

# CADASIL – PSIHIJATRIJSKI ASPEKTI

Maja Lačković<sup>1</sup>  
Aleksandar Damjanović<sup>1</sup>  
Miroslava Jašović-Gašić<sup>1</sup>  
Maja Ivković<sup>1</sup>  
Vladimir Kostić<sup>2</sup>  
Nadežda Šternić<sup>2</sup>  
Miloš Bajčetić<sup>3</sup>

UDK: 616.89-008-07:616.831-005.1

- 1 Institut za psihijatriju KCS, Beograd
- 2 Institut za neurologiju KCS, Beograd
- 3 Institut za histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet, Beograd

## UVOD

CADASIL (cerebralna autozomno dominantna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom) je sistemsko, nasledno, neaterosklerotično i neamiloidno oboljenje malih krvnih sudova često udruženo sa kognitivnim oštećenjima i progresivnim razvojem subkortikalne vaskularne demencije [1]. To je prva hereditarna forma vaskularne demencije sa identifikovanim genom. Bolest se najčešće javlja u srednjem životnom dobu (30 – 60 godina). Kliničku sliku CADASIL-a karakteriše rana pojava migrena sa i bez aure, rekurentni moždani udari, psihijatrijski simptomi i demencija. Ovi pacijenti nemaju faktore rizika kao što je to slučaj kod ostalih moždanih udara, uglavnom prouzrokovanih aterosklerotičnim promenama, kod kojih je u

## Kratak sadržaj

CADASIL (cerebralna autozomno dominantna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom) je nasledno cerebrovaskularno oboljenje, koje se klinički karakteriše varijabilnim kombinacijom migrena, rekurentnih tranzitornih ishemičnih ataka (TIA) ili lakunarnih infarkta, poremećajima raspoloženja i padom kognitivnih funkcija. Međutim, psihijatrijski poremećaji kod ovog oboljenja do sada nisu sistematski ispitivani. Ovaj revijski rad ukazuje na važnost psihijatrijskih manifestacij u kliničkoj praksi. Kao prvo, kada se postavlja dijagnoza CADASIL-a važno je obratiti pažnju na eventualne psihijatrijske poremećaje pošto njihov adekvatan tretman može unaprediti kvalitet života pacijenata. Sa druge strane, psihijatrijski simptomi mogu predstavljati početne simptome CADASIL-a, naročito kod mladih pacijenata, te kao takvi mogu biti od značaja u diferencijalnoj dijagnozi, odnosno u terapiji i prognozi bolesti.

*Ključne reči:* CADASIL, Notch3, dijagnoza, psihijatrijski poremećaji

osnovi bolesti disfunkcija endotela, a ne oštećenje i gubitak vaskularnih glatkih mišićnih ćelija. Prevalenca CADASIL-a je još uvek neutvrđena, ali broj slučajeva raste sa unapređenjem dijagnostike.

Prethodna istraživanja nisu u dovoljnoj meri uključila psihijatrijsku evaluaciju kao ni detaljnu deskripciju psihijatrijskih simptoma u ovoj bolesti. Mnoge studije samo navode postojanje psihijatrijskih poremećaja pored ostalih simptoma bolesti.

## GENETIKA, PATOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA

CADASIL je uzrokovan mutacijom Notch3 gena (hromozom 19p13) koji kodira veliki transmembranski receptor. Ekstracelularni domen receptora sadrži

34 jedinice slične epidermalnom faktoru rasta (EGF – *epidermal growth factor*). Ovaj receptor je deo signalnog puta koji je ključan za normalan razvoj i maturaciju krvnih sudova mozga kako u fetalnom, tako i u adultnom periodu [2]. Maksimalno se eksprimira u malim i srednjim arterijama mozga u ranom postnatalnom periodu [3]. Najveći broj mutacija je nađen u egzonomima 3-6 Notch3 gena. Skoro sve su *missens* mutacije. Patogeneza ove bolesti još nije sasvim razjašnjena.

