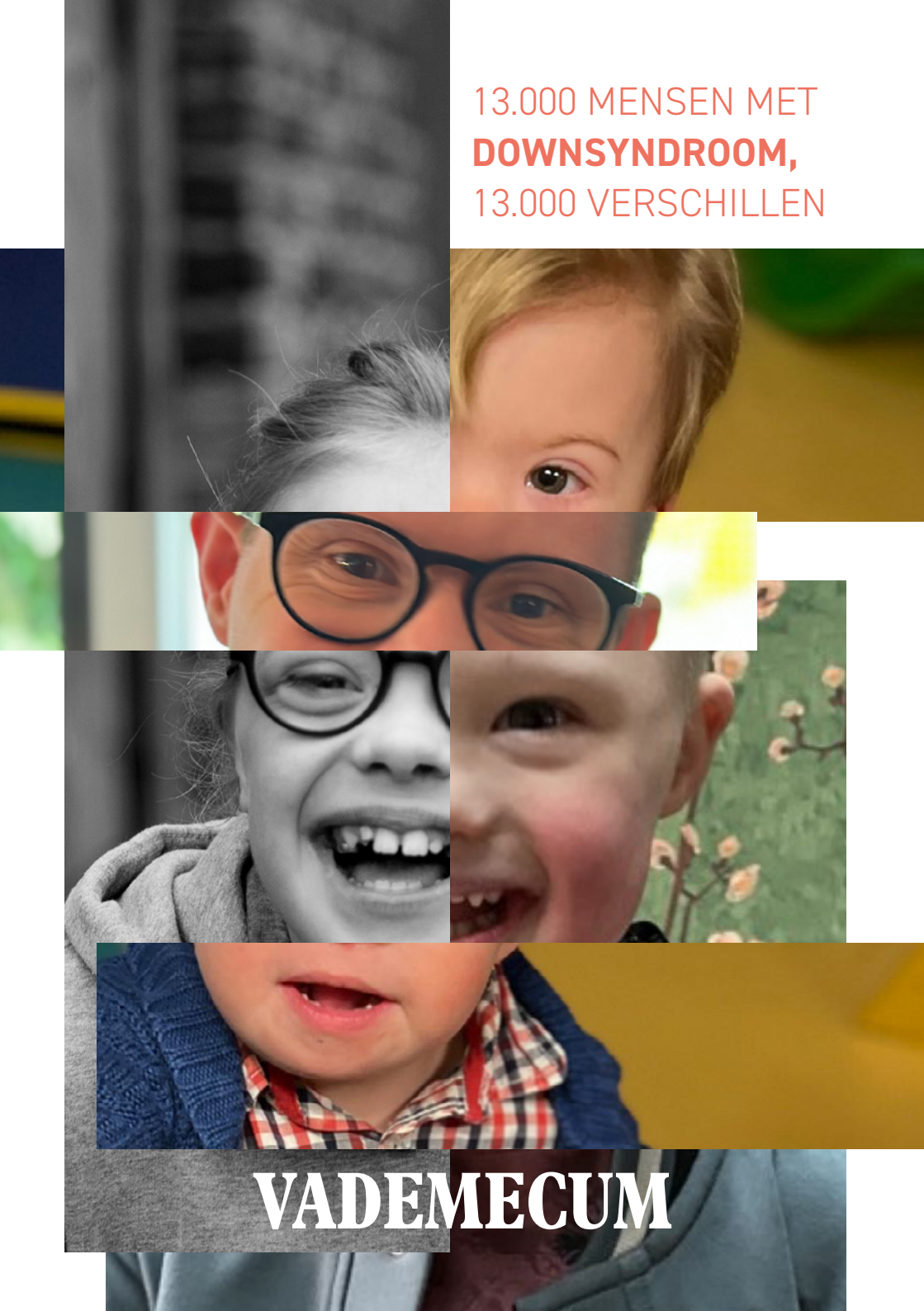
13.000 MENSEN MET
DOWNSYNDROOM,
13.000 VERSCHILLEN



VADEMECUM

INHOUD

VOORWOORD 10

HOOFDSTUK 1
HOE ONTSTAAT DOWNSYNDROOM? 12

1.1 VERSCHILLENDE VORMEN VAN DOWNSYNDROOM 12

VRIJE TRISOMIE 21 12
TRANSLOCATIE 13
MOZAÏEK 13
PARTIËLE TRISOMIE 21 14

1.2 FACTOREN DIE VAN INVLOED ZIJN OP DE KANS OP EEN KIND MET DOWNSYNDROOM 14

LEEFTIJD VAN DE MOEDER 14
ANDERE RISICOFACTOREN 15

1.3 HOE VAAK KOMT DOWNSYNDROOM VOOR? 15

GEBOORTEPREVALENTIE IN NEDERLAND 15
GEBOORTEPREVALENTIE IN EUROPA EN DE VS 17
AANTAL MENSEN MET DOWNSYNDROOM IN NEDERLAND 18
AANTAL MENSEN MET DOWNSYNDROOM IN ANDERE LANDEN 18

1.4 WAT DOET EEN EXTRA CHROMOSOOM 21? 19

GENDOSIS 19
DEREGULERING 19
MUISMODELLEN 19
DE OMGEVING DOET ERTOE 20
INSPELEN OP DE PERSOON 20

HOOFDSTUK 2
ONDERZOEK NAAR BIOMEDISCHE THERAPIEËN 21

2.1 GABAA-ANTAGONISTEN 21

2.2 GROENE THEE-EXTRACT (EGCG) 21

COGNITIEF FUNCTIONEREN 21
MITOCHONDRIËN 22
LICHAAMSGEWICHT 22
GEZICHTSONTWIKKELING 23

2.3 SONIC HEDGEHOG 24

2.4 ONDERZOEK NAAR HET ONTSTAAN VAN DE ZIEKTE VAN ALZHEIMER BIJ DOWNSYNDROOM 25

PERCENTAGES 25
HET APP-GEN 25
ENDOSOMALE DYSFUNCTIE 26
HET DYRKIA-GEN 26
ROL VAN ANDERE GENEN 27
AFWEERSYSTEEM 27
ONDERZOEK NAAR MEDICIJNEN TEGEN DE ZIEKTE VAN ALZHEIMER 27
LEVENSSTIJL EN DE ZIEKTE VAN ALZHEIMER 29
BEWEGEN 29
COGNITIEF UITDAGENDE EN SOCIALE VRIJETIJDSBESTEDING 30
SLAAP 31
GEZONDE VOEDING DOET ERTOE 31

HOOFDSTUK 3
LICHAMELIJKE KENMERKEN
EN MEDISCHE ASPECTEN 33

3.1 UITERLIJKE KENMERKEN 34

3.2 LENGTEGROEI EN HOOFDOMTREK 35

GROEIHORMOON 35
SCHILDKLIERHORMOON EN GROEI 35

3.3 GEWICHT 36

ONDERGEWICHT 36
OVERGEWICHT 36
KANTTEKENING BIJ BMI BIJ DOWNSYNDROOM 37
GEZONDHEIDSRISICO'S VAN OVERGEWICHT 37

3.3.1 OORZAKEN VAN OVERGEWICHT 38

BIJKOMENDE MEDISCHE PROBLEMEN 38
LEPTINERESISTENTIE 38
EETGEDRAG EN VOEDINGSKEUZES 40
LAGERE ENERGIEBEHOEFTE 42
TE WEINIG LICHAAMSBEWEGING 43

3.3.2 OVERGEWICHT:WAT DOEN WE ERAAN? 45

HOE ONDERSTEUN JE GEZOND ETEN 45
HOE STIMULEER JE VOLDOENDE BEWEGING? 47
BIJ BEWEGEN EN SPORT REKENING HOUDEN MET
DOWNSYNDROOM-SPECIFIEKE KENMERKEN 47

3.4 SCHILDKLIERHORMOON 48

HYPOTHYREOÏDIE 48
GEÏSOLEERDE VERHOGING VAN
SCHILDKLIERSTIMULEREND HORMOON 49
HYPERTHYROÏDIE 50

3.5 HARTAFWIJKINGEN 50

ATRIOVENTRICULAIR SEPTUMDEFECT (AVSD) 51
VENTRIKEL SEPTUMDEFECT (VSD) 52
ATRIUM SEPTUMDEFECT (ASD) 53
PERSISTERENDE DUCTUS ARTERIOSUS (PDA) 53
PERSISTERENDE PULMONALE HYPERTENSIE VAN DE NEONAAT (PPHN) 54

3.5.1 HARTPROBLEMEN BIJ VOLWASSENEN 54

ONDERDIAGNOSTIEK 54
SYNDROOM VAN EISENMENGER 55
ANDERE OORZAKEN VAN PULMONALE HYPERTENSIE 56

3.6 OBSTRUCTIEF SLAAPAPNEU (OSA) 56

3.6.1 HOE WORDT OSA VASTGESTELD? 56

BEPALEN VAN DE ERNST VAN OSA 57

3.6.2 HOE VAAK KOMT OSA VOOR? 57

HOE VAAK KOMT OSA VOOR BIJ KINDEREN EN VOLWASSENEN MET DOWNSYNDROOM? 58

3.6.3 GEVOLGEN VAN ONBEHANDELDE OSA 59

3.6.4 BEHANDELMOGELIJKHEDEN 59

CHIRURGISCHE BEHANDELINGEN 59
LEVENSSTIJLADVIEZEN EN MEDICATIE 61
SPECIALE APPARATUUR (ZOALS CPAP) 62
WAT RAADT DE MEDISCHE RICHTLIJN AAN? 64

3.7 AFWIJKINGEN VAN HET MAAGDARMKANAAL 64

3.7.1 AANGEBOREN AFWIJKINGEN 64

PREVALENTIE VAN AANGEBOREN MAAGDARMAFWIJKINGEN 65

3.7.2 VEEL SPUGEN EN ZURE REFLUX 66

PREVALENTIE VAN ZURE REFLUX 67
BEHANDELING 67

3.7.3 OBSTIPATIE 68

PREVALENTIE VAN OBSTIPATIE 68
BEHANDELING 68

3.7.4 COELIAKIE 69

PREVALENTIE VAN COELIAKIE 69
SCREENING 69
BEHANDELING 70

3.8 ZINTUIGLIJKE STOORNISSEN 70

3.8.1 GEHOORAFWIJKINGEN 70

GEHOORSCREENING BIJ ZUIGELINGEN 70
PREVALENTIE VAN GEHOORPROBLEMEN BIJ KINDEREN 70
SOORT GEHOORVERLIES EN BEHANDELING 71
WAT ZEGT DE RICHTLIJN? 71
GEHOORPROBLEMATIEK BIJ VOLWASSENEN 72

3.8.2 OOGAFWIJKINGEN 73

PREVALENTIE VAN OOGAFWIJKINGEN 73
STAAR 74
MINDER DETAIL ZIEN, ONVOLDOENDE
ACCOMMODEREN EN REFRACTIEAFWIJKINGEN 74
SCHEELZIEN EN LUI OOG 74
BIFOCALE BRILLEN 75
BRILGEWENNING 75
NYSTAGMUS 76
BLEPHARITIS 76
VERSTOPTE TRAANBUIS 77
KERATOCONUS 77
GLAUCOOM 78

3.9 AFWIJKINGEN VAN HET IMMUUNSYSTEEM 78

3.9.1 INFECTIEGEVOELIGHEID 78

HOE VAAK KOMEN LUCHTWEGINFECTIES VOOR? 78
RESPIRATOIR SYNCYTIEEL VIRUS (RSV) 79
ANTIBIOTICAPROFYLAXE VOOR RECIDIVERENDE LUCHTWEGINFECTIES 80
COVID-19 80

3.9.2 KENMERKEN VAN HET IMMUUNSYSTEEM BIJ DOWNSYNDROOM 82

HOE WERKT HET SPECIFIEKE IMMUUNSYSTEEM? 82
WAT IS ER ANDERS BIJ DOWNSYNDROOM? 82
THYMUS 83
T-CELLEN EN B-CELLEN 83
CYTOKINEN 83
EEN TE HOGE SENSITIVITEIT VOOR INTERFERON 84
VERVROEGDE VEROUDERING VAN HET IMMUUNSYSTEEM? 85
SCREENING VAN HET IMMUUNSYSTEEM 86

3.9.3 VACCINATIES 87

3.9.4 MALIGNITEITEN 87

ZAADBALKANKER 88
LEUKEMIE 88
ACUTE MYELOÏDE LEUKEMIE 89
TRANSIËNTE ABNORMALE MYELOPOIESIS (TAM) 90
ACUTE LYMFATISCHE LEUKEMIE 91

3.10 ORTHOPEDISCHE PROBLEMEN 92

3.10.1 ARTROPATHIE: EEN ONDERSCHAT PROBLEEM 92

3.10.2 VOETPROBLEMEN 94

PLATVOETEN 94
AFWIJKINGEN VAN DE STAND VAN DE GROTE TEEN 94

3.10.3 HEUPPROBLEMEN 95

INSTABIELE HEUPEN 95
VERGLIJDING VAN DE GROEISCHIJF 97

3.10.4 KNIEPROBLEMEN 98

3.10.5 AFWIJKINGEN VAN DE WERVELKOLOM 99

INSTABILITEIT VAN DE NEKWERVELS 99
SCOLIOSE 100
SLIJTAGE VAN WERVELS 100

3.10.6 OSTEOPOROSE 101

LEEFSTIJL EN RISICOFACTOREN 102

3.11 GEBIT 103

3.11.1 NIET GOED OP ELKAAR PASSEND BOVEN- EN ONDERGEBIT 103

EFFECTEN VAN EEN SLAPPE RELATIEF GROTE TONG 103
OROFACIALE REGULATIETHERAPIE 103

3.11.2 AANLEG EN ONTWIKKELING VAN TANDEN EN KIEZEN 105

ONTBREKENDE KIEZEN EN/OF TANDEN 105

3.11.3 ORTHODONTIE EN IMPLANTATEN 106

IMPLANTATEN 107

3.11.4 GEBITSVERZORGING 107

MINDER CARIËS 107
SLIJTAGE VAN TANDEN EN KIEZEN 108
PARODONTITIS 108
CENTRA VOOR BIJZONDERE TANDHEELKUNDE 109

3.11.5 TANDENKNARSEN 109

3.12 EPILEPSIE 111

SYNDROOM VAN WEST 111
EPILEPSIE BIJ OUDEREN 112

3.13 HUID 113

FOLLICULITIS EN HIDRADENITIS SUPPURATIVA 113
SEBORROISCH ECZEEM 114
CONSTITUTIONEEL ECZEEM
OF "RODE WANGEN" 114
ALOPECIA AREATA 114
XEROSIS 115
KALKNAGELS 115

GECITEERDE WERKEN 116

OVER DE AUTEURS 184

OVER DE STICHTING DOWNSYNDROOM 185

VOORWOORD

Een vademecum is een naslagwerk waarin specialistische, doorgaans technische informatie in overzichtelijke vorm wordt weergegeven. Het Vademecum Downsyndroom behandelt (bijna) alle aspecten van Downsyndroom. Het Vademecum is mede tot stand gekomen dankzij een financiële bijdrage van Stichting Ds. Visschersfonds.

Dit is een geheel herziene versie van een eerdere uitgave van de SDS. Deze is in 2009 geschreven door Gert de Graaf en Roel Borstlap. Sinds 2009 zijn er veel nieuwe onderzoeken naar aspecten van Downsyndroom gepubliceerd. Die nieuwe onderzoeken zijn meegenomen in deze nieuwe versie van het Vademecum.

Natuurlijk zijn alle mensen met Downsyndroom uniek. Ze hebben hun eigen individuele karakters, met goede en minder goede eigenschappen, met familietrekken, een eigen levensgeschiedenis, eigen wensen, dromen en bezigheden. Wat hen onderscheidt van andere mensen is een extra chromosoom 21.

Als gevolg van dit extra chromosoom komt ook een aantal problemen vaker voor. Dit kan heel veel lijken, vooral als het allemaal in één boekwerk staat. Maar de meeste mensen met Downsyndroom hebben een groot deel van de beschreven problematiek niet. Bovendien kunnen de bijkomende problemen vaak worden behandeld.

In deze publicatie geven we een up-to-date beeld van mensen met Downsyndroom. We hebben ons zo veel mogelijk gebaseerd op recente wetenschappelijke literatuur. Daarbij hebben we ook goed gekeken naar de **RICHTLIJN VOOR DE MEDISCHE BEGELEIDING VAN KINDEREN MET DOWNSYNDROOM.** Dat is in ons land de standaard voor goede medische zorg, gemaakt door de Federatie Medisch Specialisten en de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde.

Als er na het lezen van de literatuur voor ons onduidelijkheden overbleven, hebben wij hierover gerichte vragen kunnen voorleggen aan deskundigen uit ons netwerk. Met name willen wij bedanken: Ron Hochstenbach (klinisch geneticus), Michel Weijerman (kinderarts), Trea Harperink-Oude Nijhuis (diëtist VG), Annelies Smits

(AVG-arts en somnoloog), Gert Bessems (kinderorthopedisch chirurg, kindertraumatoloog), Suzanne de Vos-Jakobs (orthopedisch chirurg), Sonja Kalf (tandarts), Petra van der Werf (logopedist), Käthe Noz (dermatoloog). En daarnaast de vele deskundigen die in de loop der jaren hun kennis in artikelen en interviews hebben gedeeld in ons blad.

We hebben met dit Vademecum Downsyndroom niet de pretentie volledig te zijn, maar heel veel onderwerpen komen uitgebreid aan bod. De publicatie is bedoeld voor professionals die werken met mensen met Downsyndroom, voor studenten, voor beleidsmakers en natuurlijk ook voor ouders van kinderen met Downsyndroom.

De uitgave is geheel digitaal. Dat betekent dat iedereen makkelijk door de hoofdstukken en paragrafen kan navigeren en lezen wat voor nu belangrijk is. Er is ook een **VERKORTE VERSIE**. Hierbij worden de belangrijkste onderwerpen kort weergegeven, meestal zonder de wetenschappelijke onderbouwing. De nummering van de hoofdstukken en paragrafen komen overeen. Zo kan iedereen de verkorte versie afwisselen met het volledige Vademecum en andersom.

Voor vragen rondom diverse thema's kun je verder bij onze **KENNISBANK** terecht. De Kennisbank ontsluit decennia aan nummers van ons blad Down+Up. Op de website van de Stichting Downsyndroom staat ook nog de **LEIDRAAD ONDERWIJS.**
Bij vragen over alle vormen van onderwijs aan kinderen met Downsyndroom verwijzen we graag naar dit document.

Het kan zijn dat er vragen blijven na het lezen van dit Vademecum. Wij horen die vragen graag. Wellicht kunnen we verder helpen.

Meppel, december 2023

Gert de Graaf,
Regina Lamberts

HOE ONTSTAAT DOWNSYNDROOM?

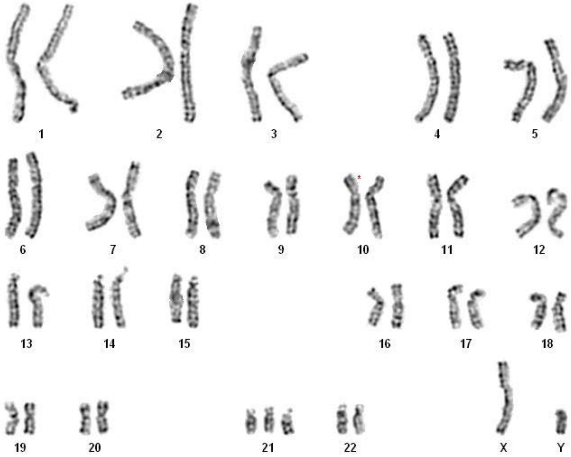
1.1 VERSCHILLENDE VORMEN VAN DOWNSYNDROOM

In de cellen van het menselijk lichaam zijn normaliter 46 chromosomen aanwezig, verdeeld over 23 paren. Bij de vorming van eicellen of zaadcellen worden deze netjes verdeeld: iedere eicel of zaadcel krijgt 23 chromosomen mee, van elk paar één. Een bevruchte eicel bevat in dat geval weer 46 chromosomen.

VRIJE TRISOMIE 21

Soms ontstaat er een eicel of zaadcel met 24 chromosomen. Bij de celdeling zijn twee chromosomen van dezelfde soort samen in één eicel of zaadcel terecht gekomen. Dit wordt non-disjunctie genoemd. De bevruchte eicel bevat in dat geval 47 chromosomen. Als het hierbij gaat om een extra chromosoom nummer 21 dan groeit er uit deze bevruchte eicel iemand met vrije trisomie 21. Trisomie 21 betekent: drie chromosomen 21. Vrije trisomie 21 is de meest voorkomende vorm van Downsyndroom (90-95%). Daarbij zijn er in iedere cel drie in plaats van twee chromosomen 21aanwezig (Figuur 1). Het extra chromosoom 21 is meestal afkomstig uit de eicel (~87%), soms (~8%) uit de zaadcel. Tenslotte is het ook mogelijk (~5%) dat vrije trisomie 21 pas ontstaat bij de eerste celdeling van een bevruchte (niet-trisomische) eicel. De cel met één chromosoom 21 sterft daarbij af. De andere cel bevat een extra chromosoom 21 [1] [2].

Als je een kind met vrije trisomie 21 hebt gekregen, dan is de kans dat een volgend kind ook weer Downsyndroom heeft licht verhoogd. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat sommige mensen een verhoogde kans hebben op non-disjunctie bij celdelingen [1] [3] [4]. De herhalingskans bij vrije trisomie 21 zou gelijk zijn aan ~1%, tot een leeftijd van de moeder van 40 jaar bij de volgende zwangerschap. Vanaf 40 jaar is de herhalingskans waarschijnlijk gelijk aan de gebruikelijke kans die bij de leeftijd van de moeder past [5].



