestoord, reden waarom hij gesepareerd moet worden. Pas na het starten met valproïnezuur tot 2 dd 750 mg herstelt hij langzaam van de manie en kan hij, na een opname van een maand, uit het ziekenhuis ontslagen worden. Thuis blijkt hij uitgesproken apathisch. Enige maanden later maakt hij een periode door waarin hij achterdochtig is en paranoïde gedrag vertoont wat echter wel te corrigeren is en na enkele maanden zonder behandeling verdwijnt. Zijn cognitieve functies gaan verder achteruit en eind 2002 moet patiënt, op 57-jarige leeftijd, opgenomen worden in een verpleeghuis.

Begin 2003 vraagt zijn echtgenote een gesprek aan met de psychiater omdat bij een nicht van patiënt aan vaderszijde de diagnose CADASIL is gesteld. MRI-onderzoek wegens partiële epileptische aanvallen had bij haar een voor een gloom verdachte afwijking in de rechterfrontotemporaalkwab laten zien. Pathologisch-anatomisch onderzoek van een stereotactisch hersenbiopt toonde echter geen tumorweefsel, maar afwijkingen passend bij CADASIL. Wegens deze nieuwe informatie wordt nu de familieanamnese van de patiënt

FIGUUR 1 MRI-opnames van de patiënt met CADASIL, vlak na een herseninfarct

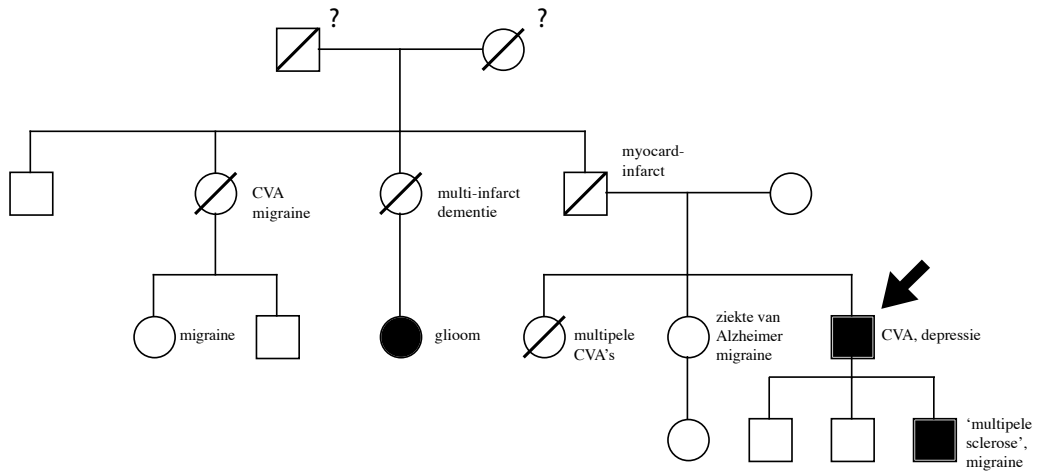


A Axiale FLAIR opname. De uitgebreide wittestofafwijkingen met opvallende betrokkenheid van de frontaalkwabben en capsula externa vallen op. Net tegen de hyperintense capsula externa (pijl) is een dunne hypo-intense lijn zichtbaar met de signaalintensiteit van liquor. Dit zijn zogenaamde subcorticale lacunaire laesies (SLL).



B Axiale FLAIR opname. Opvallende wittestofafwijkingen in beide temporaalkwabben (pijlen).

FIGUUR 2 Stamboom van de patiënt met CADASIL



De indexpatiënt is aangegeven met een zwarte pijl. Een schuine streep betekent dat de persoon overleden is. De patiënten bij wie de mutatie in het notch-3-gen is aangetoond, zijn zwart ingekleurd.

nauwkeuriger afgenomen (figuur 2). Het blijkt dat een van zijn zussen op 58-jarige leeftijd is overleden na meerdere herseninfarcten, terwijl een andere zus van 48 jaar de ziekte van Alzheimer zou hebben. Vader van patiënt is op jonge leeftijd overleden aan een myocardinfarct. Enkele familieleden aan vaderskant blijken gestorven te zijn aan herseninfarcten of werden op relatief jonge leeftijd dement. Meerdere familieleden hebben migraine met aura.