U normalnim tkivima adultnog organizma Notch3 transmembranski receptor eksprimira se samo u vaskularnim glatkim mišićnim ćelijama i podleže proteolitičkom cepanju koje dovodi do stvaranja 210-kDa ekstracelularnog i 97-kDa intracelularnog fragmenta. Međutim, pokazano da je u CADASIL-u dolazi do ekstremnog i selektivnog nagomilavanja ekstracelularnog domena Notch3 receptora (Notch3<sup>ECD</sup>) na spoljašnjoj strani ćelijske membrane glatkih mišićnih ćelija malih arterijskih krvnih sudova, odnosno da mutacija gena za Notch3 receptor specifično oštećuje njegov ekstracelularni, a ne intracelularni odeljak [4]. U normalnim, fiziološkim uslovima Notch3 receptor ima ulogu u homeostazi vaskularnih glatkih miocita i održavanju stuktturnog i funkcionalnog integriteta ovih ćelija [5].

Patološke karakteristike CADASIL-a se odnose ne samo na male penetrantne i leptomeningealne arterije mozga nego ova sistemska, neamiloidna angiopatija zahvata i krvne sudove mišića, kože, nerava, srca i drugih organa. Osnovi patohistološki supstrat predstavlja degeneracija vaskularnih glatkih mišićnih ćelija. Patognomonični ultrastrukturni nalaz je specifični granulirani osmiofilni materi-

jal (GOM) deponovan oko glatkih mišićnih ćelija malih i srednjih arterija u mozgu i u drugim tkivima.

Biopsija kože je idealna metoda za dijagnostikovanje CADASIL-a, odnosno za diferencijalnu dijagnozu od ostalih vaskularnih demencija [6]. Elektronska mikroskopija je veoma precizna i čak se pokazala pozitivnom i u slučajevima kod kojih genetski testovi nisu pokazali mutaciju Notch3 [7]. Nedavno je proizvedeno monoklonsko antitelo za Notch3 protein [9] pa se imunohistohemijско detektovanje Notch3<sup>ECD</sup> receptora na histološkim preparatima takođe koristi u dijagnozi CADASIL-a.

Hemijska priroda GOM-a ostala je nepoznata. Materijal se obično boji PAS (*periodic acid-Schiff*) metodom ukazujući na prisustvo polisaharida, dok su ostala histohemijska bojenja pokazala da GOM ne sadrži amiloid, Ca<sup>++</sup>, gvožđe, metale, minerale, Ig ili proteine sistema komplementa, cistatin c, gelsolin, fibrirogen, katepsin D, ubikvitin [10, 11].

Pored stuktturnih promena pokazana su i funkcionalna oštećenja krvnih sudova. Način na koji mutacija Notch3 receptora tačno utiče na vaskularne promene nije do kraja razjašnjen. Međutim, skorašnja istraživanja ukazuju na povezanost Notch3 signalnog sistema sa ishemijskim moždanim udarima i ukazuju na mogućnost da Notch3 predstavlja ključni faktor u regulaciji vaskularne funkcije glatkih mišićnih ćelija [12]. Iako su patološke promena na krvnim sudova kod CADASIL-a široko rasprostranjenje, anatomske studije su pokazale da su predominantno pogođeni regioni mozga sa najnižim vrednostima krvnoga protoka, kao što je to slučaj sa belom masom mozga [13]. Pored gubitka glatkih mišićnih ćelija i time poremećene vazoregulacije,

predpostavlja se da u patogenezi CADASIL-a mogu da igraju ulogu i sledeći faktori: zadebljanje krvnog suda i obliteracija lumena što može da dovede do multiplih infarkta, zatim nagomilavanje GOM-a i Notch3 receptora koji mogu da imaju toksični efekat na zid krvnog suda i najzad, odsustvo mioendotelnih spojeva koje onemogućava funkcionisanje krvnog suda [14].