Figuur 1
Drie chromosomen 21 bij vrije trisomie 21

TRANSLOCATIE

Een tweede vorm van Downsyndroom is translocatie-trisomie 21. Dit komt voor bij 3-5 procent van de mensen met Downsyndroom. Bij translocatie zijn er niet drie losse (vrije) chromosomen 21. Het extra chromosoommateriaal heeft zich gehecht aan een ander chromosoom, meestal chromosoom 14. Dit heet een 14/21 translocatie. Bij een 21/21 translocatie zijn twee chromosomen 21 aan elkaar vastgehecht. Als er sprake is van translocatie, dan zal je dit als ouder te horen krijgen bij de uitslag van het chromosomenonderzoek.

Translocatie-trisomie 21 is in ongeveer een derde van de gevallen erfelijk. In dat geval is de vader of moeder een gebalanceerde drager van het translocatie-chromosoom. De cellen van de betreffende ouder bevatten een chromosoom 21 dat is vastgehecht aan een ander chromosoom. Maar hij of zij heeft wel gewoon twee chromosomen 21 per cel, dus de gebruikelijke hoeveelheid erfelijk materiaal, én geen Downsyndroom. Bij translocatie geeft chromosomenonderzoek bij de ouders een beeld van de kans op herhaling van Downsyndroom bij een volgend kind.

In het geval van een gebalanceerde 21/21 translocatie bij een van beide ouders bedraagt die kans 100 procent. Als de moeder drager is van een translocatie waarbij chromosoom 21 gehecht is aan een van de andere chromosomen, dan is de herhalingskans ongeveer 1 op 8. Als dit bij de vader het geval is: 1 op 40 [1] [5]. Er wordt aangeraden ook de nakomelingen en de bloedverwanten van de ouder die drager van een translocatiechromosoom is te laten onderzoeken.

MOZAÏEK

Bij naar schatting 1-5 procent van de mensen met Downsyndroom is er nog een andere vorm, namelijk mosaïcisme [3]. Een deel van de cellen bevat het extra chromosoommateriaal en een deel van de cellen niet. Meestal zal mozaïek-trisomie 21 zijn ontstaan omdat het extra chromosoom van een trisomische eicel bij een latere celdeling verloren is gegaan. Het kan – maar dit is zeldzamer – ook ontstaan wanneer de onevenwichtige verdeling van chromosoommateriaal pas optreedt bij de tweede of een latere celdeling van een in aanvang niet-trisomische bevruchte eicel. In beide gevallen ontstaan er cellijnen met en cellijnen zonder trisomie 21. Als er mosaïcisme is vastgesteld, dan zal je dit als ouder te horen krijgen bij de uitslag van het chromosomenonderzoek.

Omdat mosaïcisme meestal ontstaat vanuit een bevruchte eicel met een extra chromosoom 21, is de kans op nog een kind bij Downsyndroom bij een volgende zwangerschap waarschijnlijk vergelijkbaar met die bij vrije trisomie 21 [3]. Dat wil zeggen: ~1%, tot een leeftijd van de moeder bij de volgende zwangerschap van 40 jaar, en daarna gelijk aan de kans die bij de leeftijd van de moeder past [5].

Bij kinderen met Downsyndroom die bij de geboorte niet als zodanig zijn herkend, die zich in het begin normaal lijken te ontwikkelen en pas in de loop van de eerste jaren ontwikkelingsachterstand oplopen, wordt vaker mozaïek-trisomie 21 aangetroffen [3] [6] [7]. In een studie uit 2004 vond men dat bij kinderen met mozaïek-trisomie 21 maar in 37,5 procent van de gevallen het Downsyndroom vermoed werd op grond van klinische aanwijzingen, terwijl dit bij vrije trisomie 21 en

translocatie-trisomie 21 bij respectievelijk 90 en 100 procent zo was [7].
Bij een trage ontwikkeling door een onbekende oorzaak, zou een arts dus ook de diagnose Downsyndroom kunnen overwegen.

Gemiddeld genomen hebben mensen met mozaïek-trisomie 21, in vergelijking met mensen met vrije trisomie 21 (of translocatie-trisomie 21), minder lichamelijke kenmerken van Downsyndroom en ontwikkelen zij zich vlotter qua motoriek, denken, taal en schoolprestaties. Binnen de groep met mozaïek-trisomie 21 ontwikkelen mensen met een hoger percentage niet-trisomische cellen zich gemiddeld gesproken beter. Ook lijkt er een relatie te zijn tussen specifieke kenmerken en specifieke soorten cellen. Een hoger percentage niet-trisomische cellen binnen het wangslijmvlies hing in een studie samen met een hoger IQ, terwijl een hoger percentage niet-trisomische leukocyten samenhing met minder hartproblemen [3] [8].

In vergelijking met mensen met vrije trisomie 21 hebben mensen met mozaïek-trisomie 21 gemiddeld genomen minder kenmerken van Downsyndroom en minder ontwikkelingsbeperkingen. Maar de variatie binnen de groepen is groot en er is een aanzienlijke overlapping [9]. Je zult dus altijd naar het individu moeten kijken.

PARTIËLE TRISOMIE 21

Het is mogelijk dat niet een heel chromosoom in drievoud aanwezig is, maar alleen een deel ervan. Deze partiële trisomie 21 is zeer zeldzaam. Hoe dit zich zal uiten in uiterlijke kenmerken en ontwikkeling is afhankelijk van welk deel er precies in drievoud aanwezig is.

1.2 FACTOREN DIE VAN INVLOED ZIJN OP DE KANS OP EEN KIND MET DOWNSYNDROOM

LEEFTIJD VAN DE MOEDER

De enige factor waarvan het zeker is dat deze verband houdt met de kans op een kind met Downsyndroom is de leeftijd van de moeder. Met een hogere leeftijd tijdens de zwangerschap neemt de kans op een kind met trisomie 21 toe. Van kleiner dan 1 : 1000 bij moeders jonger dan 25 jaar (leeftijd bij de geboorte van het kind) tot groter dan 1 : 100 bij moeders boven de 40 jaar [10]. Vanaf 35 jaar stijgt die kans snel. In de jaren vijftig en zestig werd de meerderheid van de kinderen met Downsyndroom in Nederland geboren bij moeders van 35 jaar en ouder. Al vanaf 1950 daalde het percentage moeders van 35 jaar en ouder in de algehele bevolking. Als gevolg van die geleidelijke daling werd na 1970 de meerderheid van de kinderen met Downsyndroom juist geboren bij moeders jonger dan 35 jaar, rond 1980 zelfs de overgrote meerderheid. De individuele kans op een kind met Downsyndroom is weliswaar kleiner voor moeders in deze leeftijdsgroep, maar er werden in de algehele bevolking nu eenmaal heel veel meer kinderen geboren bij jongere moeders [11] [12] [13].

Sinds begin jaren tachtig is er in Nederland – en andere Westerse landen – echter weer sprake van een geleidelijke stijging van het percentage in de algehele bevolking van moeders die op de leeftijd van 35 jaar en ouder een kind krijgen. Omdat de kans op een kind met Downsyndroom zo veel hoger is in die leeftijdsgroep, is het percentage kinderen met Downsyndroom dat geboren wordt bij moeders van 35 jaar en ouder vanaf begin jaren tachtig weer flink gaan stijgen [11] [12] [13].

Op internet lezen we nog vaak dat de overgrote meerderheid van kinderen met Downsyndroom wordt geboren bij moeders jonger dan 35 jaar. Dat is niet meer up-to-date. Inmiddels wordt in ons land meer dan de helft geboren bij moeders van 35 jaar of ouder [11] [14] [15].

ANDERE RISICOFACTOREN

Onderzoek naar andere risicofactoren – bijvoorbeeld de leeftijd van de grootmoeder, tekort aan foliumzuur bij de moeder, blootstelling aan bepaalde oplosmiddelen en weekmakers –, heeft geen harde resultaten opgeleverd [2] [16] [17] [18] [19] [20] [21] [22].

1.3 HOE VAAK KOMT DOWNSYNDROOM VOOR?

Kinderen met Downsyndroom worden geboren in alle culturen, etnische groepen, sociaaleconomische klassen en geografische gebieden. De incidentie bij de bevruchting is hoger dan bij de geboorte: in zo'n 75% van de gevallen eindigt de zwangerschap voortijdig door een spontane miskraam, merendeels vroeg in de zwangerschap [2] [23].

GEBOORTEPREVALENTIE IN NEDERLAND

Hoeveel kinderen met Downsyndroom worden er per jaar geboren in ons land en hoe wordt dit beïnvloed door prenatale screening? Om verschillende landen en tijden te kunnen vergelijken wordt gebruik gemaakt van het concept 'geboorteprevalentie'. De levendgeboren geboorteprevalentie is het aantal levendgeboren kinderen met Downsyndroom per 10.000 levendgeboren kinderen.

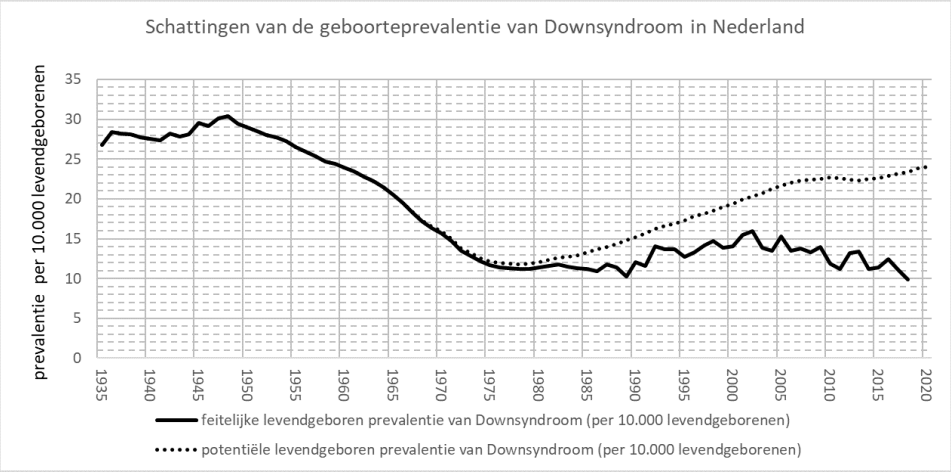
Omdat de kans op de geboorte van een kind met Downsyndroom sterk afhankelijk is van de leeftijd van de moeder, wordt het potentieel aantal levendgeborenen met Downsyndroom bepaald door de leeftijden van moeders in de algehele bevolking. Hoeveel van deze potentiele geboorten ook werkelijk levendgeboren kinderen worden is afhankelijk van het aantal medische zwangerschapsafbrekingen vanwege Downsyndroom.

Rond 1950 was het percentage moeders van 35 jaar en ouder in de algehele Nederlandse bevolking relatief hoog. Dat vertaalde zich naar een hoge geboorteprevalentie van kinderen met Downsyndroom, zo'n 29 per 10.000 levendgeborenen (Figuur 2). Vanaf 1950 daalde in de algehele bevolking

het percentage moeders van 35 jaar en ouder geleidelijk. Daarmee daalde ook de potentiële geboorteprevalentie tot 12 per 10.000 rond 1980. Als gevolg van zwangerschapsafbrekingen vanwege Downsyndroom, lag op dat moment de feitelijke geboorteprevalentie nog iets lager op ~11,4 per 10,000 [11]. Vanaf ongeveer 1970 werd namelijk aan oudere moeders (in eerste instantie 38+, later 36+ moeders) aangeboden om een vruchtwaterpunctie (of vanaf 1980 alternatief een vlokkentest) te laten doen om Downsyndroom al voor de geboorte te kunnen vaststellen.

Vanaf begin jaren tachtig begonnen gezinnen meer en meer het krijgen van hun eerste kind uit te stellen. Het percentage moeders van 35 jaar en ouder in de algehele bevolking nam daardoor weer toe. De potentiële geboorteprevalentie van kinderen met Downsyndroom steeg mee. In 2020 lag deze inmiddels al weer op zo'n 24 per 10.000 levendgeborenen. De feitelijke geboorteprevalentie bleef min of meer constant in de jaren tachtig en nam tussen 1989 en 2002 iets toe – minder snel dan de potentiële geboorteprevalentie – tot 16 per 10.000 in 2002. Daarna is de feitelijke geboorteprevalentie geleidelijk gaan dalen tot 9,9 per 10.000 in 2018 (ten tijde van het schrijven van dit stuk het meest recente jaar met gegevens) [24].

Het toenemende verschil tussen de potentiële en de feitelijke geboorteprevalentie in de laatste decennia is het gevolg van de uitbreiding van het aanbod van prenatale screening. Naast de prenatale diagnostiek door een vruchtwaterpunctie of vlokkentest, werden er vanaf begin jaren negentig serumtesten aangeboden die een verhoogde kans op een kind met Downsyndroom kunnen vaststellen op grond van serum van de moeder, eventueel in combinatie met een nekplooimeting bij het embryo door echoscopie (de zogeheten combinatietest). Die testen zijn in de loop der tijd steeds nauwkeuriger geworden. In Nederland werden deze kansbepalende testen heel lang alleen actief aangeboden



Figuur 2 – *Geboorteprevalentie in Nederland*

aan oudere moeders. Vanaf januari 2007 volgde de officiële implementatie van een landelijk programma waarbij aan alle zwangeren, dus ook aan jongere moeders, de combinatietest werd aangeboden, op dat moment de meest nauwkeurige prenatale screeningstest. In de praktijk was een aantal ziekenhuizen overigens al in 2005 begonnen deze test actief aan te bieden aan ook jongere zwangeren [25].

Vanaf 2014 konden vrouwen met een positieve uitslag op de combinatietest (d.w.z. een verhoogde kans op een foetus met Downsyndroom) de veel nauwkeurigere Niet Invasieve Prenatale Test (NIPT) laten doen als tweede test. Vanaf 2017 kwam de NIPT in plaats van de combinatietest. De NIPT werd vanaf dat moment als eerste test aangeboden aan alle zwangeren, waarbij de zwangere 175 euro betaalde voor deelname. Aan de hand van bloed van de zwangere kan met de NIPT met een hoge mate van zekerheid worden vastgesteld of de foetus Downsyndroom heeft. Dit screeningsresultaat moet altijd nog wel worden bevestigd door een vruchtwaterpunctie of vlokkentest, of na de geboorte door bloedonderzoek, want ook bij de NIPT kunnen kleine aantallen vals-positieven voorkomen. Vanaf 1 april 2023 wordt de NIPT gratis aangeboden.

In 2018 (het meest recente jaar met gegevens) kwamen er naar schatting 167 levendgeboren kinderen met Downsyndroom in Nederland ter wereld. In 2002 waren dat er nog zo'n 322. In 2002 werden er van iedere 100 potentiële geboorten 28 niet geboren als gevolg van Downsyndroom-gerelateerde medische zwangerschapsafbrekingen. In 2018 is dit zogenaamde reductiepercentage gestegen naar 56% [24].

GEBOORTEPREVALENTIE IN EUROPA EN DE VS

In Europa werden er in de periode 2010-2015 jaarlijks ongeveer 8000 kinderen met Downsyndroom levend geboren (10,1 per 10.000 levendgeborenen). Zonder Downsyndroom-gerelateerde medische zwangerschapsafbrekingen zouden dit er zo'n 17.300 zijn geweest (21,7 per 10.000 levendgeborenen). Het reductiepercentage in de periode 2010-2015 was voor Europa als geheel 54%, maar varieerde zeer tussen landen, van 0% in Malta (waar abortus illegaal is) tot 83% in Spanje. Schattingen van reductie en prevalentie voor elk afzonderlijk Europees land zijn te vinden in De Graaf e.a. (2020) of op **HTTPS://DOWNSYNDROOM.NL/MEER-INFO/FAQ/#HOEVEEL-MENSEN-MET-DOWNSYNDROOM-ZIJN-ER** [11] [13].

In de Verenigde Staten waren er in 2016 ongeveer 5100 levendgeboren kinderen met Downsyndroom (13 per 10.000 levendgeborenen). Zonder Downsyndroom-gerelateerde medische zwangerschapsafbrekingen zouden dit er rond de 8000 zijn geweest (20,2 per 10.000 levendgeborenen). Het reductiepercentage was 36%, aanzienlijk lager dan in Europa. Voor meer details over reductie en prevalentie in de verschillende staten van de VS: **HTTPS://DOWNSYNDROOM.NL/MEER-INFO/FAQ/#HOEVEEL-MENSEN-MET-DOWNSYNDROOM-ZIJN-ER**

AANTAL MENSEN MET DOWNSYNDROOM IN NEDERLAND

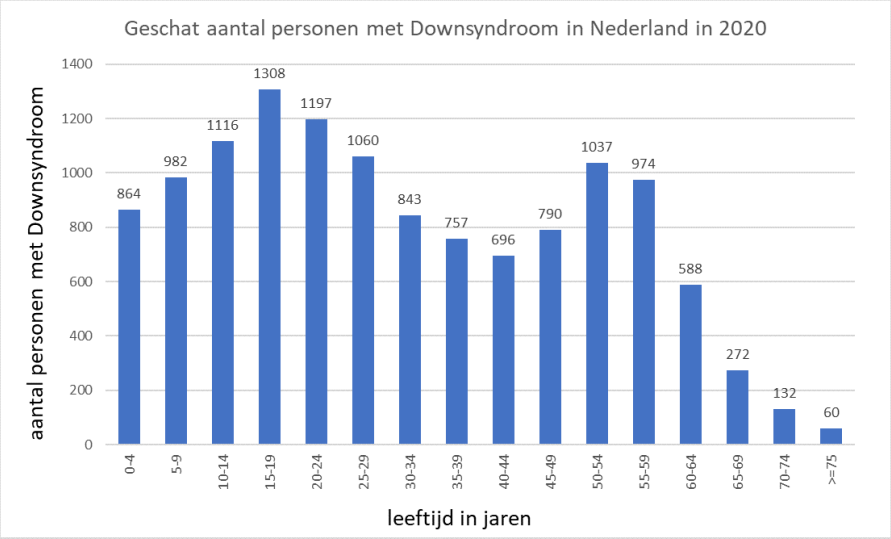
Door gegevens over geboorteprevalentie te combineren met een model voor de (stijgende) levensverwachting van mensen met Downsyndroom kan worden ingeschat hoeveel mensen met Downsyndroom er in Nederland zijn [11] [12]. In 2020 waren dit er circa 12.700 (**Figuur 3**).

Vooral door een veel hogere overleving in de eerste levensjaren is de levensverwachting van mensen met Downsyndroom sterk verbeterd van onder de 9 jaar in 1920 tot tegen de 60 jaar nu [26] [27] [28]. Hierdoor is het aandeel volwassenen en ouderen met Downsyndroom gestegen. In 1950 was in Nederland circa 80 procent van de mensen met Downsyndroom jonger dan 20 jaar, 17% was 20-39 jaar en slechts 3% was 40 jaar of ouder [11] [12]. Ter vergelijking: in 2020 was dit respectievelijk 34%, 30% en 36%. Er moet dus rekening worden gehouden met een aanzienlijk aantal mensen met Downsyndroom met een extra zorgvraag door veroudering.

AANTAL MENSEN MET DOWNSYNDROOM IN ANDERE LANDEN

Voor meer informatie over aantallen mensen met Downsyndroom in andere landen, zie de volgende factsheets voor respectievelijk Europa, USA, Australië en Nieuw Zeeland op **HTTPS://DOWNSYNDROOM.NL/MEER-INFO/FAQ/#HOEVEEL-MENSEN-MET-DOWNSYNDROOM-ZIJN-ER** [13] [26] [29] [30].

Figuur 3 – *Aantal personen met Downsyndroom in Nederland*



1.4 WAT DOET EEN EXTRA CHROMOSOOM 21?

Als gevolg van het extra chromosoom 21 komen bepaalde uiterlijke, lichamelijke en ontwikkelingsgerelateerde kenmerken vaker voor bij mensen met Downsyndroom. Het extra chromosoom 21 is echter geen 'vreemd' lichaam, het is gewone genetische informatie afkomstig van de ouders. Het is bovendien slechts een klein deel van de totale genetische informatie. Kinderen met Downsyndroom lijken dan ook op hun ouders, broertjes en zusjes.

GENDOSIS

Op het 21ste chromosoom bevinden zich meer dan 200 verschillende genen die coderen voor bepaalde proteïnen. Daarnaast codeert dit chromosoom voor nog 400 andere genproducten [2].
Het in drievoud (in plaats van in tweevoud) aanwezig zijn van het genetische materiaal op het chromosoom nummer 21 leidt tot een verhoging van de 'dosering' van deze proteïnen en andere genproducten met gemiddeld 50 procent. Deze overmaat leidt tot cascades van veranderingen in allerlei biologische processen en dit heeft verregaande consequenties voor de ontwikkeling. Hoe dat precies werkt is al decennia onderwerp van vele studies.

DEREGULERING

Naast de directe effecten van de hogere dosering van bepaalde genproducten van het 21ste chromosoom, wordt de regulatie van de activiteit van allerlei genen, ook genen die op andere chromosomen liggen, veranderd door de aanwezigheid van het extra genetische materiaal op het 21ste chromosoom. Hoe een gen tot uitdrukking komt, wordt namelijk ook door andere genen en door de omgeving beïnvloed. Genen kunnen in meerdere of mindere mate geactiveerd zijn. Ook kan de uitwerking van producten die door een gen worden gemaakt, in meerdere of mindere mate worden gestimuleerd of geremd door andere factoren. In welke mate genen actief zijn en hoe genen precies uitwerken op de ontwikkeling van een organisme wordt bestudeerd binnen de epigenetica. Bij Downsyndroom is de epigenetische regulering van genen en genproducten verstoord. Allerlei eiwitten, ook als deze op andere chromosomen dan het 21ste worden gecodeerd, zijn in overmaat (maar soms ook in ondermaat) aanwezig. Er is sprake van eiwitderegulering [31].