Er wordt besloten tot DNA-diagnostiek. Patiënt blijkt drager van een typische CADASIL-genmutatie, waarmee de diagnose ook bij hem zeker is. Ook zijn zoon met multipale sclerose laat zich testen, en blijkt drager van deze mutatie. Hierdoor komt de diagnose multipale sclerose in een ander daglicht te staan. De acenocoumarol die patiënt nam, wordt na stellen van de diagnose gestopt.

CADASIL

CADASIL komt wereldwijd voor, maar de prevalentie ervan is onbekend. Sinds de mogelijkheid van DNA-diagnostiek in Nederland is bij meer dan 45 Nederlandse families de diagnose op DNA-niveau bewezen, wat erop wijst dat CADASIL waarschijnlijk niet erg zeldzaam is.

Klinisch beeld

Het klinisch beeld van CADASIL kan erg variëren. De meest voorkomende neurologische en psychiatrische problemen, zoals beschreven in de wetenschappelijke literatuur (Dichgans e.a. 1998; Desmond e.a. 1999) zijn recidiverende TIA's, herseninfarcten met zeer diverse symptomatologie en een subcorticaal dementieel syndroom, vaak met 'frontale' kenmerken, zoals executieve functiestoornissen, ontremd gedrag of perseveratie (Filly e.a. 1999). Verder is er frequent sprake van migraine met aura (40%) en depressieve stoornissen (30%). Een overzicht van mogelijke neurologische symptomen bij CADASIL wordt gegeven in tabel 1.

Het eerste symptoom van CADASIL treedt gemiddeld rond de leeftijd van 35 jaar op, zij het met een grote spreiding. Meestal betreft het een herseninfarct of een TIA (40%), of migraine met aura (30%), maar ook stemmingsstoornissen, vooral depressie (10%), en cognitieve achteruitgang (10%) kunnen de eerste verschijnselen van de ziekte zijn. Het beloop is progressief en de gemiddelde leeftijd van overlijden ligt rond de 60 jaar. Voor overlijden heeft 70% van de patiënten een of meerdere TIA's en/of herseninfarcten gehad, vertoont minstens 60% cognitieve achteruitgang, en heeft

TABEL 1 Neurologische symptomen bij cadasil*

	In een vroeg stadium	In een later stadium
TIA/herseneninfarct	40%	70%
Migraine met aura	30%	32%
Dementie/verminderde cognitie	6% (cognitieve functiestoornis)	60% (45% dementie)
Epilepsie	4%	8%
Reversibel coma/encefalopathie**	8,5%	1%

* Gebaseerd op overzichtsaankelen van Dichgans e.a. 1998 en Desmond e.a. 1999, tenzij anders vermeld

** Schon e.a. 2003

30% een stemmingsstoornis doorgemaakt.

Het is belangrijk om bij een dergelijk klinisch beeld aan de mogelijkheid van CADASIL te denken. Een zorgvuldige familieanamnese die positief is voor TIA's, herseneninfarcten en/of dementie op jonge leeftijd, eventueel in combinatie met migraine, moet vervolgens een reden zijn voor verdere diagnostiek.

Diagnostiek

MRI-onderzoek Diffuse symmetrische witte-stofafwijkingen zijn kenmerkend voor de ziekte. Zij zijn vooral aanwezig in de anterieure temporale- en de frontaalkwabben en, in mindere mate, in de capsula externa (Van den Boom e.a. 2002). Deze witte-stofafwijkingen treden al vroeg op en komen al bij presymptomatische mutatie dragers voor. Op basis van de, vaak al op jonge leeftijd, uitgebreide witte-stofafwijkingen, wordt soms aanvankelijk de diagnose multiple sclerose gesteld. Lacunaire infarcten zijn vaak aanwezig in het centrum semi-ovale, de thalamus, de basale kernen en de pons (Chabriat e.a. 1998). Een vrij typische bevinding is het voorkomen van kleine afgeronde laesies met de signaalintensiteit van liquor (subcorticale lacunaire laesies, SLL) op de overgang tussen grijze en witte stof (figuur 1).