## KLINIČKA SLIKA

Simptomi CADASIL-a se uglavnom razvijaju u periodu od 30. do 50. godine života, a ponekada i u šestoj deceniji. Četiri osnovne manifestacije su:

- moždani udari
- migrene sa aurom
- psihijatrijski simptomi
- kognitivni poremećaji.

Vreme i način početka tegoba pokazuju značajne individualne varijacije. Simptomi se mogu pojaviti izolovano, ali se uglavnom razvijaju udruženo, sve do smrti koja se dešava u proseku do 60 godine, odnosno oko 23 godine nakon pojave prvih simptoma.

## MOŽDANI UDARI

Moždani udari se pojavljuju se u 85% pacijenata [7]. Lakunarni infarkti se najčešće javljaju u periodu od četvrte do pete decenije života. Oporavak je moguć u početku, međutim pošto su moždani udari rekurentni u najvećem broju slučajeva dolazi do pseudobulbarne paralize, poremećaja kretanja (uključujući vaskularni parkinsonizam), urinarne inkontinencije i subkortikalne demencije. Ishemički infarkti nekad mogu biti asimptomatski (*silent* lezije).

## MIGRENE

Migrene se javljaju u 40% pacijenata. Migrenozne glavobolje se karakterišu aurom koja može biti atipična i prolongirana i koja može uključiti vizuelni i senzorni sistem. Hemipareza, senzorni poremećaji i disfazija (zasebno ili u kombinaciji) obično prate migrenu, tako da je ponekad teško razlikovati napad migrene od moždanog udara. Kod većine pacijenata migrena predstavlja prvi simptom CADASIL-a i obično počinje pre 40. godine života [15].

## PSIHIJATRIJSKI SIMPTOMI

Poremećaji raspoloženja koji se javljaju se u oko 40% pacijenata predstavljaju naučestaliju psihijatrijsku manifestaciju CADASIL-a. Uključuju depresivne epizode, manično-depresivne poremećaje, panične poremećaje, halucinatorne sindrome i sumanute epizode. Paranoja je česta a mogu se razviti i simptomi slični shizofreniji. Depresija se može javiti sekundarno, kao posledica fizičke i mentalne onesposobljenosti, ali takođe može biti prva manifestacija CADASIL-a [15]. O psihijatrijskim simptomima biće reči kasnije.

## KOGNITIVNI PAD

Kognitivni pad javlja se kod 50% bolesnika i raste sa godinama. Kognitivne promene i teškoće sa kratkotrajnim pamćenjem se razvijaju često u periodu od pete do šeste decenije i mogu biti dominantan znak bolesti. Oko 2/3 pacijenata postaje dementno do 65. godine života [7]. Disfunkcija frontalnog režnja, egzekutivna disfunkcija i oštećenje deklarativnog pamćenja sa relativno oču-

vanim govorom su karakteristični simptomi. Sposobnost organizacije i planiranja su oštećeni pre pojave manifestne demencije. U 10% slučajeva može postojati demencija bez ostalih kliničkih manifestacija. Oštećenje memorije razlikuje se od istog kod Alchajmerove bolesti.

Tačan mehanizam kognitivne disfunkcije u CADASIL-u još nije rasvetljen. Postmortem analize pokazale su difuzne gubitke kortikalnih neurona, kao i njihovu apoptozu [16].

## OSTALE KLINIČKE MANIFESTACIJE

Fokalne ili generalizovane epileptičke napade ima 5-10% pacijenata (uglavnom postoji istorija moždanih udara), [17]. Patofiziologija ovih napada još nije sasvim jasna. Pored toga mogu da se javle i promene na krvnim sudovima retine, što može da dovede do ishemije optičkog nerva i gubitka vida.

## DIJAGNOZA

Pacijenti u čijim porodicama nema prethodno utvrđenih slučajeva CADASIL-a obično prvi put traže medicinsku pomoć zbog manjih cerebrovaskularnih epizoda (tranzitorni ishemični atak ili udar) koji se najčešće javljaju u mlađem uzrasnom dobu. Za postavljanje dijagnoze CADASIL-a koristi se MR (magnetna rezonanca), biopsija kože i genetska analiza.