MUISMODELLEN

Het menselijk genoom is inmiddels goed in kaart gebracht. Dat maakt het mogelijk om op een gerichte manier onderzoek te doen naar de expressie en functie van verschillende genen en naar hun interactie. Ook geeft dit een leidraad voor het ontwikkelen van muismodellen voor Downsyndroom. Een veel gebruikt muismodel is daarbij de Ts65Dn muis. Deze heeft het gehele muizenchromosoom 16 in drievoud. Op dit muizenchromosoom ligt een groot aantal genen die in hoge mate overeenkomen met die op het menselijke chromosoom 21. Ook vertoont deze muis diverse lichamelijke, gedragsmatige en neurologische kenmerken die lijken op kenmerken bij mensen met Downsyndroom, zoals de vorm van schedel en gezicht, hartproblemen én leer- en geheugengebreken. Om een gedetailleerd inzicht te verkrijgen in de uitwerking van genen en combinaties van genen creëren onderzoekers systematisch variaties van muismodellen met alleen

een partiële trisomie, ofwel met een aantal genen van het muizenchromosoom 16, ofwel met een aantal aan het muisgenoom toegevoegde menselijke genen. Daarbij zijn onderzoekers met name geïnteresseerd in de processen die leiden tot het ontstaan van cognitieve beperkingen. Er wordt geprobeerd de complexe netwerken van biochemische processen te identificeren die bijdragen aan het ontstaan hiervan. Daarnaast is er veel focus op het ontrafelen van processen die leiden tot het verhoogde risico op de ziekte van Alzheimer bij ouderen met Downsyndroom. Zie hierover ook **HOOFDSTUK 2**.

DE OMGEVING DOET ERTOE

De ontwikkeling van kinderen – met of zonder Downsyndroom – komt tot stand in een wisselwerking tussen vele factoren, niet alleen genetische factoren en eventueel bijkomende lichamelijke of medische problemen, maar ook allerlei omgevingsinvloeden, zoals gezinssamenstelling, sociale klasse, woonomstandigheden, ontwikkelingsstimulering, kwaliteitsverschillen tussen scholen en levensstijl. Al deze invloeden tezamen bepalen de individuele ontwikkeling.

INSPELEN OP DE PERSOON

Hoewel algemene kennis over Downsyndroom ons kan helpen onze aanpak te bepalen, moeten we ons niet blindstaren op het label. Gezien de grote variabiliteit is het cruciaal dat de aanpak wordt afgestemd op de individuele persoon.

ONDERZOEK NAAR BIOMEDISCHE THERAPIEËN

Onderzoekers hopen dat meer inzicht in de achterliggende biochemische processen het uiteindelijk mogelijk zal maken om medicinaal de cognitieve beperkingen van mensen met Downsyndroom te verminderen en/of het risico op de ziekte van Alzheimer te verkleinen. We gaan hieronder in op een aantal voorbeelden van onderzoek naar dergelijke eventuele biomedische therapieën.

2.1 GABAA-ANTAGONISTEN

De Ts65Dn muis – een veel gebruikt model voor Downsyndroom – presteert minder goed bij visueel ruimtelijke herkenningstaken, zoals het leren van oriëntatie binnen een doolhof. Er is een minder goede werking van de hippocampus, een hersengebied dat bij dergelijke leer- en geheugentaken een belangrijke rol speelt. Onderzoekers denken dat dit het gevolg is van een onbalans in de fijnregeling van activerende en afremmende verbindingen tussen neuronen. Er is bij deze muis sprake van te veel afremmende effecten. De daarvoor verantwoordelijke neuronen worden gekarakteriseerd door het gebruik van een bepaalde neurotransmitter met de naam GABA. Het toedienen van lage doses van niet-competitieve GABAA-antagonisten, stoffen die de werking van GABA verminderen, blijkt in staat om het normale cognitief functioneren bij Ts65Dn-muizen te herstellen. Dit werkte zelfs nog bij reeds volwassen muizen [2] [32]. In een exploratief onderzoek bij tieners en volwassenen met Downsyndroom bleek dat deze aanpak (met het medicijn Basmisanil) veilig is en goed wordt getolereerd door de deelnemers. In een grotere vervolgstudie kon echter geen effect worden vastgesteld [33]. De trial heeft dus geen 'leerpil' voor Downsyndroom opgeleverd, maar het heeft wel laten zien dat interventieonderzoeken goed uitvoerbaar zijn.

2.2 GROENE THEE-EXTRACT (EGCG)

Er wordt veel onderzoek gedaan naar de mogelijke werking van groene thee-extract met de werkzame stof epigallocatechin-3-gallaat (EGCG). EGCG remt de activiteit van het DYRK1A-gen. Het in drievoud aanwezig zijn van het DYRK1A-gen wordt gezien als een belangrijke factor die een cascade van eiwitderegulering in gang zet bij mensen met Downsyndroom **(ZIE OOK PARAGRAAF 1.4)** [31]. Een recente studie laat zien hoe een combinatie van groene thee-extracten en omgevingsverrijking meer dan 70% van de eiwitderegulering bij trisomische muizen herstelt [31]. De combinatie van EGCG met omgevingsverrijking had meer effect dan ieder van deze componenten afzonderlijk.

COGNITIEF FUNCTIONEREN

In een dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie weten onderzoekers en deelnemers pas na afloop van het onderzoek welke deelnemers een medicijn en welke er een

placebo hebben gekregen. Het is de gouden standaard van onderzoek naar medicijnen. In een dergelijke studie toonden onderzoekers aan dat jongvolwassenen met Downsyndroom cognitief meer vooruitgang boekten (op visueel geheugen, impulsbeheersing en adaptief functioneren) na 12 maanden cognitieve training met EGCG dan na dezelfde periode cognitieve training met placebo [34]. De opvolger van dit onderzoek – een recente eveneens dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie met schoolgaande kinderen met Downsyndroom – laat zien dat EGCG ook voor kinderen (6-12 jaar) veilig is. Maar, in deze studie konden er geen positieve effecten worden aangetoond [35]. De onderzoekers merken hierbij op dat mogelijk de dosis te laag is geweest en/of dat de gebruikte neuropsychologische testen wellicht niet geschikt zijn om subtiele veranderingen in cognitief functioneren voldoende nauwkeurig vast te stellen. Ouders vulden daarnaast vragenlijsten in over het cognitieve functioneren van hun kind.
Deze lieten voor de EGCG-groep, althans voor de meisjes, wel meer cognitieve vooruitgang zien wat betreft executieve en schoolse vaardigheden. De onderzoekers stellen dat er op dit moment nog te weinig bewijs is voor positieve effecten om EGCG als supplement voor kinderen met Downsyndroom te adviseren [35].

MITOCHONDRIËN

Er zijn nog enkele andere onderzoeken die wijzen op mogelijke gunstige effecten van EGCG. Zo is er gekeken naar de energiehuishouding in afzonderlijke cellen van mensen met Downsyndroom [36].
De onderzoekers keken daarvoor naar mitochondriën, de energiefabriekjes van de cel. Zij stelden bij de cellen van mensen met Downsyndroom een afgenomen capaciteit van het mitochondriale ATP-productiesysteem vast en – als gevolg daarvan – een (voor cellen schadelijke) overproductie van zuurstofradicalen en -ionen. Toevoeging van EGCG normaliseerde de werking van de mitochondriën. Andere onderzoekers onderzochten vervolgens of een combinatie van EGCG en omega-3 veilig kan worden toegepast bij jonge kinderen met Downsyndroom (1-8 jaar) [37]. Dat was het geval. Pure cafeïnevrije EGCG (10 mg per kilo lichaamsgewicht per dag) opgelost in een halve à een hele theelepel omega-3 (om de opneembaarheid van EGCG te verhogen) normaliseerde de werking van de mitochondriën. Qua cognitieve ontwikkeling konden er echter geen verschillen worden aangetoond tussen de kinderen die behandeld waren met EGCG en een controlegroep van onbehandelde kinderen met Downsyndroom. Toch raden deze onderzoekers bij Downsyndroom EGCG-suppletie – onder medische begeleiding – aan. Daarbij moet het foliumzuurgehalte in het plasma goed worden gecontroleerd. In het onderzoek daalde bij 20% van de deelnemers dit foliumzuurgehalte te ver. Dit kon worden verholpen met foliumzuursuppletie (om de dag 2,5 mg) [37].

LICHAAMSGEWICHT

Mensen met Downsyndroom hebben vaker obesitas. In een dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie werd het effect onderzocht van EGCG op het lichaamsgewicht bij jongvolwassenen met Downsyndroom [38]. Daarbij keken de onderzoekers of er een verband zou kunnen zijn met veranderingen in het lipidenprofiel, door middel van de bepaling van hun totale cholesterol- en

triglyceride-niveau. Tussen de EGCG- en de placebogroep werden er na twaalf maanden significante verschillen gevonden, zowel qua gewicht als lichaamsvet. De gevonden veranderingen in de lichaamssamenstelling hingen samen met veranderingen in het lipidenprofiel. De resultaten suggereren dat EGCG een – bescheiden – gunstig effect kan hebben op de gewichtsbeheersing van mensen met Downsyndroom. Dit gold overigens vooral voor mannen.

GEZICHTSONTWIKKELING

Starbuck e.a. (2021) analyseerden het effect van EGCG op de gezichtsontwikkeling bij Downsyndroom [39]. In het experimentele deel van de studie werden de EGCG-supplementen getest bij muizen. De onderzoekers begonnen al voor de geboorte van de muizenpups met de behandeling. Ze voegden daartoe een lage (30 mg/kg/dag) of een hoge dosis (100 mg/kg/dag) groene thee-extracten aan het drinkwater van de zwangere muizen toe. De lage dosisbehandeling had een positief effect op de muismodellen met Downsyndroom. Bij 60% was de gezichtsvorm van de trisomische muizen niet meer te onderscheiden van die bij de niet-trisomische muizen. De behandeling met hoge doses genereerde zeer gemengde resultaten en verstoorde in sommige gevallen zelfs de normale gezichtsontwikkeling, waardoor extra dysmorfologie ontstond. Dat gebeurde bij alle muizen, zowel bij de modellen voor Downsyndroom als in de controlegroep [39].

Het tweede deel van de studie was observationeel. 287 kinderen tussen 0 en 18 jaar namen deel, waaronder kinderen met Downsyndroom die wel (n = 13) of niet (n = 63) EGCG-suppletie kregen. Iedereen in de behandelde groep gebruikte zelfmedicatie en volgde geen voorgeschreven protocol. Alle deelnemers werden vanuit verschillende hoeken gefotografeerd om een 3D-model van hun gezicht te maken. De onderzoekers bepaalden de afstanden tussen 21 gezichtsherkenningspunten.

In de jongste groep (0-3 jaar) verschilden 57% van die afstanden aanzienlijk tussen gezichten van onbehandelde kinderen met Downsyndroom en kinderen zonder Downsyndroom. Bij baby's en peuters met Downsyndroom die wel een EGCG-behandeling kregen, was dit verschil veel kleiner, slechts 25%.
Na inname van EGCG neemt de gezichtsdysmorfologie blijkbaar af en lijken de gezichten van kinderen met of zonder Downsyndroom meer op elkaar. Een vergelijkbaar effect in de adolescente groep kon niet worden vastgesteld [39].

De bevindingen suggereren dat groene theesupplementen alleen van invloed zijn op de ontwikkeling van het gezicht, wanneer ze worden toegediend in de vroege stadia van het leven. Verder blijken de effecten van EGCG sterk afhankelijk van de dosis. Bij een lage dosis kunnen er gunstige effecten zijn, maar er is meer onderzoek nodig om te bepalen welke dosis veilig en effectief is. De onderzoekers merken op dat EGCG-producten commercieel verkrijgbaar zijn en regelmatig worden gebruikt als algemene gezondheidsbevorderende verbindingen. Zij raden aan om bij zelfmedicatie altijd een arts te raadplegen [39].

2.3 SONIC HEDGEHOG

Uit fundamenteel onderzoek is naar voren gekomen dat de hersenen van mensen met trisomie 21 in onvoldoende mate reageren op een bepaalde groeifactor ('sonic hedgehog', kort: SHH) die van invloed is op de ontwikkeling van weefsels. Bij de Ts65Dn-muis is het mogelijk gebleken om het ontwikkelingsproces van het cerebellum (kleine hersenen) te normaliseren door toediening kort na de geboorte van een experimentele stof die de SHH-signaalroute stimuleert [32] [40].

Gao e.a. (2021) ontwikkelden vervolgens muismodellen van Downsyndroom waarbij genen waren ingebouwd die de SHH-productie verhoogden ofwel in de kleine hersenen ofwel in het voorste deel van de hersenen (waaronder de hippocampus) [41]. De muizen met overexpressie van SHH in het voorste deel van de hersenen presteerden aanmerkelijk beter op ruimtelijke oriëntatie en geheugentaken. Ook verloren zij minder van deze vaardigheden bij het verouderen.

Klein e.a. (2022) deden onderzoek met stamcellen van mensen met Downsyndroom [42]. Zij lieten deze ontwikkelen richting neurale voorlopercellen: ruggenmergachtige en hersenachtige voorlopercellen. Vervolgens activeerden zij SHH om de voorlopercellen te stimuleren zich te ontwikkelen naar oligodendrocyten, cellen die in het centrale zenuwstelsel een rol spelen in de myelinisatie van zenuwceluitlopers. Myeline is een laagje vet en eiwit rondom zenuwceluitlopers. Het maakt de informatieoverdracht tussen zenuwcellen efficiënter. In de hersenen van mensen met Downsyndroom is er sprake van onvoldoende myelinisatie en dit wordt gezien als een van deel van de verklaring voor de verstandelijke beperking. Na toediening van SHH vonden de onderzoekers dat twee genen (OLIG2 en NKX2.2) die een belangrijke rol spelen bij de vorming van oligodendrocyten waren gedereguleerd in de hersenachtige voorlopercellen, maar niet in de ruggenmergachtige voorlopercellen. In de hersenachtige voorlopercellen kon deze ontregeling van genen – en de daarmee samenhangende verminderde differentiatie van de voorlopercellen richting oligodendrocyten – worden genormaliseerd door de concentratie te verhogen van een molecuul dat de SHH-signaalroute stimuleert [42].

De onderzoeken suggereren dat een normalisatie van de SHH-signaalroute vroeg in de ontwikkeling de verstandelijke beperking bij mensen met Downsyndroom zou kunnen verminderen. Dit is nog toekomstmuziek. Er is nog veel fundamenteel onderzoek nodig om te kunnen bepalen met welk medicijn, met welke dosis en op welk moment in de ontwikkeling dit op een veilige en effectieve manier zou kunnen worden gedaan [42].

2.4 ONDERZOEK NAAR HET ONTSTAAN VAN DE ZIEKTE VAN ALZHEIMER BIJ DOWNSYNDROOM

Vanaf een jaar of veertig lopen mensen met Downsyndroom een verhoogd risico op het ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer. De gemiddelde leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld ligt rond de 55 jaar [2] [43]. De spreiding hierin is enorm: bij 95% wordt de diagnose ergens tussen de 38 en 69 jaar gesteld [44]. Een vergelijkbare wijde range (34-70 jaar) vindt men ook bij mensen in de algehele populatie met een familiaire (erfelijke) vorm van vroegtijdige ziekte van Alzheimer [44]. Volgens een recente studie zou bij 80% van de overlijdens van veertigplussers met Downsyndroom de ziekte van Alzheimer een rol spelen [44].

PERCENTAGES

In de leeftijdsgroep 40-49 jaar vindt men in onderzoeken naar mensen met Downsyndroom bij 6% à 10% de ziekte van Alzheimer [45] [46] [47]. Bij 50-59 jarigen ligt dit percentage rond de 30% [45] [46] [47]. Boven de 60 jaar rapporteren onderzoekers variërende percentages van 26% in een Nederlands onderzoek van Coppus e.a. (2006) tot meer dan de helft in andere onderzoeken [47] [45] [46] [48]. Coppus e.a. zoeken de verklaring voor dit relatief lage percentage in hun studie boven de 60 jaar in de hogere sterfte van mensen met Alzheimer onder de 60 jaar [47]. Bovendien waren de meeste van de zestigplussers in hun onderzoek relatief jonge zestigplussers.

Verschillen in percentages met de ziekte van Alzheimer zijn onder andere afhankelijk van de precieze leeftijdsopbouw in het onderzoek, de selectie van de onderzoekspopulatie, de wijze waarop wordt bepaald of iemand voldoet aan de diagnose Alzheimer en het type onderzoek. Bij cross-sectioneel onderzoek, waarbij op één moment in de tijd wordt gemeten, zullen in een groep van 60-64 jaar lagere percentages worden gerapporteerd dan wanneer een groep 60-jarigen wordt gevolgd totdat zij 65 jaar zijn geworden. In een longitudinaal onderzoek met een follow-up van 20 jaar naar 77 vrouwen met Downsyndroom (tussen de 35-60 jaar aan het begin van de studie) ontwikkelde vrijwel iedereen uiteindelijk dementie [49]. Het risico op dementie nam in dit onderzoek toe van 23% op de leeftijd van 50 jaar, naar 45% met 55 jaar tot 88% met 65 jaar.

HET APP-GEN

Al decennia voordat de ziekte van Alzheimer zich uit in gedrag en cognitie, is er in de hersenen van mensen met Downsyndroom een stapeling van amyloïde plaques. Dit hebben zij gemeen met mensen met een familiaire vorm van vroege dementie waarbij sprake is van verdubbeling van het APP-gen. Dit gen bevindt zich op het 21ste chromosoom. Het is dus in drievoud aanwezig bij mensen met Downsyndroom. Bij de weinige mensen met een partiële trisomie 21 bij wie het APP-gen niet in drievoud maar in tweevoud aanwezig is, treedt er nauwelijks stapeling van amyloïde plaques op en ook geen ziekte van Alzheimer [50] [51].

Het APP-gen codeert voor het APP-eiwit (amyloïdvoorlopereiwit). APP is belangrijk bij de groei en reparatie van zenuwcellen. Het wordt regelmatig vervangen. Bij de afbraak wordt APP in kleine stukjes geknipt. Een van de afvalproducten is bèta-amyloïd. Als er hiervan een overmaat aanwezig is, dan ontstaat er een proces waarbij deze eiwitten aan elkaar gaan plakken tot onoplosbare draden, zogenaamde seniele plaques. Dit proces richt op den duur schade aan in de hersenen.

Lang is de theorie geweest dat deze seniele plaques de cruciale rol spelen in het ontstaan van de ziekte. Inmiddels wordt meer en meer gekeken naar de voorlopers van deze plaques, zogenaamde oligomeren, oplosbare tussenproducten waarbij slechts een klein aantal bèta-amyloïde moleculen aan elkaar zijn geklit. Juist deze oligomeren blijken giftig te zijn voor de neuronen [52].

ENDOSOMALE DYSFUNCTIE

Een specifieke populatie neuronen ('basal forebrain cholinergic neurons', kort: BFCN), die de communicatie verzorgen tussen de basale voorhoofdkwabben en de hippocampus, degenereert bij de ziekte van Alzheimer, bij Downsyndroom en bij Ts65Dn-muizen [2] [32] [53] [54] [55]. Deze neuronen hebben specifieke signalen nodig om actief te blijven. Deze worden vervoerd door endosomen, kleine zakvormige structuren in de cellen. Dit proces functioneert minder goed bij Downsyndroom en bij de ziekte van Alzheimer. Bij de Ts65Dn-muis blijkt een belangrijk signaal, namelijk zenuwgroeifactor (NGF), niet goed te worden getransporteerd van de zenuwuiteinden in de hippocampus terug naar het cellichaam van het neuron in de basale voorhoofdskwabben. Dit leidt uiteindelijk tot het afsterven van de betreffende neuronen (de BFCN). Door experimenten met muismodellen met verschillende combinaties van genen in drievoud is aangetoond dat dit (alweer) grotendeels wordt veroorzaakt door het APP-gen. Een afbraakproduct van het APP-eiwit (Aβ42) interfereert met het terugtransport van de zenuwgroeifactor [2] [32] [53] [54] [55].

HET DYRKIA-GEN

Behalve het APP-gen speelt ook het DYRK1A-gen een rol. Overactiviteit van dit gen – in drievoud aanwezig bij mensen met Downsyndroom – versterkt in de hersenen de afbraak van APP tot het schadelijke Aβ42 [2].

Bovendien heeft het DYRK1A-gen invloed op het tau-eiwit. Ook dit eiwit speelt een rol in het ontstaan van de ziekte van Alzheimer. Het kan zich ophopen tot schadelijke kluwens. Amyloïde plaques kunnen voorkomen bij mensen zonder de ziekte van Alzheimer. Maar bij de ziekte van Alzheimer vind je naast amyloïde plaques altijd ook kluwens van tau. Tau speelt een belangrijke rol in het mogelijk maken van vervoer van stoffen in de cel. Daarvoor is het belangrijk dat er een evenwicht is tussen de actieve vorm van tau en de inactieve gefosforyleerde vorm (pTau). Een te sterke werking van het DYRK1A-gen verandert de verhouding tussen die verschillende vormen van het tau-eiwit. Er ontstaat te veel gefosforyleerd tau. Dit gaat samenklonteren. Het gefosforyleerd tau in zo'n kluwen kan niet meer terug worden veranderd in de actieve vorm van tau. Daardoor wordt het transport van stoffen binnen zenuwcellen verstoord en kunnen deze afsterven [2] [56].

ROL VAN ANDERE GENEN

Ook andere genen dan APP en DYRK1A kunnen een rol spelen [2]. Zo verhoogt de aanwezigheid van het ε4 allel van het APOE-gen (op het 20ste chromosoom) het risico op de ziekte van Alzheimer bij mensen met en zonder Downsyndroom. APOE speelt een regulerende rol in het endosomale transport van amyloïde en daarmee in het opruimen van een overmaat hiervan [2].