Pathologisch-anatomisch onderzoek CADASIL wordt pathologisch-anatomisch gekenmerkt door degeneratie en uiteindelijk verlies van glad spierweefsel in de vaatwand van kleine arteriolen (Ruchoux & Maurage 1997). Deze microangiopathie is behalve in de hersenen ook aangetoond in de huid, de retina, en het hart. Tot voor kort werd

aangenomen dat de vaataandoening alleen in de hersenen symptomatisch is, maar recent is aangetoond dat CADASIL ook een verhoogde kans geeft op myocardischemie (Lesnik Oberstein e.a. 2003).

Specifiek voor CADASIL, maar matig sensitief, is het aantonen van PAS-positief (periodic acid Schiff) materiaal dat bij elektronenmicroscopisch onderzoek uit granulaar osmiofiel materiaal (GOM) blijkt te bestaan en gelegen is tegen de basale membraan van de arteriële gladde spiercellen. De precieze aard van dit materiaal is niet bekend. Voor het stellen van de diagnose kan in een huidbiopt gezocht worden naar de kenmerkende afwijkingen van CADASIL. Een negatief biopt sluit de ziekte nooit uit en in de praktijk wordt dan ook meestal gekozen voor de zekerheid van DNA-diagnostiek.

DNA-diagnostiek De gouden standaard is het aantonen van een puntmutatie in het notch-3-gen op chromosoom 19. Het notch-3-gen bestaat uit 33 exonen. Er zijn tot nu toe mutaties beschreven in exonen 2 tot en met 23; verreweg de meeste mutaties worden gevonden in exon 4 (65%) (Joutel e.a. 1997). Sinds kort is de DNA-screning in Nederland gerobotiseerd, waardoor nu in maximaal 6 maanden exonen 2 tot en met 23 volledig onderzocht kunnen worden.

PSYCHIATRISCHE VERSCHIJNSELEN

De diagnose CADASIL werd bij de bovenbeschreven patiënt pas achttien jaar na het ontstaan van de eerste klachten gesteld. Een dergelijke vertraging bij het stellen van de diagnose is bij CADA-

SIL niet ongewoon. Dit is mede te wijten aan het feit dat CADASIL nog niet zo lang bekend is. Sinds 1977 worden in de literatuur families beschreven met een erfelijke vorm van vasculaire (multi-infarct) dementie, maar pas in 1993, na koppeling met een locus op chromosoom 19, krijgt de ziekte meer aandacht en wordt ook het acroniem CADASIL geïntroduceerd (Tournier-Lasserre e.a. 1993). Sinds 1999 bestaat in Nederland de mogelijkheid van DNA-diagnostiek.

Een mogelijke andere reden voor de late diagnose is dat de patiënt zich vooral met psychiatrische verschijnselen presenteerde en CADASIL – onterecht – vooral als neurologische ziekte bekend staat.

Om na te gaan wat er bekend is over psychiatrische verschijnselen bij CADASIL werd literatuuronderzoek uitgevoerd naar het voorkomen van psychiatrische symptomen en ziektebeelden in de verschillende stadia van CADASIL. De databestanden PubMed en Embase werden doorzocht op mogelijk relevante artikelen, gepubliceerd tussen 1993 (het jaar van de eerste vermelding van CADASIL) en januari 2004, met in de titel een combinatie van het acroniem CADASIL en een of meer psychiatrische symptomen of psychiatrische ziekten. De gebruikte zoektermen waren: ‘DSM’, ‘borderline’, ‘anxiety’, ‘unipolar’, ‘bipolar’, ‘delusion*’, ‘delirium’, ‘cognit*’, ‘dement*’, ‘schizophren*’, ‘personality’, ‘hallucinations’, ‘behavio(u)r*’, ‘adjustment disorder’, ‘ocd’, ‘compulsive’, ‘obsessive’, ‘apath*’, ‘psychosis’, ‘psychotic’, ‘mani*’, ‘paranoi*’, ‘depress*’, ‘(neuro)-

psychiatric*’, ‘neuropsychologic*’.