## MR NALAZ

Magnetna rezonanca mozga pokazuje karakteristične promene bele mase kod svih nosioca mutacije gena za Notch3 pre 35 godine. Promene su kon-

fluentne, simetrične sa diskretnim lakunarnim infarktima i najčešće su lokizovani u predelu prednjeg temporalnog režnja i ponsa, ali i drugim regionima zavisno od progresije bolesti (bazalne ganglije, frontalni i parijetalni režanj) [18, 19]. Važno je napomenuti da MR nalaz iako karakterističan nije dovoljan za postavljanje dijagnoze jer se slične promene u beloju mase mogu uočiti i kod neki drugih cerebrovaskularnih bolesti.

## BIOPSIJA KOŽE

Analiza krvnih sudova dermisa kod pacijenata sa sumnjom na CADASIL na elektronskom mikroskopu pokazuje prisustvo karakterističnog i patognomoničnog granuliranog osmiofilnog materijala (GOM) između izmenjenih glatkih mišićnih ćelija ili unutar njihove zadebljale bazalne lamine (slika 1.).

## GENETSKA ANALIZA

S obzirom da je gen za Notch3 receptor ekstremno velik, a mutacije razbacane na različitim mestima, genetska analiza je izuzetno kompleksna. Inicijalno, ona obuhvata egzon 4 gde je najveći broj mutacija lociran, a zatim detekciju mutacija u egzonima 3, 5, 6 i 11 [20].

## DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

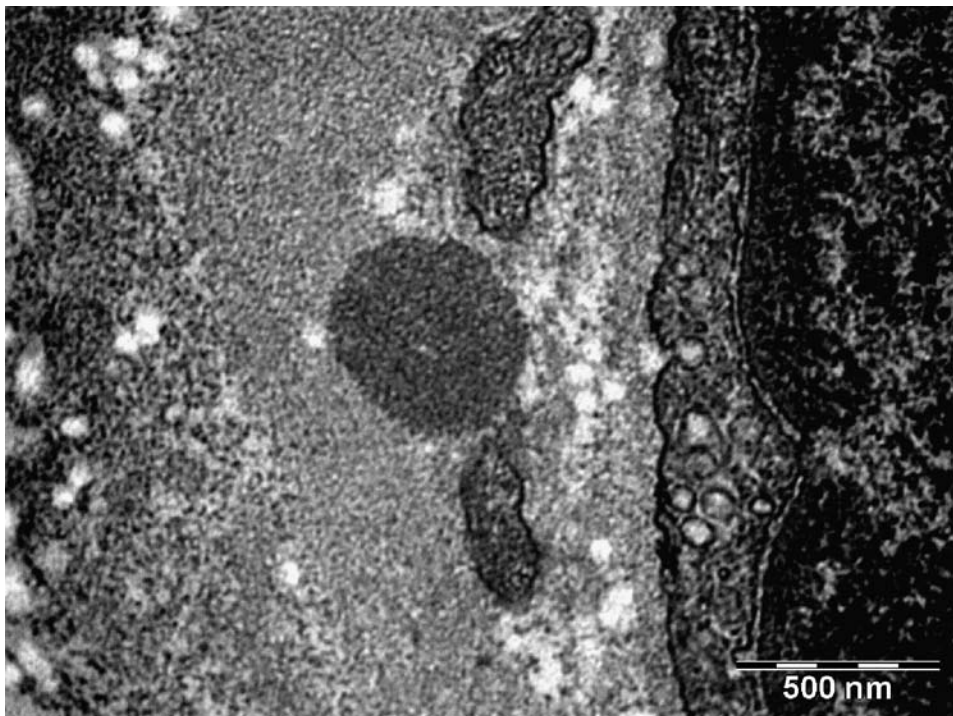
Diferencijalna dijagnoza CADASIL-a uključuje multiplu sklerozu, akutni diseminovani encefalomijelitis, hipertenzivnu arteriosklerotsku encefalopatiju (Binsvangerova bolest), cerebralni angitis, kao i amiloidnu angiopatiju. Kliničke karakteristike i MR nalaz kod ovih bolesti mogu biti vrlo slični onima kod CADASIL-a. [21]. Ostala, nasledna, obol-