Onderzoek naar muizen met partiële trisomie met wisselende combinaties van genen in drievoud laat zien dat de uitwerking van APP op de stapeling van bèta-amyloïd gemodificeerd wordt door andere genen op het 21ste chromosoom. Sommige genen lijken een beschermende rol te spelen [57].

AFWEERSYSTEEM

Het afweersysteem probeert de ophopingen van amyloïde en tau op te ruimen. Op het moment dat er veel ophopingen zijn, gaat dit proces averechts werken. De ontstekingsreacties – in de hersenen en later ook in de bloedvaten rondom de hersenen – slaan op hol [56] [53]. Ook bij de ontwikkeling van de ziekte van Alzheimer bij mensen met Downsyndroom speelt dit [53]. Het onderdrukken van deze ontstekingsreacties wordt al heel lang gezien als een mogelijke therapie.

Volgens Ahmed e.a. (2022) is er bij mensen met Downsyndroom, als gevolg van een niet goed functionerend immuunsysteem, sowieso sprake van chronische ontstekingsreacties [58]. Uit eerder onderzoek was bekend dat een bepaalde cytokine – met naast een remmende werking op sommige aspecten van het immuunsysteem juist ook een stimulerende werking op andere aspecten – de cognitie verbeterde en de hersenpathologie verminderde in muismodellen met de ziekte van Alzheimer [58]. Bovendien bleek dit ook zo te werken in een trial met mensen uit de algehele bevolking met milde tot matige Alzheimerdementie [58] [59]. Het middel heet 'granulocyte-macrophage colonystimulating factor', afgekort GM-CSF, als medicijn bekend onder de naam Sargramostim.

Ahmed e.a (2022) keken naar de effecten van dit medicijn bij gewone muizen (wild-type, afgekort WT) en bij een specifiek muismodel met Downsyndroom (Dp16) [58]. In vergelijking met muizen die een placebo hadden gekregen, werden bij toediening van GM-CSF zowel WT-muizen als Dp16-muizen slimmer in het navigeren van een doolhof.

De Dp16-muizen lieten zoals verwacht allerlei afwijkingen in de hersenen zien. Maar deze hersenpathologie was minder uitgesproken als zij GM-CSF hadden gekregen. De onderzoekers concluderen dat GM-CSF een gunstig effect zou kunnen hebben op het cognitief functioneren van oudere mensen in het algemeen en dat van mensen met Downsyndroom van alle leeftijden in het bijzonder. Er is een trial in voorbereiding met jongvolwassenen met Downsyndroom [58].

ONDERZOEK NAAR MEDICIJNEN TEGEN DE ZIEKTE VAN ALZHEIMER

Wereldwijd wordt er heel veel onderzoek gedaan naar het voorkomen, vertragen of behandelen van de ziekte van Alzheimer. Er is hierin helaas maar beperkt succes geboekt. Veel onderzoek richt zich op het omlaag brengen van de APP-spiegels en/of het verwijderen van amyloïde plaques. Veel aandacht gaat daarbij uit naar het

inzetten van monoklonale antilichamen tegen bèta-amyloïd. Deze moeten het lichaam ondersteunen in het verwijderen van dit eiwit en het oplossen van plaques. Een van de hierop gebaseerde medicijnen is Aduhelm. Uit trials met mensen met beginnende ziekte van Alzheimer is gebleken dat dit middel inderdaad de amyloïde plaques oplost [60] [61]. Het is voorwaardelijk goedgekeurd door de Amerikaanse geneesmiddelenwaakhond. In Europa is het niet goedgekeurd. Deskundigen zijn namelijk verdeeld over dit middel. Critici wijzen erop dat de ziekte van Alzheimer wordt veroorzaakt door meer dan alleen ophopingen van amyloïd. Ook kan Aduhelm het brein laten opzwellen en daardoor juist cognitieve achteruitgang veroorzaken [60] [61]. Nog recenter zijn resultaten gepubliceerd van een trial met mensen met beginnende ziekte van Alzheimer met nog een ander medicijn van dit type, Lecanemab. Dit middel bleek meer effect te sorteren dan Aduhelm, zowel wat betreft markers voor de amyloïde status als cognitief. In vergelijking met de placebogroep gingen degenen die Lecanemab gebruikten minder achteruit. Ook waren er bij minder mensen ernstige bijverschijnselen (bij 12,5% in plaats van 40%) [62] [63]. Aducanumab en Lecanemab zijn medicijnen op basis van natuurlijke antilichamen tegen bèta-amyloïd. Ze lijken een klein effect te hebben, maar laten ook ernstige bijwerkingen zien. Een Amerikaanse onderzoeksgroep werkt aan het ontwikkelen van een klein synthetisch molecuul, een cyclische peptide, als alternatief [52]. Net als de natuurlijke antilichamen bindt dit synthetische molecuul aan bèta-amyloïd. Maar het heeft een aantal voordelen:

- In tegenstelling tot de natuurlijke antilichamen passeert het molecuul de bloed-hersenbarrière goed. Dat betekent dat er een lagere dosering nodig zal zijn om effect te sorteren.
- In tegenstelling tot de natuurlijke antilichamen wekt dit synthetische molecuul geen afweerreacties op en kan het daardoor langer in het lichaam aanwezig zijn. Daardoor zal minder vaak een injectie nodig zijn.
- Met een radioactieve variant van deze stof kunnen al heel vroeg amyloïde bèta-oligomeren (een voor het brein zeer giftige oplosbare vorm van kleine aantallen aan elkaar geklitte bèta-amyloïde moleculen) zichtbaar worden gemaakt, lang voordat er klinische symptomen van de ziekte van Alzheimer zijn. Het herkennen van vroege stadia van de ziekte is belangrijk, omdat eerder ingrijpen meer effect – en waarschijnlijk ook minder bijverschijnselen – zal geven.

En het belangrijkste: het middel lijkt goed te werken. Wanneer de cyclische peptide wordt toegediend in het presymptomatische stadium (dus lang voor er klinische verschijnselen zijn van de ziekte van Alzheimer), dan blokkeert dit de verdere vorming van amyloïde bèta-oligomeren. Dit werkte met menselijke zenuwcellen (in vitro), bij C. elegans-wormen en bij Alzheimer-muismodellen. De behandelde muizen ontwikkelden vervolgens geen klinische verschijnselen van de ziekte van Alzheimer. Bij de muisproeven zijn er geen tekenen van toxiciteit van de cyclische peptide gebleken. De onderzoeksgroep werkt nu aan de ontwikkeling van een geschikt medicijn. Misschien wordt dit de doorbraak waaraan al decennia wordt gewerkt.

Bij de gebruikelijke trials met medicijnen worden mensen met een verstandelijke beperking, dus ook mensen met Downsyndroom, uitgesloten. Ook zijn er relatief weinig trials specifiek voor mensen met Downsyndroom. Over dit gebrek aan aandacht bestaat al langere tijd onvrede bij onderzoekers – in Nederland bijvoorbeeld Alain Dekker van de Rijksuniversiteit Groningen –, verwanten van mensen met Downsyndroom en volwassen 'zelf-advocaten' met Downsyndroom [64] [65] [66]. Juist omdat de kans erop zo enorm groot is, vormen mensen met Downsyndroom een optimale groep om meer inzicht te verwerven in de ziekte van Alzheimer. Hoewel verschillende studies naar mensen met Downsyndroom een vergelijkbare gemiddelde leeftijd laten zien waarop de ziekte zich voor het eerst manifesteert, is de individuele variatie hierin groot. Het is belangrijk meer inzicht te verkrijgen welke (al dan niet te beïnvloeden) factoren hierop effect uitoefenen [44] [67].

Deze boodschap is inmiddels aangekomen bij beleidsmakers, in ieder geval in de Verenigde Staten. Medicare, een sociaal verzekeringsprogramma van de Amerikaanse federale overheid, heeft onlangs aangegeven dat mensen met Downsyndroom niet automatisch van deelname aan algemene trials zouden moeten worden uitgesloten. Bovendien benadrukt Medicare dat het heel belangrijk is om Alzheimeronderzoek te doen in deze groep mensen [65] [66]. In 2018 heeft het Amerikaanse congres het budget voor onderzoek naar interventies die de levenskwaliteit van mensen met Downsyndroom positief zouden kunnen beïnvloeden verhoogd. Dit bedroeg rond de 20 miljoen dollar per jaar in de periode 2001-2014. In 2019 is het verhoogd naar 70 miljoen per jaar [68].

Alldred e.a. (2021) geven een overzicht van 25 trials specifiek voor mensen met Downsyndroom, gericht op hun (cognitief) functioneren of op het voorkomen of vertragen van Alzheimer [68]. Helaas heeft geen van deze studies geleid tot een bewezen effectieve medicatie.

LEVENSSTIJL EN DE ZIEKTE VAN ALZHEIMER

In hoeverre kan levensstijl de ziekte van Alzheimer helpen voorkomen of uitstellen? In de algehele populatie blijkt levensstijl relevant [69]. In een recente grootschalige studie onder ouderen uit de algehele populatie bleek – ongeacht ras, onderwijsniveau, inkomen en eerdere gezondheidsproblematiek – het risico op dementie samen te hangen met: roken, alcoholconsumptie, mate van beweging tijdens de vrije tijd, aantal uren slaap en de mate van gezond eten [70]. In een andere grote studie bleek frequent matig of hoog intensief bewegen het risico op het ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer te verlagen [71]. Dit gold ongeacht het cognitieve niveau bij aanvang. Regelmatig bewegen heeft dus een beschermende uitwerking. Maar geldt dit ook voor mensen met Downsyndroom?

BEWEGEN

Pape e.a. (2021) volgden twee jaar lang 91 personen met Downsyndroom, maar zonder dementie [72]. De gemiddelde leeftijd was 46 jaar bij aanvang. Het risico op achteruitgang in alledaagse vaardigheden, geheugen & oriëntatie, en persoonlijkheid & gedrag was aanzienlijk kleiner bij degenen die (bij aanvang van de studie) minstens drie uur per week matig en/of hoog intensief bewogen in vergelijking met degenen die minder actief waren, ook na controle voor

verschillen in leeftijd, geslacht, mate van verstandelijke beperking, APOE-genotype (een genetisch kenmerk van invloed op stapeling van amyloïde in het brein) en hartproblemen.

In een onderzoek naar 71 volwassenen met Downsyndroom (gemiddelde leeftijd 38 jaar) werd vastgesteld dat, na controle voor relevante andere kenmerken, meer matige beweging en meer dagelijkse stappen – gemeten met een accelerometer aan de pols – weliswaar geen relatie had met het volume van de hippocampus, maar wel samenhing met een hogere score op geheugentests [73]. Meer bewegen lijkt dus een beschermend effect te hebben op het behoud van geheugenfuncties.

Onderzoekers vonden bij 61 niet-dementerende volwassenen met Downsyndroom (gemiddelde leeftijd 37 jaar) dat minder tijd stil zitten en meer tijd matig tot hoog intensief bewegen – gemeten met een accelerometer – samenhing met beter cognitief functioneren [74]. Er was geen verband tussen bewegen en de hoeveelheid amyloid-β en tau kluwens in het brein (gemeten met MRI). Maar minder stilzitten en meer bewegen ging wel samen met een hogere mate van integriteit van de witte massa in de superieure en inferieure longitudinale fasciculus, belangrijke zenuwbanen die hersengebieden met elkaar verbinden. Voldoende lichaamsbeweging lijkt dus een beschermende uitwerking op de cognitie te kunnen hebben bij verouderingsprocessen.

In een interventieonderzoek met 27 volwassenen met Downsyndroom (gemiddelde leeftijd 28 jaar) werd vastgesteld dat zij na een periode van 12 weken met een of twee keer per week bewegingsoefeningen significant hoger scoorden op een geheugentest dan bij aanvang van de studie [75]. Bewegen lijkt dus ook bij mensen met Downsyndroom een positief effect te hebben op het cognitief functioneren.

COGNITIEF UITDAGENDE EN SOCIALE VRIJETIJDSBESTEDING

Er wordt verondersteld dat sociale interacties de hersenen actief houden. In de algehele populatie is in meerdere studies gevonden dat de kans op dementie bij ouderen kleiner is bij een ruime mate van sociale interacties [76] [77] [78].

Onderzoekers volgden 65 volwassenen met Downsyndroom (leeftijd 30-53 jaar) gedurende drie jaar [79]. Daarbij brachten ze aan het begin van de studie de aard van hun vrijetijdsbesteding in kaart. Die vrijetijdsbesteding bleek geen relatie te hebben met β-amyloid in de hersenen aan het begin van de studie of met veranderingen hierin tijdens de follow-up. Maar een hogere mate van cognitief stimulerende vrijetijdsbesteding bleek samen te gaan met een beter episodisch geheugen aan het begin van de studie. En een hogere mate van sociale vrijetijdsbesteding aan het begin van de studie hing samen met minder achteruitgang in het episodische geheugen in de drie jaar dat de volwassenen werden gevolgd. Dit suggereert dat bij volwassenen met Downsyndroom cognitief stimulerende en sociale vrijetijdsbesteding een beschermende uitwerking kan hebben op het episodisch geheugen.

SLAAP

Onderzoekers van de Radbouduniversiteit toonden bij mannen van middelbare leeftijd uit de algehele bevolking aan dat een nacht slaapdeprivatie leidt tot een verhoging van de spiegels van het schadelijke Aß42 in het hersenruggenmergvocht [80]. De onderzoekers spreken daarom het sterke vermoeden uit dat langdurig verstoorde slaap het risico op de ziekte van Alzheimer verhoogt.

Slaapapneu (OSA), waarbij de slaap veelvuldig wordt onderbroken omdat de adem stokt als gevolg van het dichtklappen van de bovenste luchtwegen, komt veel voor bij mensen met Downsyndroom [81]. Lao e.a. (2022) deden onderzoek naar 116 ouderen met Downsyndroom (gemiddelde leeftijd 50 jaar) [82]. Van deze personen was bekend of zij OSA hadden, hoelang zij dit hadden en of het behandeld werd. Bovendien beschikten de onderzoekers over MRI-beelden en PET-scans van de amyloïde ophoping in het brein. Zoals verwacht hadden mensen met OSA gemiddeld een hoger BMI. Obesitas verhoogt het risico op OSA. Andersom kan OSA bijdragen aan het ontstaan en verergeren van obesitas. OSA heeft nadelige effecten op het brein: de deelnemers met OSA lieten een hogere mate van amyloïdestapeling zien. Gedurende de slaap ruimt het brein amyloïde op. Een verstoorde slaap leidt hoogstwaarschijnlijk tot een minder effectieve reiniging. Bij mensen met Downsyndroom is er als gevolg van het in drievoud aanwezig zijn van het APP-gen sprake van te veel ophoping van amyloïde en dit speelt een rol in het ontstaan van Alzheimer. OSA zal dit proces versnellen. Daarom is diagnose en behandeling van OSA essentieel [82].

GEZONDE VOEDING DOET ERTOE

Li e.a. (2022) keken naar 72.083 personen uit de algehele bevolking, bij aanvang van de studie 55 jaar of ouder en zonder dementie [83]. Gemiddeld werden zij 10 jaar gevolgd. De deelnemers hadden minstens tweemaal tijdens de studieperiode een vragenlijst ingevuld over wat zij de afgelopen 24 uur hadden gegeten. De onderzoekers berekenden welk percentage daarvan bestond uit sterk bewerkt voedsel. Dat is voedsel met veel suiker, vet en/of zout en weinig vezels. Na controle voor verschillen in leeftijd, geslacht, dementie in de familie, hartproblemen en andere risicofactoren voor dementie, bleek dat voor iedere 10% meer dagelijkse consumptie van sterk bewerkt voedsel het risico op dementie met 25% toenam. Gezond eten doet er dus toe. Hoe is het in Nederland gesteld met de kwaliteit van de voeding bij mensen met Downsyndroom of een vergelijkbare verstandelijke beperking?

Gast e.a. (2022) deden in Nederland onderzoek naar de kwaliteit van de voeding bij mensen met een verstandelijke beperking die minimaal vijf dagen per week verbleven in een woonvoorziening of dagopvang [84]. Er werd een vergelijking gemaakt met een controlegroep zonder verstandelijke beperking. Gemiddeld hadden de deelnemers met een verstandelijke beperking een hoger BMI. Dit gold in het bijzonder voor deelnemers met een lichte beperking en in mindere mate bij een ernstige beperking. Over het algemeen aten deelnemers met een verstandelijke beperking te veel suiker, vleeswaren en andere ongezonde voedingsproducten en te weinig omega-3 vetzuren. De lage kwaliteit van voeding was zorgwekkend, vooral bij deelnemers met een lichte

verstandelijke beperking. Zij dronken veel suikerhoudende dranken en gebruikten veel producten die geassocieerd worden met een verhoogd risico op obesitas.
De onderzoekers verwachten dat een verbetering van de eetgewoonten de ziektelast binnen deze doelgroep kan verlagen. Wij willen er hieraan toevoegen dat het verlagen van de hoeveelheid sterk bewerkt voedsel ook van invloed zou kunnen zijn op BMI, slaapapneu en de ontwikkeling van de ziekte van Alzheimer bij mensen met Downsyndroom.

LICHAMELIJKE KENMERKEN EN MEDISCHE ASPECTEN

Bij mensen met Downsyndroom komt een aantal lichamelijke kenmerken en medische afwijkingen vaker voor. Onderkenning van medische problemen is belangrijk: veel van deze zijn goed behandelbaar. Zo kunnen onnodige extra beperkingen worden voorkomen.

Omdat een aantal afwijkingen verschijnselen geeft die ook zouden kunnen worden toegeschreven aan het hebben van Downsyndroom op zich, is regelmatige preventieve screening hierop noodzakelijk. Zo hoort minder lengtegroei en een vertraagde cognitieve en motorische ontwikkeling bij Downsyndroom op zich, maar dit kan – ook bij een kind met Downsyndroom – worden verergerd door bijvoorbeeld een te traag werkende schildklier. Juist omdat sommige bijkomende medische problemen moeilijker zichtbaar zijn tegen de achtergrond van Downsyndroom is gerichte preventieve screening hierop essentieel. Om deze screening structureel en gecoördineerd te kunnen uitvoeren is er op initiatief van de SDS in 1989 een niet-officiële medische leidraad beschikbaar gekomen, op basis van een Amerikaanse versie [85].
Daarna, om preventieve zorg handen en voeten te geven, werd in 1991 het eerste multidisciplinaire Downsyndroom Teams geformeerd in Voorburg. Inmiddels zijn er tientallen verspreid over het hele land.

In 1995 voltooide TNO een onderzoek onder ouders van kinderen met Downsyndroom. Daarbij werd specifieke aandacht besteed aan ouders die het eerste Downsyndroom Team bezochten. In dit onderzoek werd geconstateerd dat bij de helft van de kinderen van de teambezoekers een 'harde' medische afwijking werd gevonden die was gemist door de reguliere behandelaars van het kind. Dat ging voornamelijk om bij Downsyndroom vaker voorkomende medische afwijkingen (te trage schildklier, vocht achter het trommelvlies, etc.) die de reguliere behandelaars ook hadden kunnen vinden als zij een Downsyndroom specifieke medische richtlijn zouden hebben gevolgd [85].

Naar aanleiding van deze bevinding, werd er vanuit het eerste team in Voorburg het initiatief genomen tot een werkgroep binnen de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) om een officiële Nederlandse richtlijn te schrijven [85]. In 1998 is deze leidraad goedgekeurd door de NVK. In 2009 is er onder leiding van de NVK een nieuwe meer uitgebreide medische leidraad tot stand gekomen. Vervolgens is deze in 2021 gedeeltelijk herzien door een werkgroep met vertegenwoordigers vanuit de kinderartsen, artsen voor verstandelijk gehandicapten en de Stichting Downsyndroom.

Deze nieuwste richtlijn is via deze **LINK** beschikbaar [86].

De algemene inleiding bij de leidraad bevat een overzicht per leeftijd van de minimaal noodzakelijke contactmomenten met zorgverleners en de minimaal noodzakelijke medische screeningstesten.

Het vaker voorkomen van allerlei medische afwijkingen betekent natuurlijk niet dat er bij alle mensen met Downsyndroom daadwerkelijk sprake zou zijn van alle mogelijke bijkomende problemen. Ook in dit opzicht is de variatie groot. Iemand kan ook slechts enkele of zelfs geen van deze bijkomende medische problemen hebben.
Tot slot: het onderstaande overzicht is uitgebreid, maar zeker niet volledig.

3.1 UITERLIJKE KENMERKEN

Een aantal uiterlijke kenmerken komt vaak voor bij kinderen en volwassenen met Downsyndroom, onder andere:

- de oogspleten zijn nauwer en lopen enigszins schuin omhoog;
- de tong is relatief groot in verhouding tot de mond;
- de neus en de oren lijken kleiner;
- de oren zijn wat lager ingeplant;
- het gezicht is rond;
- witte vlekjes in de iris;
- de armen en benen zijn kort in verhouding tot de romp;
- de handen zijn tamelijk breed en de vingers kort;
- er is een dwarse handplooi;
- de ruimte tussen de eerste en tweede teen is groter dan gebruikelijk;
- hypermobiliteit (meer beweeglijkheid) van gewrichten;
- hypotonie (lagere spierspanning).

Mensen met Downsyndroom hebben meestal maar een deel van deze kenmerken. En geen ervan is uniek voor Downsyndroom. Ze komen ook voor bij anderen. Maar als er bij een baby een combinatie van meerdere van deze kenmerken wordt gezien, dan is dat reden voor een vermoeden op Downsyndroom. Bloedonderzoek is altijd noodzakelijk voor uitsluitsel.