Dit leverde uiteindelijk 25 relevante artikelen op: 18 artikelen over CADASIL en dementie, waarvan in 1 ook het voorkomen van een psychose bij CADASIL wordt gerapporteerd (Filley e.a. 1999). Verder zijn er 3 (kleine) cohortonderzoeken over neuropsychologische symptomen (Harris & Filley 2001; Trojano e.a. 1998; Yousry e.a. 1999), 2 cohortonderzoeken over cognitieve symptomen (Dichgans e.a. 1999; Taillia e.a. 1998), 1 gevalsbeschrijving over CADASIL en schizofrenie (Lagas & Juvonen 2001), en 1 gevalsbeschrijving over bipolaire stoornis bij CADASIL (Kumar & Mahr 1997). In tabel 2 staan de diverse psychiatrische stoornissen zoals beschreven in de literatuur.

BEHANDELING

Er is geen behandeling voor de ischemische verschijnselen bij CADASIL. Veel patiënten krijgen antiaggregantia zoals acetylsalicylzuur, maar het effect hiervan is bij CADASIL nooit aangetoond. Anticoagulantia lijken zelfs gecontra-indiceerd, gezien het voorkomen van cerebrale microbloedingen op MRI-beelden bij CADASIL (Lesnik Oberstein e.a. 2001).

Sporadisch wordt een gunstig effect beschreven van acetazolamide op migraine met aura (Forteza e.a. 2001), maar daar is nog geen gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek naar gedaan. Het gebruik van triptanen als aanvalsbehandeling lijkt hier niet raadzaam wegens het vaso-

TABEL 2 Psychiatrische stoornissen bij CADASIL*

	In een vroeg stadium	In een later stadium
Depressie	8%	12%
Psychose**	-	gevalsbeschrijving
Jaloersheidwanen	-	3 %
Manie	1%	-
Bipolaire stoornis**	gevalsbeschrijving	-
Aanpassingsstoornissen	-	24%
Persoonlijkeitsverandering***	gevalsbeschrijving	-
Schizofrenie****	-	gevalsbeschrijving

* Gebaseerd op overzichtsartikelen van Dichgans e.a. 1998 en Desmond e.a. 1999

** Kumar & Mahr 1997

*** Filley e.a. 1999

**** Lagas & Juvonen 2001

constrictieve effect van deze middelen, en de cardiovasculaire comorbiditeit van CADASIL.

Bij patiënten met vasculaire dementie zijn atypische antipsychotica als risperidon soms nuttig voor de behandeling van agitatie en opstandig gedrag en ook lijkt er een gunstig effect te zijn van de cholinesteraseremmer donepezil op de cognitie en het globaal functioneren (Wilkinson e.a. 2003). Of deze medicijnen ook effectief zijn bij CADASIL-patiënten is onbekend.

Over de symptomatische behandeling van depressies is, op enkele gevalsbeschrijvingen na, niets gepubliceerd. Wegens de frequent optreden van de cognitieve stoornissen wordt aangeraden antidepressiva met een anticholinerg effect, zoals de tricyclische antidepressiva, te vermijden en hebben moderne antidepressiva zoals de selectieve serotonineheropnameremmers de voorkeur.

CONCLUSIE

CADASIL is een ernstige erfelijke ziekte met zowel neurologische als psychiatrische symptomen. Bij klinische symptomen zoals hierboven beschreven, uitgebreide wittestofafwijkingen (en lacunaire infarcten) bij MRI-onderzoek van de hersenen en een belaste familieanamnese voor dementie, herseninfarcten en/of migraine, moet de diagnose overwogen worden. DNA-diagnostiek kan vervolgens uitsluitel geven.