jenja koja, takođe, treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu obuhvataju Fabrijevu bolest, CARASIL (cerebralna automno recesivna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom), MELAS (mitohondrijalna encefalopatija sa laktatnom acidozom i epizodama sličnim moždanom udaru) kao i neke oblike leukodistrofija.

### PSIHIJATRIJSKI ASPEKTI CADASIL-A

Iako kliničkom slikom CADASIL-a većim delom dominiraju neurološki ispadi, ova bolest se takođe karakteriše i psihijatrijskim poremećajima koji u ranijoj literaturi nisu bili predmet evaluacije.

Psihijatrijske manifestacije u najvećem broju pacijenata obolelih od CADASIL-a obesvirane su posle dijagnoze i istorije o ishemičkim simptomima sa abnormalnostima na MR, odnosno u toku bolesti. Poremećaji raspoloženja predstavljaju najčešću psihijatrijsku manifestaciju CADASIL-a. Epizode velike (*major*) depresije opisane su u oko 10% od ukupno 80 pacijenata sa CADASIL-om [20]. Grupa naučnika iz Japana [22] prikazala je slučaj pojave vizuelnih halucinacija kod članova jedne familije obolele od CADASIL-a što je ekstremno retko. Takođe su se u nekim slučajevima ozbiljne depresivne epizode smenjivale sa tipičnim maničnim epizodama što je ukazivalo na bipolarni popremećaj. Zbog to-



Slika 1. Elektronska mikroskopija zida arteriole dermisa sa jasno uočljivim granuliranim osmiofilnim materijalom (GOM – obeležen zvezdicom) između fragmenata glatkih mišićnih ćelija (originalna fotografija).

ga su vršena istraživanja uloge Notch3 receptora u familijarnim formama bipolarnih poremećaja ali su rezultati bili negativni [23]. Opisani su i slučajevi agorafobije, zavisnosti od alkohola, psihotični simptomi, kao i jedan slučaj shizofrenije.

Međutim, psihijatrijske epizode mogu se pojaviti kao inicijalni simptomi CADASIL-a. U literaturi je opisano nekoliko slučajeva kod kojih su početne manifestacije bili psihijatrijski simptomi (najčešće depresije) i u takvim slučajevima dijagnoza CADASIL-a može biti propuštena.

Leyhe i saradnici u svojim novijim istraživanjima [24] opisali su dva pacijenta koji su primljeni u psihijatrijsku ustanovu sa psihijatrijskim simptomima koji su se javili na početku bolesti. Prvi slučaj je bio muškarac star 66 godina koji je hospitalizovan 2003. godine zbog poremećaja raspoloženja i problema sa pamćenjem. Ispostavilo se da njegovi psihijatrijski simptomi počinju još od 1996, da je u toku 1997. godine imao hipomanične epizode koje su se nakon upotrebe psihofarmaka relativno slabo povlačile. Neuropsihološka istraživanja ukazala su na disfunkciju frontalnog režnja. Takođe, pacijent je počeo da konzumira alkohol posle četvorogodišnje apstinencije. Porodična anamneza je otkrila da je njegov otac imao 3 moždana udara i progresivnu demenciju i da njegova kćerka pati od napada migrene. Analiza cerebrospinalne tečnosti koja je uključila broj ćelija, IgG indeks, oligoklonalne traka, tau-protein, beta amiloid 1-42 i neuron specifičnu enolazu pokazale je normalan nalaz. Tek na kraju, elektrono-mikroskopska analiza biopsije kože pokazala je prisustvo patognomoničnog GOM-a i pomogla u postavljanju dijagnoze CADASIL-a.