Veel van de bovengenoemde uiterlijke kenmerken hebben geen invloed op het functioneren. Er is dan ook geen verband tussen de aanwezigheid van meer of minder aan Downsyndroom gerelateerde uiterlijke kenmerken en het verstandelijk functioneren [87] [88]. Wel hebben hypermobiliteit en hypotonie invloed op de motorische ontwikkeling en een relatief grote tong kan de ontwikkeling van mondmotoriek bemoeilijken.

3.2 LENGTEGROEI EN HOOFDOMTREK

Een geringere lengtegroei is een kenmerk van Downsyndroom. Uit een Nederlandse groeistudie van TNO komt naar voren dat kinderen met Downsyndroom met of zonder milde hartafwijking een gelijke groei laten zien [86] [89]. De eindlengte van deze kinderen is gemiddeld 163,4 cm voor jongens en 151,8 cm voor meisjes. Kinderen met Downsyndroom met een ernstige hartafwijking groeien in het eerste levensjaar – met name in de maanden voorafgaand aan de hartoperatie – iets minder goed en hun eindlengte ligt gemiddeld 2 à 3 cm lager [86] [89].

Voor kinderen met Downsyndroom is een aangepaste berekening van de Target Height (TH) geconstrueerd [89]. De formules zijn ook beschikbaar in de medische leidraad [86]. Groeidiagrammen voor lichaamslengte en wenselijk gewicht, apart voor jongens en voor meisjes met Downsyndroom, zijn via deze **LINK** te vinden. Voor de leeftijd 0-15 maanden bevatten de diagrammen tevens informatie over de hoofdomvang.

GROEIHORMOON

De geringere lengtegroei – en kleinere hoofdomvang – wordt mogelijkerwijs mede veroorzaakt door een dysfunctie van de hypothalamus en als gevolg daarvan een tekort aan insulineachtige groeifactoren (met name IGF-1) [90]. Er is kleinschalig onderzoek uit Zweden naar de effecten van behandeling met groeihormoon bij jonge kinderen met Downsyndroom in de eerste levensjaren [90] [91] [92] [93]. Dit blijkt tot normale IGF-concentraties te leiden en tot normalisatie van de lengtegroei. De groei van de hoofdomtrek normaliseerde echter niet. Verder kon er geen effect worden aangetoond op de verstandelijke ontwikkeling en de ontwikkeling van grove motoriek, maar wel een klein effect op fijne motoriek. In 2010 publiceerde de Zweedse onderzoeksgroep een follow-up [94]. De groeihormoontherapie in de eerste levensjaren bleek geen effect te hebben gehad op de eindlengte. Wel bleken de twaalf behandelde adolescenten, in vergelijking met de controlegroep, een iets grotere hoofdomtrek te hebben. Ook scoorden zij wat beter op alle gebruikte subtesten van twee ontwikkelingstesten (Leiter-R en WISC-III), maar er was geen significant verschil op totaal IQ (verkorte schaal). De onderzoekers vinden dat hun onderzoeksbevindingen erop wijzen dat kinderen met Downsyndroom baat zouden kunnen hebben bij groeihormoontherapie [94]. Omdat het hier een onderzoek betreft met erg weinig deelnemers en de effecten klein zijn, vragen wij ons af of dit wel voldoende reden is om deze behandeling te adviseren. Bovendien is er na deze publicaties geen recenter onderzoek meer gepubliceerd naar trials met groeihormoonbehandeling bij kinderen met Downsyndroom.

SCHILDKLIERHORMOON EN GROEI

Een tekort aan schildklierhormoon – zelfs een subtiel tekort – kan een negatief effect hebben op de lengtegroei en de groei van de hoofdomtrek. Dit wordt nader besproken in **PARAGRAAF 3.4**.

3.3 GEWICHT

ONDERGEWICHT

Door bijkomende medische problemen, onrijpe mondmotoriek en/of slikproblemen ontwikkelen sommige jonge kinderen met Downsyndroom ondergewicht [86] [95]. Adequate behandeling van eventuele medische problemen, bijvoorbeeld zure reflux, is belangrijk. Behandeling en advisering door een preverbale logopedist ondersteunt de ontwikkeling van de mondmotoriek. Dit kan helpen om eetproblemen te voorkomen of te verminderen.

OVERGEWICHT

In de loop van de kinder- en tienerjaren neemt het risico op overgewicht bij mensen met Downsyndroom sterk toe. Al vanaf vier jaar heeft ruim een kwart van de kinderen matig overgewicht of zelfs ernstig overgewicht (obesitas) [86] [96].

Van Gameren-Oosterom e.a. (2012) analyseerden de lengte- en gewichtsgegevens van zo'n 1600 kinderen met Downsyndroom, geregistreerd door de Nederlandse Downpoli's in de periode 2000-2009 [96]. Na controle voor geslacht en leeftijd bleken er geen significante verschillen in gewicht te zijn tussen kinderen die 'bijkomende gezondheidsproblemen hadden die van invloed kunnen zijn op groei of gewicht' en kinderen die deze niet hadden. Toch werden kinderen met dergelijke gezondheidsproblemen voor de zekerheid buiten de analyse gehouden. Bij de jongens met Downsyndroom (2-18 jaar) stelden de onderzoekers, gebruikmakend van de BMI-normen voor de algehele populatie, bij 25,5% overgewicht (inclusief obesitas) vast en bij 4,2% obesitas. Bij de meisjes was dit respectievelijk 32,0% en 5,1%.

In een SDS-enquête uit 2014 onder ouders van kinderen met Downsyndroom van vijf jaar en ouder werden gewicht en lengte gerapporteerd van in totaal 259 personen met Downsyndroom [97]. In de leeftijd 5-18 jaar vonden we bij 24,6% van de jongens overgewicht (inclusief obesitas) en bij 4,4% obesitas. Bij de meisjes was dit respectievelijk 28,6% en 8,3%. We vonden geen significante verschillen tussen kinderen met ernstige gezondheidsproblemen die een effect kunnen hebben op het gewicht en kinderen zonder dergelijke problemen. Daarom hebben we alle gegevens gebruikt. De percentages met overgewicht of obesitas zijn vergelijkbaar met die gevonden in het onderzoek van Van Gameren-Oosterom [96]. Ze zijn veel hoger dan die in de algehele bevolking. Volgens CBS-cijfers had in 2014 12,2% van de Nederlandse 4-20 jarige jongens overgewicht (inclusief obesitas) en 3,1% obesitas. Bij de meisjes was dit respectievelijk 14,2% en 4,2%.

In een enquêteonderzoek van de Wetenschapswinkel Wageningen uit 2021 onder 209 ouders van kinderen met Downsyndroom (2-18 jaar) werden onder andere lengte en gewicht geïnventariseerd [98]. Van de 30 kinderen onder de vijf jaar had 10% overgewicht (inclusief obesitas) en 1% obesitas. Bij de 179 kinderen van vijf jaar en ouder was dit respectievelijk 32% en 9%. De resultaten zijn vergelijkbaar met de twee hierboven besproken onderzoeken.

Kinderen met overgewicht lopen het risico om volwassenen met obesitas te worden. In de SDS-enquête uit 2014 was er bij de 27 mannen met Downsyndroom van 21 jaar en ouder bij 40,7% sprake van overgewicht (inclusief obesitas) en bij 7,4% van obesitas [97]. Bij de 26 vrouwen was dit respectievelijk 73,1% en 34,6%. In andere onderzoeken naar volwassenen met Downsyndroom worden vergelijkbare en vaak zelfs nog hogere percentages gerapporteerd [99] [100] [101]. Daarbij laten diverse studies zien dat er bij de vrouwen met Downsyndroom over het algemeen nog vaker sprake is van een te hoog gewicht dan bij de mannen [99]. In een studie uit 2005 bleken vrouwen met Downsyndroom een sterk verhoogd risico te hebben op overgewicht en op obesitas, terwijl de mannen alleen een verhoogd risico hadden op overgewicht en niet op obesitas [102]. Dat komt overeen met het beeld in de SDS-enquête.

KANTTEKENING BIJ BMI BIJ DOWNSYNDROOM

Het is het niet zeker of de algemene BMI-normen volledig valide zijn voor mensen met Downsyndroom, met hun enigszins andere lichaamsbouw, andere vetverdeling over het lichaam en geringere lichaamslengte. Bandini e.a. (2013) gingen bij een groep tieners met Downsyndroom na of overgewicht en obesitas op grond van BMI overeenkwam met overgewicht en obesitas op basis van lichaamsvetpercentage [103]. Degenen die ernstig overgewicht hadden op basis van BMI-normen, hadden dit bijna allemaal ook op basis van lichaamsvetpercentage. Maar bij matig overgewicht was de overeenstemming veel kleiner. Mogelijkerwijs leidt de toepassing van de algemene BMI-normen op mensen met Downsyndroom tot enige overschatting van het percentage mensen met matig overgewicht. Maar voor het bepalen van obesitas (ernstig overgewicht) bij mensen met Downsyndroom is de BMI waarschijnlijk adequaat [103] [97].

Ptomey e.a. (2023) geven aan dat BMI mogelijk niet nauwkeurig genoeg is om een overmaat aan vet in de buikholte vast te stellen [104]. Zij raden aan om bij jongeren en volwassenen met Downsyndroom ten minste een keer per jaar de tailleomtrek te meten. Als de verhouding tailleomtrek/lichaamslengte meer is dan 0,5 dan wijst dit op te veel vetopslag in de buikholte.

GEZONDHEIDSRISICO'S VAN OVERGEWICHT

De gezondheidsrisico's van overgewicht zijn niet helemaal gelijk bij mensen met en zonder Downsyndroom. De Winter (2014) deed onderzoek naar 50-plussers

met een verstandelijke beperking [105]. Ondanks dat de mensen met Downsyndroom vaker obesitas hadden dan degenen zonder Downsyndroom, was de kans op hoge bloeddruk, diabetes, verhoogd cholesterol en metabool syndroom minder hoog bij degenen met Downsyndroom dan bij de anderen. Dit neemt natuurlijk niet weg dat het ook bij mensen met Downsyndroom aan te raden is om te streven naar een gezond gewicht [97]. Obesitas verhoogt bijvoorbeeld het risico op slaapapneu – en een verstoorde slaap verhoogt het risico op de ziekte van Alzheimer [82] **(ZIE PARAGRAAF 2.4)**. Ook kan ernstig overgewicht op termijn leiden tot mobiliteitsbeperkingen. Te weinig lichamelijk actief zijn is niet gezond. Uit onderzoek naar 45-plussers met Downsyndroom kwam naar voren dat mobiliteitsbeperkingen de kans op overlijden vergroten [106].

3.3.1 OORZAKEN VAN OVERGEWICHT

Waarom kinderen, tieners en volwassenen met Downsyndroom meer risico lopen op overgewicht is geen uitgemaakte zaak. In deze paragraaf bespreken we de volgende factoren die van invloed zouden kunnen zijn:

- Bijkomende medische problemen
- Leptineresistentie
- Eetgedrag en voedingskeuzes
- Lagere energiebehoefte
- Te weinig lichaamsbeweging

BIJKOMENDE MEDISCHE PROBLEMEN

Soms spelen bijkomende medische problemen een rol. Zo zal een onbehandeld tekort aan schildklierhormoon (hypothyreodie) tot gewichtstoename leiden **(ZIE OOK PARAGRAAF 3.4)** [107]. In Nederland wordt aangeraden om bij kinderen met Downsyndroom één keer per jaar de schildklierfunctie te onderzoeken [86].

Verder verhoogt obesitas niet alleen het risico op slaapapneu, maar kan slaapapneu ook bijdragen aan het ontstaan en verergeren van obesitas [82] [107].

Medicijnen (bijvoorbeeld sommige antidepressiva en antipsychotica) kunnen gewichtstoename als bijwerking hebben [107]. Bij overgewicht is het dus belangrijk goed te kijken naar eventuele bijkomende medische problematiek.

LEPTINERESISTENTIE

Mogelijkerwijs speelt bij het verhoogde risico op overgewicht bij mensen met Downsyndroom het hormoon leptine een rol. Leptine wordt hoofdzakelijk – maar niet uitsluitend – afgescheiden door wit vetweefsel. Het onderdrukt de eetlust – door een gevoel van verzadiging op te wekken als je genoeg hebt gegeten – en reguleert het gewicht. Mensen met meer lichaamsvet hebben hogere leptinespiegels, een indicatie voor leptineresistentie waarbij het brein onvoldoende reageert op dit hormoon [86].

Er is een aantal kleine onderzoeken uitgevoerd naar leptine bij Downsyndroom. Het is moeilijk om met zekerheid oorzaak-gevolg relaties uit de betreffende onderzoeken af te leiden. De onderzoeksbevindingen zijn bovendien niet

geheel consistent. In één onderzoek werd vastgesteld dat kinderen met obesitas en Downsyndroom vergelijkbare verhoogde leptinespiegels hadden als andere kinderen met obesitas [108]. Ook hadden kinderen met Downsyndroom zonder obesitas, net als andere kinderen zonder obesitas, een normale leptineconcentratie. Een verhoogde leptinesecretie was dus geassocieerd met obesitas. Deze studie suggereert dat dit bij kinderen met Downsyndroom niet anders zou zijn als bij andere kinderen.

In enkele andere studies werden er in dit opzicht wel verschillen tussen kinderen met en zonder Downsyndroom vastgesteld. In een van deze onderzoeken werden leptinespiegels, gewicht en lichaamsvetgehalte van kinderen met Downsyndroom (4-10 jaar) vergeleken met die van hun broers en zussen [109]. In beide groepen ging een hoger vetgehalte samen met een hogere leptinespiegel. Maar dit verband was sterker bij de kinderen met Downsyndroom. Bij een zelfde percentage lichaamsvet hadden zij dus een hogere leptinesecretie dan hun broers/zussen. Dit kan een aanwijzing zijn voor het eerder ontstaan van leptineresistentie en dat zou een rol kunnen spelen in gewichtstoename. In nog een andere studie werd vastgesteld dat kinderen met Downsyndroom (4-10 jaar) een hogere leptinesecretie hadden dan kinderen zonder Downsyndroom [110]. De overgrote meerderheid van deze kinderen met Downsyndroom had geen overgewicht, maar toch een verhoogde leptineconcentratie. Tenneti e.a. vonden vergelijkbare resultaten bij een onderzoek naar niet-obese kinderen met Downsyndroom (2-12 jaar) [111]. Zij hadden significant hogere concentraties leptine en een significant hogere index voor leptineresistentie dan de controlegroep van kinderen zonder Downsyndroom [111].

Bij studies naar mensen kunnen regionale verschillen in leefstijl en voeding van invloed zijn op de resultaten. Dierssen e.a. onderzochten als alternatief de Ts65Dn-muis, een model voor Downsyndroom [112]. In vergelijking met ongemodificeerde muizen at de Ts65Dn-muis meer calorieën. Bij deze muis was er meer vetophoping en een hogere leptineconcentratie. Dat wijst op leptineresistentie, want ondanks de hoge leptinespiegel werd de eetlust niet afgeremd.

Verder was er bij de Ts65Dn-muizen een hogere spiegel van het in vetweefsel geproduceerde hormoon resistine [112]. Dit hormoon speelt bij mensen met obesitas een rol in het ontstaan van insulineresistentie en diabetes [112].

De Ts65Dn-muizen hadden daarnaast een verlaagde concentratie van het door de maag geproduceerde hormoon ghreline [112]. Dit hormoon bestaat in twee verschillende vormen. De ene vorm Acyl-ghreline (AG) wekt onder andere de eetlust op, stimuleert vetopslag en vermindert de gevoeligheid voor insuline, de andere vorm des-acyl-ghreline (DAG) werkt als antagonist in de omgekeerde richting. Bij mensen met obesitas is de totale ghrelinespiegel verlaagd, maar daarbij is DAG sterk verlaagd en AG normaal of verhoogd. Het netto effect van de relatieve overmaat aan AG is toename van eetlust en vetopslag en afname van insulinegevoeligheid [113] [114] [115] [116].

Tot slot was er bij de Ts65Dn-muizen een overmaat aan een aantal moleculen die in verband worden gebracht met het ontstaan van chronische ontstekingen en auto-immuunziektes. Het is bekend dat bij mensen met obesitas zowel leptine- als insulineresistentie chronische ontstekingsreacties aanjagen. Driessen e.a. concluderen dat er ook bij Downsyndroom op zich sprake lijkt te zijn van een genetisch aangedreven ontregeling van de stofwisseling gepaard gaande met chronische ontstekingsreacties [112]. Daardoor zou er een verhoogd risico zijn op obesitas, maar ook op diabetes en de ziekte van Alzheimer **(ZIE OOK PARAGRAAF 2.4)**.

Toch kunnen we niet concluderen dat genetische factoren alles bepalen en dat leefstijl er niet toe doet. Juist gezien de genetische kwetsbaarheid is een gezonde leefstijl nog belangrijker. Maar hoe gezond eten kinderen, tieners en volwassenen met Downsyndroom eigenlijk?

EETGEDRAG EN VOEDINGSKEUZES

Volgens de Nederlandse medische richtlijn is de ervaring dat kinderen met Downsyndroom een mindere rem hebben op het eten [86].

In een kleinschalig onderzoek van de wetenschapswinkel Wageningen waarbij zes ouders van kinderen met Downsyndroom (7-17 jaar) en zes experts, waaronder twee diëtisten, werden bevraagd over voeding en eten van kinderen met Downsyndroom, vermeldden twee van de experts dat kinderen met Downsyndroom de neiging hebben zich te overeten. Drie van de zes ouders vonden dat dit ook bij hun kind het geval was [98]. Je minder snel verzadigd voelen past bij de (mogelijke) leptineresistentie die we in de vorige paragraaf hebben toegelicht.

Volgens de medische richtlijn – wederom op grond van ervaringen van experts op het gebied van begeleiding en behandeling van kinderen met Downsyndroom – zouden kinderen met Downsyndroom bovendien relatief veel vet en suikers in hun dieet hebben [86].

Er is weinig wetenschappelijk onderzoek gedaan naar wat kinderen met Downsyndroom in de praktijk eten. Regionale en culturele verschillen in voeding zullen ook de eetgewoonten van kinderen met Downsyndroom beïnvloeden en de weinige studies komen uit diverse landen. Wij vonden de volgende onderzoeken, geordend van recent naar ouder:

- Een Poolse studie uit 2022 naar 39 kinderen/tieners met Downsyndroom (9-18 jaar) liet zien dat zij te veel verzadigd en te weinig onverzadigd vet aten. Vergeleken met officiële aanbevelingen aten zij bovendien te weinig (ongezoete) zuivel, groente, fruit, vette vis en volkoren producten en te veel voedsel met een hoge glycemische index (bewerkte granen en wit brood, aardappelen, gezoete zuiveldrankjes). Het vermijden van noten, zaden, rauwe groente en fruit en volkoren producten door veel van de kinderen hangt volgens de onderzoekers mogelijkerwijs samen met kauwproblemen [117].
- Volgens een Italiaanse studie uit 2021 naar 34 kinderen met Downsyndroom (2-16 jaar) hadden de kinderen volgens hun ouders een sterke voorkeur voor pasta, broodproducten en zoetigheid. Groenten werden het minst gewaardeerd door de kinderen. Ongeveer de helft had problemen met hard voedsel (bijvoorbeeld rauwe groente of gedroogd fruit), ongeveer de helft hield niet van voedsel

waarin hardere en zachtere componenten samengaan (bijvoorbeeld pasta met bonen of een ongeschilde appel) en iets minder dan de helft had problemen met vezelig of plakkerig voedsel of met voedsel met een sterke geur. De kinderen aten (ten opzichte van de officiële aanbevelingen) te veel eiwitrijk voedsel en verzadigd vet en te weinig calciumrijk voedsel en vezels. De overgang van vloeibaar naar vast voedsel in hun jonge jaren was bij veel kinderen vertraagd als gevolg van weigering om te kauwen of moeite met kauwen [118].

- Een onderzoek uit Pakistan naar 46 kinderen met Downsyndroom (6-15 jaar) liet zien dat een hogere inname van calorieën samenhing met een hoger BMI. Hun voeding was over het algemeen te vetrijk en bevatte te weinig fruit, groente en vezels [119].

- Braziliaans onderzoek uit 2018 naar 19 kinderen en tieners met Downsyndroom (5-18 jaar) en een controlegroep van 19 kinderen en tieners zonder Downsyndroom, gematcht op geslacht en leeftijd, toonde geen verschillen tussen deze twee groepen in de mate van micronutriënten in hun voeding. Alleen te weinig inname van vitamine D kwam vaker voor bij Downsyndroom. Beide groepen consumeerden te veel zout, te weinig calciumrijk voedsel, te weinig van sommige B-vitamines en te weinig water. In vergelijking met de controlegroep aten de kinderen en tieners met Downsyndroom meer calorieën en meer koolhydraatrijke voeding [120].

- Volgens een Grieks onderzoek uit 2008 naar 34 kinderen/tieners met Downsyndroom (2-18 jaar) aten de deelnemers relatief veel koolhydraatrijke voeding en relatief weinig vet. De kinderen aten gezonder dan de tieners, waarschijnlijk omdat ouders in de kinderjaren meer invloed hebben op wat er wordt gegeten [121]

- In een Amerikaans onderzoek uit 1996 bleken de tien kinderen met Downsyndroom (5-11 jaar), maar ook de controlegroep van tien kinderen zonder Downsyndroom, te weinig vezels binnen te krijgen. Van een aantal micronutriënten kregen zowel een aantal van de kinderen met Downsyndroom als een aantal uit de controlegroep minder dan 80% van de dagelijks aanbevolen hoeveelheid binnen. Vooral niet-obese kinderen met Downsyndroom hadden relatief weinig micronutriënten (Calcium, Zink, Koper, vitamine A, C en E) in hun voeding. Kinderen met Downsyndroom gebruikten minder calorieën dan de controlegroep [122].