LITERATUUR

- Boom, R. van den, Lesnik Oberstein, S.A., van Duinen, S.G., e.a. (2002). Subcortical lacunar lesions: an MR imaging finding in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Radiology*, 224, 791-796.
- Chabriat, H., Levy, C., Taillia, H., e.a. (1998). Patterns of MRI lesions in CADASIL. *Neurology*, 51, 452-457.
- Desmond, D.W., Moroney, J.T., Lynch, T., e.a. (1999). The natural history of CADASIL: a pooled analysis of previously published cases. *Stroke*, 30, 1230-1233.
- Dichgans, M., Filippi, M., Bruning, R., e.a. (1999). Quantitative MRI in CADASIL: correlation with disability and cognitive performance. *Neurology*, 52, 1361-1367.
- Dichgans, M., Mayer, M., Uttner, I., e.a. (1998). The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Annals of Neurology*, 44, 731-739.
- Filley, C.M., Thompson, L.L., Sze, C.I., e.a. (1999). White matter dementia in CADASIL. *Journal of the Neurological Sciences*, 163, 163-167.
- Forteza, A.M., Brozman, B., Rabinstein, A.A., e.a. (2001). Acetazolamide for the treatment of migraine with aura in CADASIL. *Neurology*, 57, 2144-2145.
- Harris, J.G., & Filley, C.M. (2001). CADASIL: neuropsychological findings in three generations of an affected family. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 768-774.
- Joutel, A., Vahedi, K., Corpechot, C., e.a. (1997). Strong clustering and stereotyped nature of Notch3 mutations in CADASIL patients. *The Lancet*, 350, 1511-1515.
- Kumar, S.K., & Mahr, G. (1997). CADASIL presenting as bipolar disorder. *Psychosomatics*, 38, 397-398.
- Lagas, P.A., & Juvonen, V. (2001). Schizophrenia in a patient with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL disease). *Nordic Journal of Psychiatry*, 55, 41-42.
- Lesnik Oberstein, S.A., van den Boom, R., van Buchem, M.A., e.a. (2001). Cerebral microbleeds in CADASIL. *Neurology*, 57, 1066-1070.
- Lesnik Oberstein, S.A., Jukema, J.W., van Duinen, S.G., e.a. (2003). Myocardial infarction in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Medicine*, 82, 251-256.
- Ruchoux, M.M., & Muraige, C.A. (1997). CADASIL: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 56, 947-964.
- Schon, F., Martin, R.J., Prevett, M., e.a. (2003). 'CADASIL coma': an underdiagnosed acute encephalopathy. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 74, 249-252.
- Taillia, H., Chabriat, H., Kurtz, A., e.a. (1998). Cognitive alterations in non-demented CADASIL patients. *Cerebrovascular Diseases*, 8, 97-101.
- Tournier-Lasserre, E., Joutel, A., Melki, J., e.a. (1993). Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nature Genetics*, 3, 256-259.
- Trojano, L., Ragno, M., Manca, A., e.a. (1998). A kindred affected by cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). A 2-year neuropsychological follow-up. *Journal of Neurology*, 245, 217-222.

Wilkinson, D., Doody, R., Helme, R., e.a. (2003). Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology*, 61, 479-486.

Yousry, T.A., Seelos, K., Mayer, M., e.a. (1999). Characteristic MR lesion pattern and correlation of T1 and T2 lesion volume with neurologic and neuropsychological findings in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *American Journal of Neuroradiology*, 20, 91-100.

AUTEURS

O.M. OVERBEEK is arts-assistent in opleiding tot neuroloog en werkzaam bij de afdeling Neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) te Leiden.

R.C. VAN DER MAST is psychiater en plaatsvervangend opleider psychiatrie afdeling Psychiatrie, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) te Leiden.

S.A.J. LESNIK OBERSTEIN is arts-assistent in opleiding tot klinisch geneticus en werkzaam bij het Klinisch Genetisch Centrum Leiden te Leiden.

J. HAAN is neuroloog en werkzaam bij de afdeling Neurologie van het Rijnland Ziekenhuis te Leiderdorp en bij de afdeling Neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) te Leiden.

Correspondentieadres: O.M. Overbeek, arts-assistent in opleiding tot neuroloog, Afdeling Neurologie LUMC, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

E-mail: o.m.overbeek@lumc.nl.

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 17-8-2004.

SUMMARY

CADASIL, a hereditary neuropsychiatric disease – O.M. Overbeek, R.C. van der Mast, S.A.J. Lesnik Oberstein, J. Haan –

CADASIL, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, is a hereditary disease characterised primarily by neurological and psychiatric symptoms. Very few psychiatrists know much about CADASIL. We therefore discuss the clinical symptoms, diagnostic techniques and treatment of this rare disease. We also review the literature to find out which psychiatric symptoms characterise patients with CADASIL and how the disease develops overtime.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)3, 167-173]

KEY WORDS CADASIL, cerebrovascular accident, migraine, psychiatry