Drugi slučaj koji je opisuje Leyhe, je bila pacijentkinja stara 63 godine koje je primljena u psihijatrijsku ustanovu 2003. godine zbog pokušaja samoubištva. Imala je dvogodišnju istoriju depresivnih simptoma koji su na početku uspešno tretirani amitriptilinom. Tokom nekoliko nedelja, neposredno pred prijem u ustanovu, depresivni simptomi su se pogoršali, uprkos lečenju, i bili su praćeni paranoidnim idejama i melanholijom. Nakon prijema u bolnicu, u terapiju su pored antidepresiva uključeni neuroleptici i anksiolitici. Međutim, u toku narednih 6 nedelja dolazi do pogoršanja njene kliničke slike, a takođe govor postaje usporeniji i razvija se intermitentna inkontinencija. Klinička biohemija i ostali laboratorijski paramteri bili su u granicama normalnih vrednosti, kao i rezultati analize cerebrospinalne tečnosti. I u ovom slučaju konačna dijagnoza CADASIL-a je uspostavljena nakon biopsije kože koja je pokazala patognomonično prisustvo GOM-a.

Valenti i saradnici [25] takođe su prikazali dva slučaja kod kojih su psihijatrijski poremećaji bili kardinalni simptomi CADASIL-a. Prvi pacijent bila je žena od 72. godine koja je došla na ispitivanja zbog ishemijskih epizoda. Polazeći od lične i porodične anamneze (migrene bez aure) kao i od rezultata MR pretpostavljena je dijagnoza CADASIL-a koja je i potvrđena. Detaljnija anamneza je pokazala da je pacijentkinja patila od depresije od svoje 50. godine života i da tada CADASIL nije bio dijagnostikovano.

Drugi pacijent bila je žena stara 30 godina sa simptomima akutnog psihijatrijskog poremećaja (konfuzno stanje udruženo sa agresivnim ponašanjem kao i dezorijentisanost prema okolini). Kako su se simptomi pojavili 20 dana posle

porodaja bili su okarakterisani kao postpartalna psihoza i ordinirana je odgovarajuća terapija. CADASIL je dijagnostikovano tek godinu dana kasnije kada je ustanovljeno da njen otac ima kognitivne poremeće i kada je kod njega dijagnostikovano CADASIL.

Takođe su se u nekim slučajevima ozbiljne depresivne epizode smenjivale sa tipičnim maničnim epizodama sugerišući bipolarni poremećaj. Tako Kumar i Mahr [26] opisuju slučaj pacijenta starog 55 godina, oženjenog, bez prethodne psihijatrijske istorije ali sa značajnom porodičnom anamnezom CADASIL-a. Pacijent je takođe bio i alkoholičar ali je prestao sa konzumacijom godinu dana pre početka psihijatrijske evaluacije. Porodica navodi da je dva meseca pre početka ispitivanja postao impulsivan, verbalno agresivan, iritabilan i erotizovanog ponašanja. On i njegova porodica su takođe opisali i dve depresivne epizode tokom kojih je bio povučen i bezvoljan, sa poremećenim spavanjem i apetitom i čestim suicidalnim razmišljanjima. Tokom pregleda nije evidentiran ubrzan govor ili bujice ideja ali su bili prisutni grandiozni planovi, iritabilnost i preokupacija seksom. Tokom eksploracije rađene su rutinske laboratorijske analize čiji su rezultati bili normalni. Nalaz lumbalne punkcije je takođe bio uredan. Neuropsihološko testiranje je pokazalo manji kognitivni deficit, ali je MR mozga po-

kazala difuzne promene u periventrikularnoj i subkortikalnoj beloj masi obe hemisfere, korone radijate, bazalnih ganglija, ponsa i talamusa. Na kraju, elektro-mikroskopska analiza biopsije kože utvrdila je prisustvo GOM-a i ukazala na CADASIL.