- Volgens een Canadees onderzoek uit 1992 onder 30 kinderen met Downsyndroom (2-11 jaar) was er geen significant verschil tussen hen en hun broers of zussen in de inname van calorieën als percentage van wat er wordt aangeraden op grond van hun lichaamslengte [123].

Verschillen tussen onderzoeken kunnen samenhangen met regionale en culturele verschillen in het voedingspatroon in het algemeen en met leeftijdsverschillen tussen deelnemers aan de onderzoeken. Toch blijken er overeenkomsten tussen de onderzoeksresultaten te zijn. In meerdere studies wordt gerapporteerd dat de kinderen met Downsyndroom te veel koolhydraatrijke voeding aten. Dan gaat het met name om zoetigheid en bewerkte niet-volkoren graanproducten. Meerdere onderzoeken vermelden dat de kinderen te weinig vezels aten. Volgens sommige

onderzoeken consumeerden zij gemiddeld gesproken te weinig onverzadigde en te veel verzadigde vetten. Moeite met kauwen wordt genoemd als een oorzaak van het vermijden van noten, zaden, rauwe groente en fruit en volkoren producten. Bij kauwproblemen zal de voorkeur van de kinderen eerder verschuiven naar zachte voedingsproducten. Het risico is dat dit in de praktijk – zeker vanaf de tienerjaren, als ouders minder bepalend worden voor wat er wordt gegeten – te veel wordt ingevuld met sterk bewerkt gemaksvoedsel. Dit is voedsel met veel suiker, vet en/of zout en weinig vezels. Tot slot laten enkele onderzoeken zien dat, in vergelijking met kinderen met Downsyndroom, tieners met Downsyndroom vaker te veel calorieën aten.

Overigens blijkt uit het overzicht hierboven dat bij de twee onderzoeken met een controlegroep ook degenen zonder Downsyndroom ongezonde voedingskeuzes kunnen maken.

Bij ons weten is er maar één Nederlands onderzoek naar de kwaliteit van voeding specifiek bij Downsyndroom. Bij kinderen met Downsyndroom van 0 tot 4 jaar was de inname van nutriënten en van energie adequaat en niet anders dan bij de controlegroep. Wel was de overgang naar vast voedsel vertraagd [124].

Eerder bespraken wij in **PARAGRAAF 2.4** een onderzoek naar de voeding bij 151 mensen met een verstandelijke beperking in de Nederlandse zorg (12-40 jaar) en 169 controles [84]. De deelnemers met een verstandelijke beperking aten gemiddeld gesproken ongezonder dan de controlegroep. Zij aten te veel suiker, vleeswaren en andere ongezonde voedingsproducten en te weinig voeding met omega-3 vetzuren. Zij dronken veel suikerhoudende dranken en gebruikten veel producten die geassocieerd worden met een verhoogd risico op obesitas. Qua voedingskeuzes lijkt er hier dus nog veel gezondheidswinst te behalen.

LAGERE ENERGIEBEHOEFTE

Mogelijkerwijs hebben mensen met Downsyndroom minder calorieën nodig dan je zou verwachten op grond van hun geslacht, lengte, lichaamsoppervlakte en/of vetvrije massa.

Er zijn heel weinig studies die naar het totaal energieverbruik bij Downsyndroom hebben gekeken. Dit is de som van het energieverbruik in rust, de energie die nodig is om eten te verteren en de energie voor fysieke activiteit. De resultaten van de onderzoeken zijn inconsistent. Volgens één studie zou het totaal energieverbruik van kinderen met Downsyndroom niet significant verschillen van dat van andere kinderen [125]. In twee andere (eveneens kleine) studies was het totale energieverbruik (gecorrigeerd voor vetvrije massa) van kinderen met Downsyndroom lager dan in de controlegroep [126] [127]. Polfuss e.a. (2018) schatten in dat de dagelijkse energiebehoefte van kinderen met Downsyndroom 500-800 kilocalorieën lager ligt dan bij andere kinderen [126].

In een van deze onderzoeken is ook de inname van energie in kaart gebracht. Ouders noteerden drie dagen lang de voedselinname van hun kind in detail. De verwachting was dat de verhouding tussen energie-inname en totaal energieverbruik (gemeten aan het begin van de studie) hoger zou zijn bij de kinderen met Downsyndroom en dat dit de grotere

gewichtstoename zou kunnen verklaren. De 36 kinderen met Downsyndroom hadden inderdaad een hogere ratio energie-inname/energieverbruik dan hun in totaal 36 broers of zussen, maar dit verschil was niet statistisch significant. Ook bleek deze ratio (gemeten aan het begin van de studie) geen significante voorspeller te zijn van gewichtstoename gedurende de drie jaar waarin de kinderen zijn gevolgd [127]. Dat betekent niet zonder meer dat de verhouding tussen energie-inname en energieverbruik irrelevant is. Deze is immers alleen aan het begin van de studie bepaald, maar kan in de tijd veranderen. Bovendien is het een onderzoek met een beperkt aantal deelnemers.

Er zijn studies die erop wijzen dat bij Downsyndroom het basaalmetabolisme, de stofwisseling in rust, lager zou zijn dan bij anderen. Dit is vastgesteld in enkele kleine studies, bij zuigelingen [128] en bij (pre-puberale) kinderen met Downsyndroom [129] [125]. In een van deze studies werden de kinderen drie jaar lang gevolgd. Hoewel energieverbruik in rust (gecorrigeerd voor vetvrije massa) lager was in de kinderen met Downsyndroom dan bij hun broers of zussen, was het niet voorspellend voor veranderingen in vetmassa in die drie jaren [129]. Verder werd er bij een ander onderzoek naar volwassenen met Downsyndroom (17-39 jaar) geen verschil gevonden in energieverbruik in rust vergeleken met een controlegroep [130].

Er zijn dus aanwijzingen dat het energieverbruik in rust iets lager zou kunnen liggen bij *kinderen* met Downsyndroom. Een lagere spierspanning zou hierbij een rol kunnen spelen [104]. Maar ook een gebrek aan lichaamsbeweging zou hierop van invloed kunnen zijn. Door regelmatige lichaamsbeweging verbrand je namelijk niet alleen meer calorieën tijdens het bewegen zelf, maar volgens sommige studies (in de algehele bevolking) kan hierdoor ook het metabolisme in rust hoger worden [131] [132], deels omdat de hoeveelheid spiermassa op termijn toeneemt door regelmatige training [133]. Het lijkt ons plausibel dat ook bij Downsyndroom de mate waarin wordt bewogen invloed kan hebben op het energieverbruik in rust. Bewegen mensen met Downsyndroom eigenlijk wel voldoende?

TE WEINIG LICHAAMSBEWEGING

Te weinig lichaamsbeweging kan bijdragen aan het ontstaan van overgewicht. Overgewicht kan het vervolgens moeilijker maken om voldoende te blijven bewegen. Je zou dus verwachten dat er binnen de groep mensen met Downsyndroom een verband is tussen mate van lichaamsbeweging en overgewicht. Maar studies hiernaar zijn niet eenduidig. Pitchford e.a. (2018) vonden bij 22 tieners met Downsyndroom dat degenen die meer matig tot hoog intensief bewogen (gemeten met een accelerometer) gemiddeld gesproken een lager lichaamsvetpercentage hadden [134]. In een studie van Nordstrøm e.a. (2013) naar 87 tieners en volwassenen met Downsyndroom, Williams syndroom of Prader-Willi syndroom werd echter geen verband gevonden tussen mate van bewegen en BMI [135]. Ballenger e.a. (2023) vergeleken 100 tieners met Downsyndroom met een controlegroep [136]. De tieners met Downsyndroom hadden vaker overgewicht en hadden een minder goede lichamelijke conditie (gemeten met een testbatterij van oefeningen). Maar zowel de mate van totale fysieke activiteit als de mate van matig tot hoog intensief bewegen (gemeten met een accelerometer)

was binnen de groep tieners met Downsyndroom niet gerelateerd aan BMI, tailleomvang of huidplooimetingen. Te weinig bewegen ging wel duidelijk samen met een minder goede lichamelijke conditie.

Of gebrek aan lichaamsbeweging nu wel of niet een factor is in het ontstaan van overgewicht bij mensen met Downsyndroom, te weinig lichamelijk actief zijn is sowieso niet gezond. We hebben eerder gezien dat mobiliteitsbeperkingen bij 45-plussers met Downsyndroom de kans op overlijden vergroten [106]. In een ander onderzoek naar 66 niet-dementerende volwassenen met Downsyndroom (25-55 jaar) bleek, na controle voor socio-demografische kenmerken, dat een hogere mate van matig tot hoog intensief bewegen (gemeten met een accelerometer) samenging met minder risico op: slaapapneu, endocriene condities, totaal aantal problemen met de lichamelijke gezondheid en angststoornissen [137]. Waarschijnlijk heeft voldoende beweging bovendien een beschermend effect op de cognitie en het geheugen bij volwassenen met Downsyndroom [72] [73] [74] [75] **(ZIE OOK PARAGRAAF 2.4)**. Verder hebben adolescenten met Downsyndroom die weinig bewegen een relatief lage botdichtheid en dit verhoogt het risico op het ontstaan van botontkalking [138]. Voldoende lichaamsbeweging is dus belangrijk voor een goede gezondheid.

Volgens eerdere reviews [139] [140], enkele onderzoeken op grond van ouderrapportages over de mate van lichaamsbeweging van hun kind [141] [123] en meerdere objectieve onderzoeken met een accelerometer [134] [138] [142] [143] [144] [145] [146] [147] [148] bewegen kinderen en tieners met Downsyndroom gemiddeld gesproken te weinig.

Ze voldoen vaak niet aan de algemene leeftijdgerelateerde aanbevelingen voor voldoende matig tot hoog intensieve lichaamsbeweging [138] [139] [140] [143] [144] [145] [146] [147] [148], waarbij moet worden opgemerkt dat dit volgens een van de onderzoeken ook niet het geval was bij tieners uit een controlegroep zonder verstandelijke beperking [144].

Kinderen en tieners met Downsyndroom blijken volgens ouderrapportages vaak aanzienlijk minder lichamelijk actief dan hun broers en zussen [123] en minder actief dan kinderen uit een controlegroep zonder verstandelijke beperking [141]. Velen hebben een voorkeur voor binnenspelen in plaats van buitenspelen [123] en er zijn er in vergelijking met een controlegroep meer die erg veel televisie kijken [141]. Ook bij de onderzoeken met een accelerometer blijkt dat kinderen en tieners met Downsyndroom over het algemeen minder bewegen dan broers en zussen [142] en minder dan een controlegroep zonder verstandelijke beperking [134] [138] [140] [144] [148]. De 40 lichamelijke activiteit neemt gedurende de kinder- en tienerjaren vaak af met de leeftijd [139] [140] [143] [145] [146]. Onderzoeken naar volwassenen met Downsyndroom (met een accelerometer) laten consequent zien dat zij vaak erg weinig bewegen, veel minder dan de aanbevelingen, minder dan mensen zonder verstandelijke beperking en minder dan mensen met een andere oorzaak van verstandelijke beperking [100] [135] [147] [149].

Hoe komt het dat kinderen, tieners en volwassenen met Downsyndroom vaak onvoldoende bewegen? In de onderzoeksliteratuur worden hiervoor medische, fysiologische, functionele en aanbodgerelateerde redenen genoemd:

- Lagere spierspanning en minder spierkracht [100] [139] [147] [148] [150] [151] [152] [153].
- Te grote beweeglijkheid van gewrichten [150] [152].
- Sneller verlies aan spierkracht bij ouderen met Downsyndroom [151]
- Eventuele bijkomende medische problemen, zoals aangeboren (en niet volledig gecorrigeerde) hartproblemen, artritis of jicht, en/of overgewicht [139] [150] [153] [154].
- Niet goed passend schoeisel [155].
- In vergelijking met mensen zonder Downsyndroom hebben mensen met Downsyndroom gemiddeld gesproken een lagere maximale zuurstofopname, een minder grote en vertraagde stijging van de hartslag en bloeddruk bij inspanning en een minder goede regulatie van de perifere bloedstroom. Dit hangt samen met een niet goed werkende autonome regulatie bij inspanning met daarbij een lagere concentratie van adrenaline en noradrenaline in het bloed [100] [139] [147] [150] [151] [152] [156]. Overigens zijn er aanwijzingen dat bewegingsprogramma's een positief effect kunnen hebben op de autonome regulatie bij inspanning bij mensen met Downsyndroom [150] [157] [158].
- In vergelijking met mensen zonder Downsyndroom hebben mensen met Downsyndroom meer energie nodig om hetzelfde staptempo te halen. Dat verklaart voor een deel waarom zij minder stappen doen per dag [100] [152].
- Snellere spiervermoeidheid en eerder spierpijn door een minder goede doorbloeding en zuurstofvoorziening van de spieren [100] [154].
- Minder motorische, communicatieve en cognitieve vaardigheden waardoor aansluiting bij sportactiviteiten moeilijker kan zijn [153] [159].
- Te weinig aanbod van sportactiviteiten met aanpassingen voor mensen met Downsyndroom.

Hoewel er dus factoren zijn die het voor mensen met Downsyndroom lastiger maken om voldoende te bewegen, betekent dat niet dat zij daarin niet kunnen worden gestimuleerd. Hierop komen we terug in de volgende paragraaf.

3.3.2 OVERGEWICHT: WAT DOEN WE ERAAN?

HOE ONDERSTEUN JE GEZOND ETEN

Dr. Brian Chicoine is een Amerikaanse arts en het hoofd van The Adult Down Syndrome Center, een al sinds 1992 actief multidisciplinair Downsyndroomteam voor volwassenen. Op grond van de onderzoeksliteratuur en de jarenlange ervaring van het team geeft hij in een tweetal artikelen op internet een aantal praktische adviezen [107] [160]. Met enkele aanpassingen voor de Nederlandse situatie en enigszins ingekort:

- Sterk beperkende diëten (bijvoorbeeld zeer koolhydraatarme diëten) leiden bij mensen met Downsyndroom niet tot lange termijn gewichtsafname. De geleidelijke weg waarbij iemand leert om zich te matigen (inclusief kleinere porties leren eten) werkt beter.

- Beperk het eten van sterk bewerkt voedsel. Zoek naar alternatieven die niet of minder bewerkt zijn, bijvoorbeeld volkoren brood en bruine rijst in plaats van witbrood en witte rijst.

- Laat de persoon veel water drinken of andere vloeistoffen waaraan geen suiker of kunstmatige zoetstoffen zijn toegevoegd.

- Leer de persoon om kleinere porties te eten. Schep kleinere porties op. Gebruik kleinere borden, zodat het niet heel weinig lijkt. Schep op in de keuken in plaats van aan tafel. Eet eventueel in stappen, beginnend met een flinke portie groenten en daarna pas de eiwitten en granen. Of gebruik een bord met een verdeling in secties, zodat de verschillende soorten voedsel gebalanceerd kunnen worden verdeeld. Overweeg om snacks te kopen in voorverpakte individuele porties of geef één portie en berg de rest van de snack op.

- Kijk naar de gedragsmatige en emotionele kant van eten. Eet de persoon meer als hij of zij verveeld is of angstig? Zijn er activiteiten die de persoon na het eten kan gaan doen en die hij of zij aantrekkelijk vindt? Als je die inbouwt in de dagelijkse routine kan dit de aandacht afleiden van stress of verveling. Als de persoon uit verveling gaat snacken, kun je dan wellicht interessante alternatieven bieden? Iemands aandacht op iets anders richten werkt over het algemeen beter dan iemand proberen iets niet te laten doen.

- Probeer de persoon ertoe te bewegen langzamer te eten, zodat het lichaam voldoende tijd krijgt om een verzadigingssignaal te geven.

- Onderzoek of de persoon kan leren om op de een of andere manier vast te leggen wat hij of zij eet, zelf of met ondersteuning van een ouder of begeleider. Denk bijvoorbeeld aan het Happy Weight Stippenplan, of ontwerp in overleg met een diëtist die gespecialiseerd is in de begeleiding van mensen met een verstandelijke beperking een eenvoudigere variant. Bij mensen zonder Downsyndroom is bekend dat alleen al het bijhouden van wat je eet leidt tot matiging.

- Laat de persoon helpen met het voorbereiden en bereiden van maaltijden. Dat vergroot de betrokkenheid bij gezonde voedselkeuzes.

- Afvallen door alleen meer bewegen lukt bijna niemand, maar in combinatie met een gezond dieet werkt het ondersteunend. Reserveer voor minimaal vijf dagen per week bepaalde tijden in de agenda of op de kalender van de persoon voor bewegingsactiviteiten. Dat werkt beter dan er tijd voor vinden als het toevallig zo uitkomt.

- Kijk of je gezonde voeding (en voldoende bewegen) tot een leefstijl kunt maken voor het hele gezin (of de gehele woonvoorziening). Dat maakt het ook makkelijker voor degene die worstelt met zijn of haar gewicht.

De Nederlandse medische leidraad benadrukt dat het belangrijk is om het dieet te monitoren, zo nodig met een diëtist, en dan bij voorkeur een diëtist die gespecialiseerd is in de begeleiding van mensen met een verstandelijke beperking (diëtist VG, zie www.dietistvg.nl) [86].

HOE STIMULEER JE VOLDOENDE BEWEGING?

Wat werkt er ondersteunend? Hiernaar is onderzoek gedaan aan de hand van diepte-interviews met ouders van kinderen met Downsyndroom [153] [159] [161] [162], diepte-interviews met kinderen, tieners of volwassenen met Downsyndroom zelf [154] [162] [163] en vragenlijstonderzoek onder grotere aantallen ouders en verzorgers [164] [165]. Dit levert de volgende punten op:

- Ouders en broers/zussen kunnen een positieve rol spelen. Als bewegen onderdeel is van de gezinscultuur dan gaan kinderen met Downsyndroom daarin vaak mee op een natuurlijke wijze. Fysiek actieve ouders hebben vaak fysiek actieve kinderen [153] [154] [159] [161] [162] [164]
- Sport geeft gelegenheid voor sociale interacties en deze werken vaak erg motiverend voor mensen met Downsyndroom [153] [162] [163].
- Als kinderen, tieners en volwassenen zich positief uitgedaagd voelen om meer te leren op bewegingsgebied, dan versterkt dat hun plezier in sport en motivatie om te sporten [153] [154] [159] [162] [163].
- Of een bewegingsactiviteit nu inclusief is of speciaal, het is belangrijk dat coaches bereid zijn om individuele aanpassingen te doen zodat iedereen kan meedoen en succes kan ervaren [153] [159] [161].
- Routine en vertrouwdheid met de activiteiten werkt stimulerend [154].
- Zoek naar activiteiten die de persoon interessant of leuk vindt. Uit onderzoek onder ouders en verzorgers komt naar voren dat veel volwassenen met Downsyndroom houden van dansen, wandelen en actieve videospelen (denk aan Wii-sports) [165].

BIJ BEWEGEN EN SPORT REKENING HOUDEN MET DOWNSYNDROOM-SPECIFIEKE KENMERKEN

In een artikel in Down+Up 122 geeft gezondheidswetenschapper en arts Thessa Hilgenkamp de volgende praktische adviezen over hoe er bij bewegen en sport rekening kan worden gehouden met Downsyndroom-specifieke kenmerken [150]:

- Samen bewegen werkt motiverend. Maar, let er op dat de intensiteit van bewegen goed is afgestemd op de individuele persoon.
- Bouw met regelmaat bewegen in binnen de dagelijkse bezigheden.

- Laat – bij twijfel – huisarts, kinderarts of arts VG checken of er bij de betreffende persoon bijkomende medische problemen spelen waarmee rekening moet worden gehouden bij bewegen en sporten.

- Houd rekening met de specifieke beperkingen die iemand met Downsyndroom kan ondervinden bij bewegingsactiviteiten. Als iemand weinig uithoudingsvermogen, spiermassa en spierkracht heeft, en misschien ook nog overgewicht, dan moet heel rustig worden opgebouwd. Daarmee voorkom je blessures, extreme moeheid en demotivatie. Realiseer je dat ogenschijnlijk lichte activiteiten veel zwaarder kunnen zijn voor sommige mensen met Downsyndroom dan je voor jezelf zou inschatten.

- Het opbouwen van spierkracht rondom de grote gewrichten is van het begin af aan belangrijk, omdat dit nodig is voor activiteiten waarmee je uithoudingsvermogen opbouwt (wandelen, fietsen, zwemmen etc.) en omdat spierkracht ondersteuning biedt aan hypermobiele gewrichten.

- Probeer bij bewegingsactiviteiten toe te werken naar een doelhartslag die gelijk is aan de rusthartslag plus 40% à 80% van de hartslagreserve. De hartslagreserve is het verschil tussen de maximale hartslag bij een inspanningstest en de rusthartslag. De maximale hartslag bij volwassenen met Downsyndroom kan eventueel ook worden ingeschat met de volgende formule: 210 – (0,56 x leeftijd in jaren) – (15,5 x Downsyndroom). Voor Downsyndroom wordt een 2 ingevuld.

- Breek instructies op in korte instructies over één aspect tegelijkertijd. Leg uit, doe voor en laat vervolgens zelf doen. Geef de persoon voldoende tijd om vertrouwd te raken met een nieuwe activiteit. Moedig aan en geef positieve feedback.

In Down+Up zijn er in de loop der jaren talloze voorbeelden in beeld gebracht van kinderen, tieners en volwassenen met Downsyndroom die met veel plezier meedoen aan bewegingsactiviteiten en sport. Uit de voorafgaande paragrafen is gebleken dat het zeer de moeite waard is om hierin te investeren.

3.4 SCHILDKLIERHORMOON

Mensen met Downsyndroom hebben op iedere leeftijd een verhoogde kans op schildklierafwijkingen [86] [166] [167]. Het gaat hierbij veelal om hypothyreoïdie, een tekort aan schildklierhormoon (vrije T4).

HYPOTHYREOÏDIE

Bij hypothyreoïdie zie je vaak overgewicht, droge huid, sloomheid, slaperigheid, spierslapte, constipatie, verstandelijke beperking en/of afname van de groeisnelheid. Nu kan een deel van deze verschijnselen ook voorkomen als gevolg van Downsyndroom op zich. Bovendien kunnen de gevolgen van hypothyreoïdie zeer geleidelijk ontstaan. Op grond van alleen klinische verschijnselen kan de diagnose hypothyreoïdie bij kinderen, adolescenten en volwassenen met Downsyndroom gemakkelijk gemist worden. Een tekort aan schildklierhormoon heeft ernstige gevolgen voor de ontwikkeling en het functioneren. Substitutietherapie is effectief. Daarom wordt screening in de eerste levensmaand, met 6 maanden, op de leeftijd van 1 jaar en vervolgens jaarlijks geadviseerd [86].

GEÏSOLEERDE VERHOGING VAN SCHILDKLIERSTIMULEREND HORMOON

Kinderen met Downsyndroom hebben vaak (in de tijd wisselende) verhoogde spiegels van het schildklierstimulerend hormoon (TSH) in afwezigheid van een aantoonbaar klinisch tekort aan schildklierhormoon [86] [166]. Dit wordt subklinische hypothyreoïdie genoemd.

Mogelijkerwijs maken de betreffende kinderen minder schildklierhormoon aan dat zij eigenlijk nodig hebben. Dat zou met name in de eerste levensjaren groei en ontwikkeling negatief kunnen beïnvloeden. Om hierin meer inzicht te verkrijgen, keken Marchal e.a. (2014) naar de effecten op tienjarige leeftijd van preventieve behandeling met schildklierhormoon in de eerste twee levensjaren [168]. Dit betrof een dubbelblinde gerandomiseerde studie, de gouden standaard in onderzoeksland. Alle kinderen met Downsyndroom in dit onderzoek hadden, startend binnen 4 weken na hun geboorte, ofwel schildklierhormoon ofwel placebo gekregen, ongeacht of zij bij aanvang al dan niet een aantoonbaar schildkliertekort en/of verhoogde TSH-spiegel hadden.

In vergelijking met de controlegroep hadden de behandelde kinderen met Downsyndroom op de leeftijd van twee jaar een kleine maar statistisch significante voorsprong in motorische ontwikkeling en in groei [169]. Maar bij de follow-up op tienjarige leeftijd werden er geen verschillen gevonden met de controlegroep wat betreft motorische, verstandelijke en communicatieve ontwikkeling [168]. De behandelde kinderen hadden wel een iets grotere hoofdomtrek (met 0,6 cm statistisch significant) en waren gemiddeld 2,1 cm langer (ook statistisch significant).

Als apart gekeken werd naar de 78 kinderen met een relatief hoge spiegel van schildklierstimulerend hormoon (TSH> = 5 mIU/L) voorafgaand aan de behandeling, dan waren de verschillen tussen behandelde kinderen en controlegroep in hoofdomtrek (+ 0,8 cm) en lichaamslengte (+ 3 cm) nog iets sterker, terwijl bij de 45 kinderen met een lagere TSH bij aanvang er geen significante verschillen overbleven [168].

De resultaten suggereren dat behandeling met schildklierhormoon van kinderen met Downsyndroom met een verhoogde TSH een positief effect kan hebben op lengtegroei en groei van de hoofdomtrek. In vergelijking met behandeling met groeihormoon is behandeling met schildklierhormoon veel minder belastend en minder kostbaar. Vroege preventieve behandeling met schildklierhormoon leidt echter niet tot aantoonbare lange termijn ontwikkelingswinst [168].

De Nederlandse medische richtlijn voor Downsyndroom adviseert bij een subklinische hypothyreoïdie altijd het laboratoriumonderzoek te herhalen omdat de waarde van TSH kan fluctueren. Daarbij zou naast TSH en vrij T4 ook anti-TPO en eventueel anti-TG antistoffen moeten worden bepaald [86]. Dit zijn antistoffen tegen de eigen schildklier. Als deze aanwezig zijn is de kans verhoogd dat een op dat moment nog subklinische hypothyroïdie zich verder ontwikkelt tot een manifeste hypothyroïdie.

Bij een herhaald sterk verhoogd TSH (TSH>10) adviseert de richtlijn om te behandelen met schildklierhormoon. Bij een TSH van 5 tot 10 wordt behandeling niet standaard aanbevolen, tenzij er

klinische klachten zijn die passen bij een tekort aan schildklierhormoon. Daarnaast wordt geadviseerd om bij persisterende subklinische hypothyreoïdie bij jonge kinderen met Downsyndroom sowieso met ouders te overleggen over de optie van behandeling omdat dit theoretisch een positief effect zou kunnen hebben op groei en ontwikkeling.

HYPERTHYROÏDIE

Bij Downsyndroom is er ook een verhoogd risico op een te snel werkende schilklier. Volgens de medische richtlijn neemt de incidentie hiervan toe met de leeftijd tot een maximum van 3% [86]. Hyperthyroïdie wordt bijna altijd ontdekt op basis van klinische verschijnselen, zoals gejaagdheid, gewichtsverlies, hartkloppingen, diarree, zweten en soms ook het uitpuilen van de oogbol [86]. Hyperthyroïdie kan worden behandeld op verschillende manieren. Meestal worden medicijnen ingezet die de schildklier remmen.

3.5 HARTAFWIJKINGEN

Aangeboren hartafwijkingen komen vaak voor bij kinderen met Downsyndroom. In onderzoeken worden percentages gevonden tussen de 40 en 60 procent [86] [167] [170]. In een relatief recente studie naar pasgeboren kinderen met Downsyndroom in Nederland lag dit percentage op 43 procent [170]; bij een SDS-enquête in 2009 rapporteerden ouders van 0-5 jarige kinderen 45 procent [167].

Binnen vier weken na de geboorte moet bij kinderen met Downsyndroom het hart worden onderzocht met een ECG (Elektro Cardio Gram, oftewel hartfilmpje) en een hartecho [86] [171]. In veel gevallen zijn de afwijkingen niet hoorbaar met een stethoscoop [86] [171]. Zonder echo kunnen er hartafwijkingen – ook ernstige – worden gemist. Vroege opsporing met een echocardiogram is daarom altijd aangewezen [86] [171]. Dit wordt in de Nederlandse medische richtlijn dan ook expliciet vermeld [86].

Kleine hartafwijkingen kunnen spontaan herstellen. Bij forsere afwijkingen is een hartoperatie nodig. Bij iets meer dan de helft van de kinderen met Downsyndroom (21 jaar en jonger) met een aangeboren hartafwijking uit de SDS-enquête in 2009 is het hart geopereerd [167]. De kwaliteit van leven is na een hartoperatie hetzelfde als bij kinderen met Downsyndroom zonder aangeboren hartproblemen [172].

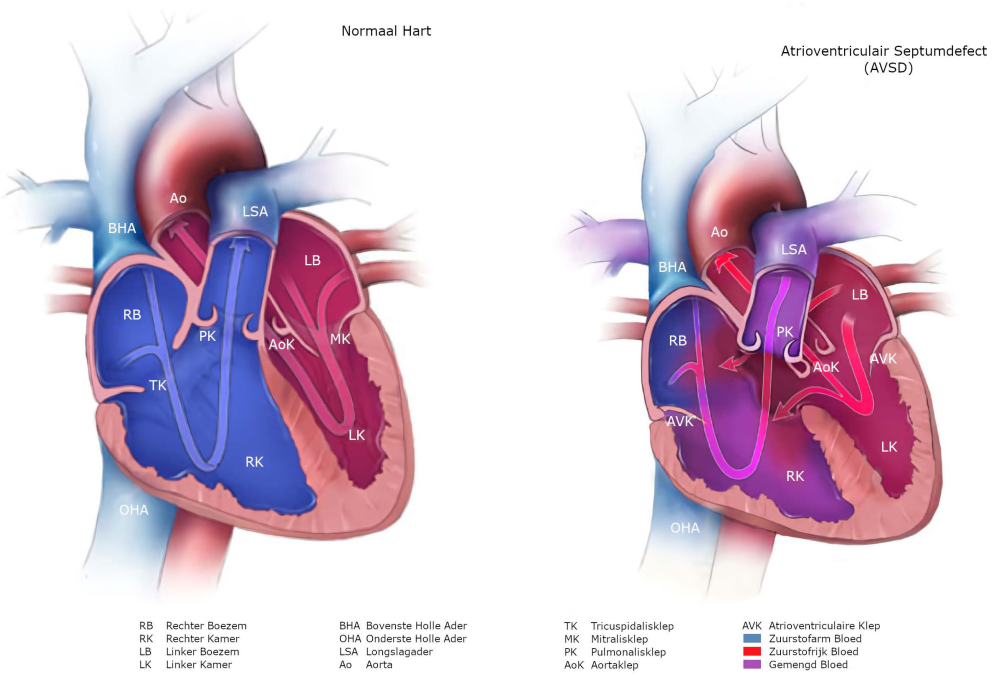
De meest voorkomende hartafwijking bij kinderen met Downsyndroom is het atrioventriculair septumdefect (AVSD) [86] [170] [171]. Ook een ventrikel septumdefect (VSD), een atrium septumdefect (ASD) en een persisterende ductus arteriosus (PDA) komen frequent voor [171]. Er kunnen ook nog andere hartafwijkingen spelen, maar die zijn zeldzamer [171].

ATRIOVENTRICULAIR SEPTUMDEFECT (AVSD)

Bij een compleet AVSD is er een gat in het tussenschot tussen de kamers en de boezems, waardoor er een ruimte tussen de boezems en tussen de kamers ontstaat en de kleppen anders zijn aangelegd (zie **figuur 4**) [171]. Er stroomt zuurstofrijk bloed terug van de linker harthelft naar de rechter. De rechterkamer moet harder werken om het extra bloed richting de longen te pompen. Omdat in het hart zuurstofrijk en zuurstofarm bloed gemengd raakt, krijgt het lichaam onvoldoende zuurstof. De kinderen raken sneller vermoeid en kortademig, zweten meer, lopen een groeiachterstand op en zijn gevoeliger voor luchtweginfecties.

Een AVSD wordt in het eerste levensjaar – vaak al in de eerste twee of drie maanden – gecorrigeerd met een openhartoperatie. Bij te lang wachten is er kans op het ontstaan van pulmonale hypertensie, dat wil zeggen overdruk in de longslagader. Als dit te lang aanhoudt, kan er onomkeerbare schade ontstaan in het longvaatgebied [171]. In vergelijking met kinderen met een aangeboren hartafwijking zonder Downsyndroom, ontstaan er bij kinderen met Downsyndroom met een aangeboren hartafwijking sneller longvaatveranderingen op microscopisch niveau [173]. Ook vertonen zij vaak al in de eerste levensmaanden tekenen van een verhoogde longvaatweerstand. Dit is een reden om kinderen met Downsyndroom en een compleet AVSD vroeg te opereren [173].

Figuur 4 – *Wat is een AVSD?*



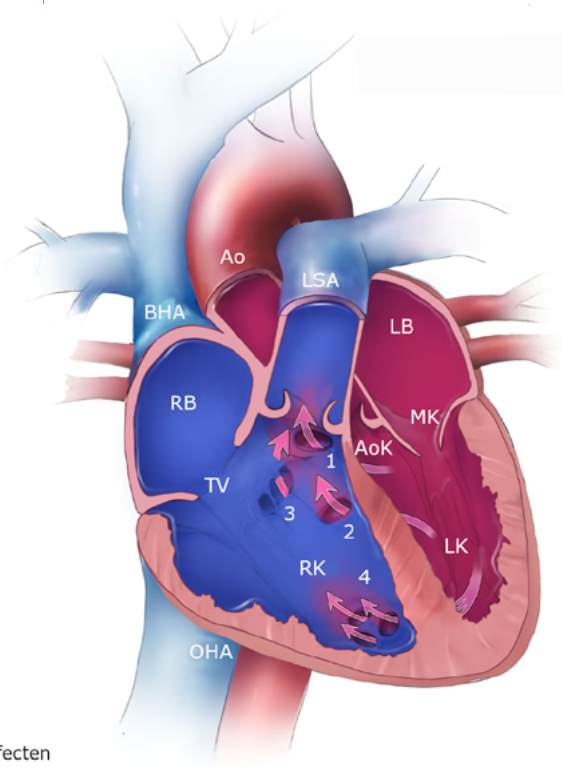
Vroeg opereren verkleint het risico op ernstige symptomen en op luchtweg-infecties voorafgaand aan de operatie. Daarnaast is bij een vroege operatie de longslagaderwand nog minder verdikt en dat maakt de operatie veiliger. Vrijwel alle kinderen komen goed uit de operatie [171]. Heel soms is een tweede operatie nodig vanwege kleplekkage. Vanwege een grotere kwetsbaarheid voor kleplekkages blijven de kinderen levenslang onder controle van een cardioloog [171].

Bij complexe hartafwijkingen zoals AVSD worden de kinderen in de herfst en winter preventief gevaccineerd tegen het veel voorkomende RS-virus (respiratoir syncytieel virus) [171]. Soms wordt in de wachttijd voor de operatie plasmedicatie voorgeschreven, om het vocht in de longen te verminderen en symptomen te verlichten [171].

VENTRIKEL SEPTUMDEFECT (VSD)

Bij een VSD is er een gat tussen de beide hartkamers (zie **figuur 5**) [171]. Er stroomt zuurstofrijk bloed terug van de linkerkamer naar de rechter. Als het een klein gaatje is, dan kan dit alsnog vanzelf dichtgroeien. Bij kinderen met Downsyndroom is er bij een VSD vaak sprake van een groot gat. Dan is een openhartoperatie noodzakelijk, net als bij een AVSD bij voorkeur in de eerste twee of drie maanden na de geboorte [171].

Figuur 5 - *Wat is een VSD?*



RB Rechter Boezem
RK Rechter Kamer
LB Linker Boezem
LK Linker Kamer

TK Tricuspidalisklep
MK Mitralisklep
PK Pulmonalisklep
AoK Aortaklep

BHA Bovenste Holle Ader
OHA Onderste Holle Ader
LSA Longslagader
Ao Aorta

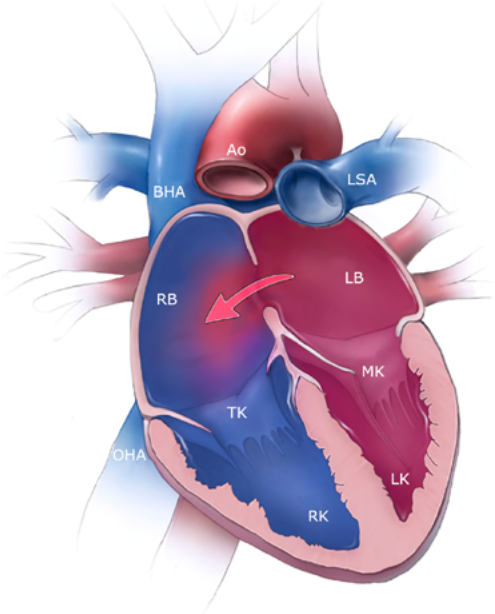
Zuurstofarm Bloed
Zuurstofrijk Bloed
Gemengd Bloed

1-4 Verschillende Ventrikel Septumdefecten

ATRIUM SEPTUMDEFECT (ASD)

Bij een ASD is er een gat of gaatje tussen de boezems (zie **figuur 6**) [171]. Bij een ASD stroomt er zuurstofrijk bloed terug van de linkerboezem naar de rechter. Een ASD geeft in het eerste levensjaar geen of heel weinig klachten. Pas veel later in het leven leidt een onbehandeld ASD tot gezondheidsproblemen. Als er een ASD wordt geconstateerd, dan zal dit worden gemonitord. Met een jaar of drie of vier wordt een ingreep gepland, meestal een hartkatheterisatie waarbij via de lies een plugje wordt ingebracht. Als het gat te groot is, wordt een openhartoperatie uitgevoerd. Dat is bij ASD een relatief kleine operatie met weinig risico [171].

Figuur 6 - *Wat is een ASD?*



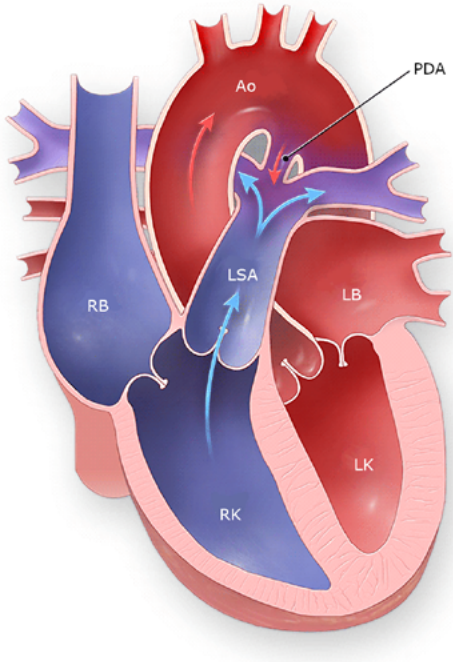
TK Tricuspidalisklep
MK Mitralisklep

BHA Bovenste Holle Ader
OHA Onderste Holle Ader
LSA Longslagader
Ao Aorta

PERSISTERENDE DUCTUS ARTERIOSUS (PDA)

Bij een PDA heeft een verbindend vat tussen de aorta en de longslagader – een onderdeel van de foetale bloedsomloop – zich niet gesloten na de geboorte (zie **figuur 7**). Daardoor stroomt er zuurstofrijk bloed van de aorta naar de longslagader. Rond de leeftijd van één jaar – of eerder wanneer er klachten spelen – kan de ductus arteriosus worden afgesloten met een plugje. Dit kan vrijwel altijd met een katheterisatie worden uitgevoerd [171].

Figuur 7 - *Wat is een PDA?*



RB Rechter Boezem
RK Rechter Kamer
LB Linker Boezem
LK Linker Kamer

Zuurstofarm Bloed
Zuurstofrijk Bloed
Gemengd Bloed

PDA Persiterende Ductus Arteriosus

PERSISTERENDE PULMONALE HYPERTENSIE VAN DE NEONAAT (PPHN)

Normaliter daalt snel na de geboorte de bloeddruk in de longen. Bij PPHN blijft die bloeddruk te lang te hoog. Bij kinderen met Downsyndroom komt dit relatief vaak voor. In onderzoeken worden percentages van 5-14 procent genoemd [86] [170]. Deze vorm van pulmonale hypertensie is niet hetzelfde als de pulmonale hypertensie die na verloop van maanden kan ontstaan bij niet of niet afdoende behandelde aangeboren hartproblemen. PPHN wordt niet veroorzaakt door een hartprobleem en het kan ook voorkomen zonder dat er verdere hartproblemen spelen [86] [170].

Volgens de – in kinderen met Downsyndroom gespecialiseerde – kinderarts dr. Weijerman (telefoongesprek op 1 mei 2023) is PPHN bij kinderen met Downsyndroom bijna altijd mild. Als een kind met Downsyndroom in de eerste levensdagen niet floreert – en bijvoorbeeld moeite heeft met drinken – dan is er mogelijkerwijs sprake van PPHN. Het kan bij kinderen met Downsyndroom over het algemeen goed worden behandeld met extra zuurstof.

3.5.1 HARTPROBLEMEN BIJ VOLWASSENEN

Wanneer iemand als kind is geopereerd, blijft hij of zij als volwassene onder controle van een cardioloog. Soms is er na verloop van tijd een nieuwe klep of klepreparatie nodig, maar meestal zal dat niet in de volwassen jaren, maar al in de kinder- of tienerjaren zijn aangepakt [174].

Bij een milde hartafwijking is geen medicatie nodig, ook geen preventieve antibiotica voorafgaand aan een operatie [174]. Een matige hartafwijking, bijvoorbeeld een gecorrigeerd AVSD met daarbij toch nog een matige lekkage, wordt meestal goed verdragen, ook bij mensen met Downsyndroom [174]. Bij matige lekkage moet bij operaties (denk daarbij ook aan kleine ingrepen zoals het trekken van een kies) antibiotische profylaxe worden overwogen. Daarnaast is er een groep met een ernstige hartproblematiek. Meestal betreft dat oudere patiënten. Bij hen is het hart in de jonge jaren niet of niet vroeg genoeg geopereerd [174].

ONDERDIAGNOSTIEK

Bij een onderzoek tussen 2007-2009 naar volwassenen met Downsyndroom (gemiddelde leeftijd 47 jaar) wonend in Nederlandse zorginstellingen werd in eerste instantie een prevalentie van aangeboren hartafwijkingen van 16 procent gerapporteerd. Na systematische screening met een mobiel echoapparaat bleek dit in werkelijkheid op 33 procent te liggen [175]. Dat is lager dan bij pasgeborenen met Downsyndroom, maar in dit onderzoek gaat het om overlevenden die geboren zijn voor 1980. Een deel van de mensen uit die generaties met (ernstige) aangeboren hartproblemen is al eerder

overleden, omdat in hun jonge jaren hartoperaties nog niet mogelijk waren. Verder was er bij 77 procent van de onderzochte mensen met Downsyndroom sprake van een milde of matige kleplekkage aan een of meerdere kleppen [175]. Bij ongeveer de helft van hen adviseerden de onderzoekers jaarlijkse monitoring door een cardioloog. Bij geen van hen was acuut ingrijpen nodig.

Vanwege de verregaande onderdiagnostiek van zowel aangeboren als verworven hartproblemen (kleplekkages) bij de oudere doelgroep, is het aan te raden om – als dat nooit is gedaan – in ieder geval één keer het hart te laten checken, zeker als er onverklaarbare gezondheidsproblemen zijn. Bij vermindering van conditie, pijn op de borst, hartkloppingen en/of extreme vermoeidheid is het altijd zinvol om een cardioloog mee te laten kijken [174].