Prikazani slučajevi ukazuju na potrebu da se pri pojavi depresivnih odnosno biopolarnih simptoma kod pacijenata u starijem uzrastu, koji ne reaguju adekvatno na primenjenu terapiju, obavezno indikuje MR mozga. U slučaju nalaza leukoencefalopatije, uz izostanak kardiovaskularnih faktora rizika, kao i pozitivne porodične anamneze moždanih udara i demencije potrebno je posumnjati na mogućnost CADASIL-a i uraditi biopsiju kože.

## ZAKLJUČAK

Psihijatrijske manifestacije kod CADASIL-a su važne u kliničkoj praksi. Kao prvo, kada se postavlja dijagnoza CADASIL-a važno je obratiti pažnju na eventualne psihijatrijske poremećaje pošto njihov adekvatan tretman može unaprediti kvalitet života pacijenata. Sa druge strane, psihijatrijski simptomi mogu predstavljati početne simptome CADASIL-a, naročito kod mladih pacijenata, te kao takvi mogu biti od značaja u diferencijalnoj dijagnozi, odnosno u terapiji i prognozi bolesti.

# CADASIL – PSYCHIATRIC ASPECTS

Maja Lačković<sup>1</sup>  
Aleksandar Damjanović<sup>1</sup>  
Miroslava Jađovič-Gađić<sup>1</sup>  
Maja Ivković<sup>1</sup>  
Vladimir Kostić<sup>2</sup>  
Nadežda Šternić<sup>2</sup>  
Miloš Bajčetić<sup>3</sup>

- 1 Institute of psychiatry Clinical Center of Serbia
- 2 Institute of neurology Clinical Center of Serbia, Belgrade
- 3 Institute of histology and embryology, Medical faculty, University of Belgrade

## Summary

CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) is an inherited cerebrovascular disease, clinically characterized by a variable combination of migraine, recurrent transient ischemic attack (TIA) or lacunar strokes, mood disturbances, and cognitive decline. However, the assessment of psychiatric disturbances in this disease has not been carried out systematically. This paper presents a review of the literature regarding the occurrence of psychiatric disorders in CADASIL patients. This review of CADASIL literature suggests that psychiatric manifestations in CADASIL are important in clinical practice for different reasons: (i) when making a CADASIL diagnosis, it is important to look for psychiatric disturbances as their treatment may improve quality of life; (ii) psychiatric disturbances might also represent the onset of CADASIL, especially in young patients, and thus should be valued in the differential diagnosis.

*Key words* CADASIL, Notch3, diagnosis, psychiatric disorders

## Literatura

1. 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 EA, Ruchoux MM, Weissenbach J, Bach JF, Bousser MG, Tournier-Lasserre E. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996;383:707–10.
2. Ichinohe A, Takahashi K, Tabira T, Takashima S. Early and late development of Notch3 in human brains. *Neuroembryology* 2005;3:13–18
3. Fryxell KJ, Soderlund M & Jordan TV. An animal model for the molecular genetics of CADASIL. (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy). *Stroke* 2001;32: 6–11.
4. Joutel A, Dodick DD, Parisi JE, Cecillon M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. De novo mutation in the Notch3 gene causing CADASIL. *Ann. Neurol.* 2000;47 (3):388–91
5. Bianchi S, Dotti MT, Federico A. Physiology and pathology of notch signalling system. *J Cell Physiol* 2006;207:300–308



6. Prakash N, Hansson E, Betsholtz C, Mitsiadis T, Lendahl U. Mouse Notch 3 expression in the pre- and postnatal brain: relationship to the stroke and dementia syndrome CADASIL. *Exp Cell Res* 2002;278:31–44.
7. Dichgans M, Mayer M, Uttner I, Brüning R, Müller-Höcker J, Rungger G, Ebke M, Klockgether T, Gasser T. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol* 1998;44:731–9.
8. Ruchoux MM, Domenga V, Brulin P, Maciazek J, Limol S, Tournier-Lasserre E, Joutel A. Transgenic mice expressing mutant Notch3 develop vascular alterations characteristic of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Am J Pathol* 2003;162:329–42.
9. Joutel A, Favrole P, Labauge P et al. Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis. *Lancet* 2001; 358: 2049
10. Lesnik Oberstein SA, van den Boom R, van Buchem MA, van Houwelingen HC, Bakker E, Vollebregt E, Ferrari MD, Breuning MH, Haan J. Cerebral microbleeds in CADASIL. *Neurology* 2001;57:1066–70.
11. Okeda R, Arima K & Kawai M. Arterial changes in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in relation to pathogenesis of diffuse myelin loss of cerebral white matter: examination of cerebral medullary arteries by reconstruction of serial sections of an autopsy case. *Stroke* 2002;33:2565–9.
12. J. F. Arboleda-Velasquez, Z. Zhou, H. K. Shin, A. Louvi, H.-H. Kim, S. I. Savitz, J. K. Liao, S. Salomone, C. Ayata, M. A. Moskowitz, et al. Linking Notch signaling to ischemic stroke. *PNAS*, March 25, 2008;105(12):4856 - 4861.
13. Louvi A, Arboleda-Velasquez JF, Artavanis-Tsakonas S. CADASIL: A critical look at a Notch disease. *Dev Neurosci* 2006;28:5–12
14. Kalaria RN, Viitanen M, Kalimo H, Dichgans M, Tabira T. The pathogenesis of CADASIL: an update. *J Neurol Sci* 2004;226:35-39
15. Razvi SSM, Muir KW. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL). *Pract Neurol* 2004;4:50-55
16. Viswanathan A, Gray F, Bousser MG, Baudrimont M, Chabriat H. Cortical Neuronal Apoptosis in CADASIL. *Stroke* 2006;37(11):2690 – 2695
17. Chabriat H, Bousser MG. Neuropsychiatric manifestations in CADASIL. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007;9(2):199-208.
18. O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, Deasy N, Powell JF & Markus HS. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology* 2001;56:628–34.
19. Coulthard A, Blank SC, Bushby K, Kalaria RW, Burn DJ. (2000) Distribution of cranial MRI abnormalities in patients with symptomatic and subclinical CADASIL. *Brit J Radiol*;73:256-65.
20. Peters N, Bergmann T, Castro M, Opherck C, Herzog J, Dichgans M. Spectrum of mutations in biopsy-proven CADASIL: implications for diagnostic strategies. *Arch Neurol* 2005;62:1091–4
21. Dichgans M, Filippi M, Bruning R, Iannucci G, Berchtenbreiter C, Minicucci L, Uttner I, Crispin A, Ludwig H, Gasser T, Yousry TAA. Quantitative MRI in CADASIL: correlation with disability and cognitive performance. *Neurology.* 1999; 52: 1361–1367.
22. Nakamura T, Watanabe H, Hirayama M, Inukai A, Kabasawa H, Matsubara M, Mitake S, Nakamura M, Ando Y, Uchino M. CADASIL with S180C presenting anticipation of onset age and hallucinations. *J Neurol Sci* 2005;238(1-2):87-91

23. Ahearn EP, Speer MC, Chen YT et al. Investigation of Notch3 as a candidate gene for bipolar disorder using brain hypertensities as an endophenotype. *Am J Med Genet* 2002;114:652–658
24. Leyhe T, Wiendl H, Buchkremer G, Wormstall H. CADASIL: underdiagnosed in psychiatric patients? *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111: 392–397
25. Valenti R, Poggesi A, Pescini F, Inzitari D, Pantoni L. Psychiatric disturbances in CADASIL: a brief review. *Acta Neurol Scand*. 2008 (in press)
26. Kumar SK, Mahr G. CADASIL presenting as bipolar disorder. *Psychosomatics*. 1997;38:397–398.

---

Maja Lačković  
Institut za psihijatriju KCS  
Pasterova 2, 11000 Beograd  
Tel: +00381 3618 444, lok. 2089  
e-mail: majalacko@eunet.yu