Er is een hoger risico op kleplekkages. Maar er zijn aanwijzingen dat ouderen met Downsyndroom juist minder vatbaar zijn voor vernauwingen en verkalkingen van de aderen in 51 vergelijking met ouderen uit de algehele bevolking [174] en met ouderen met een verstandelijke beperking door een andere oorzaak [176].

SYNDROOM VAN EISENMENGER

Pulmonale hypertensie betekent een verhoogde bloeddruk in de longslagaders. Dit kan ontstaan als gevolg van een niet-gecorrigeerde (of niet tijdig gecorrigeerde) aangeboren hartafwijking. De persoon wordt sneller vermoeid en kortademig bij inspanning. In het begin is dit proces nog omkeerbaar door een hartoperatie, na verloop van tijd (meestal een paar jaar) niet meer. De vaatwanden verdikken en de longslagaders worden stijver. De doorbloeding van de longen neemt af. De druk in de rechterkamer neemt toe. Uiteindelijk wordt die druk hoger dan die in de linkerkamer. Er ontstaat daardoor een omkering van de bloedstroom waarbij zuurstofarm bloed vanuit de rechter harthelft naar de linker stroomt en daar vandaan naar de grote bloedsomloop. Dit wordt het syndroom van Eisenmenger genoemd [177].

Bij het syndroom van Eisenmenger krijgt het lichaam minder zuurstof. Dat leidt tot snelle vermoeibaarheid, kortademigheid en cyanose (blauwpaarse vingers en lippen), aanvankelijk alleen bij inspanning, maar bij toenemende ernst van de longvaatweerstand ook in rust. Er ontstaat een vervorming van de nagels/vingers (zogeheten horlogeglasnagels en trommelstokvingers). Door het zuurstoftekort kunnen ook andere organen aangedaan raken, bijvoorbeeld nieren en gewrichten. Vaak ontstaan er ritmestoornissen en op den duur zal de rechterkamer falen [177].

Bij oudere volwassenen met Downsyndroom met een aangeboren hartafwijking, die in hun kinderjaren niet zijn geopereerd, kan het syndroom van Eisenmenger ontstaan [177] [178]. Tegenwoordig wordt een hartafwijking vroeg behandeld. Hierdoor zal de groep van patiënten met het syndroom van Eisenmenger steeds verder afnemen [177].

Genezing is bij het syndroom van Eisenmenger niet mogelijk. Correctieve chirurgie is gecontra-indiceerd. Wel zijn er diverse medicijnen die de klachten die ontstaan door pulmonale hypertensie kunnen verlichten. Daarmee kan de kwaliteit van leven positief worden beïnvloed. Behandeling gebeurt bij voorkeur in samenwerking met centra gespecialiseerd in aangeboren hartafwijkingen [177].

ANDERE OORZAKEN VAN PULMONALE HYPERTENSIE

Soms ontstaat pulmonale hypertensie terwijl er geen sprake is van een ongecorrigeerde (of niet tijdig gecorrigeerde) hartafwijking. Het kan ook ontstaan door een langdurige verminderde luchtverversing, met daardoor een tekort aan zuurstof. Dit kan worden veroorzaakt door een ernstige vernauwing van de luchtwegen. Mensen met Downsyndroom hebben hierop een verhoogde kans, met hun over het algemeen nauwere neus-keelholte, soms ook nauwere luchtpijp en frequentere luchtweginfecties. Ook obstructief slaapapneu (OSA) – zie volgende paragraaf – komt vaker voor en zou een rol kunnen spelen in het ontstaan en/of verergeren van pulmonale hypertensie [179]. Het is belangrijk dat medici bij Downsyndroom alert zijn op symptomen en risico's van pulmonale hypertensie [177].

3.6 OBSTRUCTIEF SLAAPAPNEU (OSA)

Obstructief slaapapneu (OSA) is een tijdens de slaap belemmerde en af en toe stokkende ademhaling. OSA komt vaak voor bij mensen met Downsyndroom. Oorzaken hiervan zijn hun over het algemeen smallere luchtwegen, in combinatie met meer secretie (vaak als gevolg van infecties), vaker vergrote tonsillen, veelal relatief slappe weefsels rondom mond en luchtwegen, vaker lage algehele spierspanning, een korte nek en vaak een kleine mondholte met een (relatief) grotere slappe tong, die in de slaap naar achter kan vallen [81] [180] [181].

Verder komt obesitas relatief veel voor bij mensen met Downsyndroom en dit kan het risico op OSA verhogen [81] [82] [182]. Downsyndroom-specifieke onderzoeken hiernaar vertonen overigens een gemengd beeld. In een recente systematische review naar OSA bij Downsyndroom rapporteren de onderzoekers dat er in zeven studies – zes met alleen kinderen – geen verband is gevonden tussen overgewicht/BMI en de aanwezigheid en/of ernst van OSA, maar bij drie andere studies – twee met kinderen en één met volwassenen – wel [182]. In twee van die laatste drie onderzoeken bleek er bovendien een verband te zijn tussen de ernst van OSA en de aanwezigheid van (onvoldoende behandelde) hypothyreoïdie [182]. Controle en behandeling van schildklierstoornissen **(ZIE PARAGRAAF 3.4)** is dus ook in relatie tot OSA belangrijk [81] [182].

3.6.1 HOE WORDT OSA VASTGESTELD?

Vaak voorkomende verschijnselen van luchtwegobstructie zijn hoorbaar ademen, snurken, stokkende ademhaling, soms in zittende positie slapen of andere afwijkende slaaphoudingen (die waarschijnlijk helpen bij het zo veel mogelijk vrijhouden van de luchtweg), onrustig slapen en vaak wakker worden, vermoeidheid en inflexibiliteit overdag en/of druk en ongeconcentreerd gedrag [81] [181]. Bij volwassenen met Downsyndroom is afname van flexibiliteit, toenemende moeite met schakelen tussen situaties, vaak het eerste signaal van OSA [181]. Dit zou voldoende reden moeten zijn om slaaponderzoek te laten doen [181]. Bij kinderen uit OSA zich vaak in stagnatie van de ontwikkeling en/of druk en ongeconcentreerd gedrag [181].

Bij kinderen en volwassenen met Downsyndroom wordt OSA door de omgeving vaak niet herkend [81] [97] [167] [180] [181]. Luchtwegobstructie speelt met name tijdens de REM-slaap en dat is vooral in de vroege ochtenduren. Dat is niet de tijd dat ouders of begeleiders nog even gaan luisteren [180]. Bovendien kan OSA ook voorkomen bij mensen met Downsyndroom die niet snurken, die gewoon in bed blijven en geen overgewicht hebben [181]. Alleen lichamelijk onderzoek en het laten invullen van vragenlijsten (speciaal ontwikkeld om slaapstoornissen op te sporen) door ouders of begeleiders is bij mensen met Downsyndroom niet voldoende gebleken om OSA goed te kunnen vaststellen. Met alleen vragenlijsten wordt bij mensen met Downsyndroom een groot deel van de diagnoses OSA gemist [81] [183] [184] [185]. In de praktijk is er in Nederland sprake van een hoge mate van onderdiagnostiek van OSA bij mensen met Downsyndroom [97] [167].

Omdat ouders of begeleiders de verschijnselen van obstructief slaapapneu lang niet altijd melden of herkennen, moet hiernaar bij medische controles actief worden gevraagd en gekeken [86]. De recent geüpdatete medische richtlijn voor kinderen met Downsyndroom suggereert bovendien – mede vanwege de ernstige gevolgen van onbehandelde OSA op termijn – om in overleg met ouders een standaard screening op OSA door middel van een nachtelijk saturatieprofiel te doen, tenminste 1 keer per 2 jaar, vanaf een leeftijd van 1 jaar tot 8 jaar en daarna nog minstens een keer na inzetten van de puberteit [86]. Dit wordt uitgevoerd met een vingerprobe aangesloten aan een registratiekastje. Meestal gebeurt dit in het ziekenhuis, maar in principe kan het – als het ziekenhuis bereid is de apparatuur mee te geven – ook thuis worden gedaan. Bij een afwijkend saturatieprofiel dient door te worden verwezen naar een KNO-arts en – als de amandelen al zijn verwijderd – naar een gespecialiseerd slaapcentrum voor een polysomnografisch onderzoek [86]. Bij zo'n onderzoek worden tijdens de slaap via electroden op het hoofd diverse lichaamsfuncties gemeten.

BEPALEN VAN DE ERNST VAN OSA

Om de ernst van OSA te kunnen bepalen wordt gebruik gemaakt van de Apneu-Hypopneu Index (AHI). Als er 10 seconden of langer geen lucht naar de longen gaat, dan is er sprake van een apneu. Bij een hypopneu is de ademhaling sterk verminderd gedurende minimaal 10 seconden. De AHI is het gemiddeld aantal apneus plus het aantal hypopneus per uur slaap [81] [186]. Bij volwassenen wijst een AHI van 5-15 op milde OSA, 15-30 op matige OSA en 30 en hoger op ernstige OSA. Bij kinderen zijn de gebruikelijke criteria 1-5 voor milde, 5-10 voor matige, en 10 en hoger voor ernstige OSA [186].

3.6.2 HOE VAAK KOMT OSA VOOR?

In de algehele bevolking komt OSA bij kinderen niet vaak voor. In een systematische review varieerde de prevalentie van 0-6% tussen de verschillende studies; bij de studies met relatief grote aantallen deelnemers tussen de 1-6% [187]. Resultaten kunnen variëren door onder andere het AHI-afsnijpunt aan de onderkant – variërend van 0,5 tot 2 in verschillende studies – en door verschillen in de prevalentie van obesitas in de

onderzochte groep. Overgewicht – in ieder geval in de algehele bevolking – verhoogt namelijk het risico op OSA [187].

Bij volwassenen komt OSA vaker voor dan bij kinderen: volgens een systematische Amerikaanse studie naar een groot cohort (Wisconsin Sleep Cohort Study, uitgevoerd tussen 2007-2010) varieerde de prevalentie van matige tot ernstige OSA van 3% bij vrouwen van 30-49 jaar, 9% bij vrouwen van 50-70 jaar, 10% bij mannen van 30-49 jaar, tot 17% bij mannen van 50-70 jaar [188]. Deze prevalenties waren aanzienlijk hoger dan naar voren kwam uit een gelijksoortige cohortstudie twee decennia eerder, samenhangend met de toename in overgewicht in de algehele bevolking [188].

HOE VAAK KOMT OSA VOOR BIJ KINDEREN EN VOLWASSENEN MET DOWNSYNDROOM?

Zelfs als we ons beperken tot hoge kwaliteit studies waarbij polysomnografie is uitgevoerd in een gespecialiseerd centrum, kunnen de vastgestelde prevalenties per studie variëren. Dit komt door onder andere: de gebruikte criteria voor OSA (bijvoorbeeld het AHI-afsnijpunt aan de onderkant), de selectie van de onderzochte personen (was er al een verdenking op OSA of is het een niet geselecteerd cohort?), de leeftijd van de deelnemers, de verdeling over de geslachten en eventuele verschillen in comorbiditeit (bijvoorbeeld obesitas of – onvoldoende gecorrigeerde – schildklierafwijkingen) [189].

Ridore e.a. (2017) deden een systematische meta-analyse van Engelstalige studies naar slaapapneu bij Downsyndroom gepubliceerd voor mei 2017[189]. Alleen de 23 studies (met in totaal 1469 deelnemers) waarbij polysomnografie in een gespecialiseerd centrum was uitgevoerd werden geïncludeerd. Tussen de 10 onderzoeken zonder voorselectie van deelnemers en de 13 onderzoeken waarbij mensen waren doorverwezen met al een vermoeden op OSA bleek in de praktijk nauwelijks verschil te zijn in de gemiddelde prevalentie van OSA (72% versus 70%). Binnen beide soorten onderzoek was de variatie groot met een range van 44-96%. Slechts een heel klein deel van die variatie was het gevolg van verschillen in AHI-afsnijpunt, omdat in de praktijk sowieso vrijwel alle kinderen met OSA een AHI van meer dan 2 hadden (0,5 tot 2 kwam bijna niet voor). Leeftijd speelde wel een grote rol. Bij volwassenen van 21 jaar en ouder was de prevalentie het hoogst met gemiddeld 90%, gevolgd door de groep van 2-21 jaar met gemiddeld 70% en kinderen onder de 2 jaar met gemiddeld 67% [189]. Bovendien was OSA vaker ernstig bij volwassenen (13% licht, 29% matig, 35% ernstig, op basis van de drie studies met informatie hierover) dan bij kinderen (22%, 20% en 30% respectievelijk, op basis van 11 studies met informatie hierover). Verder was er in de 11 studies waarbij de prevalentie apart werd gerapporteerd voor mannen en vrouwen enig verschil tussen de geslachten met respectievelijk een prevalentie van OSA van 72% versus 65% [189].

Hoewel er een aanzienlijke variatie bestaat in de uitkomsten van verschillende studies naar prevalentie van slaapapneu bij Downsyndroom is een ding zeker: OSA komt heel erg veel vaker voor bij kinderen en volwassenen met Downsyndroom dan in de algehele bevolking [189].

3.6.3 GEVOLGEN VAN ONBEHANDELDE OSA

OSA leidt tot een verstoorde slaap. Overdag raak je slaperig en inflexibel of je gaat juist ongeconcentreerd en druk gedrag vertonen [180] [181]. Tijdige diagnostiek en behandeling is essentieel. Op lange termijn is apneu geen onschuldige aandoening. Onbehandelde OSA is geassocieerd met een verhoogd risico op onder andere: groeistoornissen, verhoogd cholesterol, hart- en vaatziekten, pulmonale hypertensie, ziekte van Alzheimer, overgewicht, diabetes type II, depressie en burn-out [81] [167] [180] [183].

In de algehele populatie blijkt onbehandelde ernstige slaapapneu bij kinderen samen te gaan met een verlaging van het IQ, een minder goed auditief geheugen voor gesproken taal, minder vloeiend taalgebruik en veranderingen in het functioneren van hippocampus en frontale lobben [190]. Ook bij kinderen met Downsyndroom werd in een studie vastgesteld dat OSA (gedefinieerd als een AHI van 1,5 of hoger) samenging met een gemiddeld gesproken 9 punten lager verbaal IQ en een minder goede score op testen voor cognitieve flexibiliteit [191]. De kinderen met slaapapneu vertoonden meer oppervlakkige slaap en minder diepe slaap [191]. In twee andere onderzoeken bleek bij kinderen met Downsyndroom een verstoorde slaap samen te gaan met vaker leer- en gedragsproblemen, zoals opstandig gedrag, angst, hyperactiviteit, gebrekkige concentratie en minder zelfredzaamheid op alle gebieden van het dagelijks leven [81] [192] [193].

3.6.4 BEHANDELMOGELIJKHEDEN

OSA – zeker matig tot ernstige OSA, alsmede milde OSA met duidelijke symptomen – moet worden behandeld [86]. Er zijn hiervoor verschillende mogelijkheden [81] [86] [181] [194]. Wat de beste behandeling, of combinatie van behandelingen is, kan van persoon tot persoon verschillen. Ouders en artsen zullen hierover met elkaar een zorgvuldige afweging moeten maken. We zetten de mogelijkheden hieronder op een rij.

CHIRURGISCHE BEHANDELINGEN

Adenotonsillectomie, het verwijderen van (gezwollen) neus- en keelamandelen

Dit kan de luchtwegobstructie verminderen en daardoor OSA opheffen. Het is een relatief eenvoudige procedure. Helaas is deze ingreep bij kinderen met Downsyndroom minder effectief gebleken om OSA te behandelen, omdat er bij hen vaker sprake is van meerdere karakteristieken die luchtwegobstructie veroorzaken. Relatief vaak blijft er toch nog OSA na de operatie (bij ongeveer 48-63%) of keert dit terug na verloop van tijd [86] [194] [195] [196] [197]. Het is dus belangrijk om na de operatie de slaapkwaliteit van patiënten met Downsyndroom goed te blijven volgen in de tijd. Als adenotonsillectomie niet voldoende oplevert, dan adviseert de medische richtlijn voor kinderen met Downsyndroom om CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) – zie verderop in de tekst – te overwegen [86].

- **Multilevel chirurgie, zoals operaties aan de tongbasis, pharyngoplastiek, supraglottoplastiek, maxillomandibulaire advancement**
  Bij mensen met Downsyndroom is er slechts beperkte ervaring opgedaan met deze chirurgische ingrepen [81] [86] [181]. In de praktijk worden dergelijke operaties pas overwogen als adenotonsillectomie – en eventuele leefstijlaanpassingen – niet voldoende hebben geholpen en de persoon bovendien het slapen met een apparaat voor CPAP niet goed kan leren verdragen [181]. Zeker als anders tracheotomie noodzakelijk is, zullen deze chirurgische behandelingen als alternatief worden overwogen. Voordeel van deze operaties is dat hiermee in potentie de oorzaak van OSA volledig kan worden weggenomen, althans als de interventie past bij de locatie en oorzaak van de obstructie [81] [86]. Nadeel is dat deze operaties vaak ingrijpend zijn met een intensief hersteltraject [181].

- Enkele onderzoeken laten een extra verlaging zien van de AHI bij kinderen met Downsyndroom waarbij na het verwijderen van de neus- en keelamandelen ook de tongtonsillen werden verwijderd, maar bij een groot deel was er toch nog steeds sprake van OSA [86]. In één onderzoek, waar bij 13 kinderen met Downsyndroom (gemiddelde leeftijd 14 jaar) weefsel werd verwijderd aan de tongbasis, leidde dit tot een aanzienlijke daling van de AHI bij de 6 niet-obese kinderen, maar tot geen effect bij de 7 kinderen met obesitas [198]. In een ander onderzoek werd bij 31 patiënten (gemiddeld 11 jaar oud), waaronder 19 met Downsyndroom, het deel van de kaak met daaraan de aanhechting van de tongspier operatief naar voren verplaatst [199]. Daarnaast werd de tongbasis verder gereduceerd door twee maanden een naaldvormig buisjes te plaatsen in de tong die door middel van radiogolven weefsel door hitte beschadigt en daardoor de tongbasis verder laat krimpen. Bij 12 van de 19 (58%) patiënten met Downsyndroom daalde de AHI onder de 5, een succespercentage dat vergelijkbaar was met dat bij de patiënten zonder Downsyndroom [199].

- Pharyngoplastiek (operatie om de keelholte te verruimen) in aanvulling op adenotonsillectomie leidde volgens twee onderzoeken niet tot extra verbetering van de AHI bij kinderen met Downsyndroom en OSA [86] [196] [197].

- In een onderzoek naar supraglottoplastiek (operatie om het strottenhoofd ruimer te maken) bij 18 jonge kinderen met Downsyndroom (<24 maanden) en laryngomalacie (een aanlegstoornis die bij ongeveer 1% van de kinderen met Downsyndroom optreedt en waarbij het strottenhoofd smaller en slapper is) leidde deze procedure bij de meerderheid tot beter ademhalen, drinken en slapen [200]. In een ander onderzoek naar 11 kinderen met Downsyndroom en laryngomalacie leidde deze ingreep tot verbetering van een deel van de symptomen van OSA, maar in mindere mate dan bij kinderen zonder Downsyndroom [201].

- In de algehele populatie is maxillomandibulaire advancement (operatie om de onderkaak en bovenkaak naar voren te brengen waardoor er meer ruimte ontstaat in de keelholte) effectief gebleken als behandeling voor OSA [202]. Ook deze procedure wordt met name ingezet in die gevallen dat andere ingrepen onvoldoende resultaten opleverden en CPAP niet goed

wordt verdragen [202]. We konden slechts een studie vinden waarbij deze procedure was toegepast bij (drie geselecteerde) volwassenen met Downsyndroom met symptomen van OSA (maar geen officiële diagnose) en een crowding van gebitselementen [203]. De behandeling was succesvol. De auteurs merken op dat vanwege de risico's op complicaties zorgvuldige selectie (o.a. voldoende ernst van de problemen; andere opties werken niet voldoende; voldoende coöperatie verwacht van de persoon en een ondersteunende thuisomgeving) en een multidisciplinaire aanpak als voorwaarden moeten worden gezien [203].

Verbreding van het gehemelte met een expander

Verbreding van een erg smal gehemelte met een expander – een orthodontisch apparaat dat over de bovenste kiezen wordt geplaatst en dat de twee helften van de bovenkaak stapsgewijs uit elkaar duwt – wordt soms gebruikt om OSA te behandelen [204]. We vonden twee casestudies waarin dit succesvol is gedaan bij respectievelijk een kind en een tiener met Downsyndroom [205] [206]. Daarnaast is er een onderzoek waarin 13 kinderen met Downsyndroom waarbij de bovenkaak is verbreed werden vergeleken met 13 onbehandelde kinderen met Downsyndroom [207] [208]. In de eerste groep was er sprake van een vergroting van het luchtvolume dat door de neus passeerde, een vermindering van KNO-problemen (waaronder oorontstekingen en ontstoken amandelen), meer ruimte in de mondholte met een minder naar voren stekende tong en –volgens de ouders – minder symptomen (zoals snurken, mondademhaling en plots wakker schrikken) die op OSA kunnen wijzen [207] [208].

Tracheotomie

Bij deze ingreep wordt een tracheacanule, een buisje, vlak onder het strottenhoofd aangesloten op de luchtpijp. De behandeling is effectief want blokkades in de bovenste luchtwegen worden volledig ontzeild. Deze interventie wordt bij kinderen (met ernstige OSA) alleen in uiterste noodzaak toegepast, als alle andere behandelingen falen of als tijdelijke overbrugging in een behandeltraject [195].

LEVENSSTIJLADVIEZEN EN MEDICATIE

Gezond dieet en voldoende bewegen

Hoewel onderzoeken een gemengd beeld laten zien, is het aannemelijk dat obesitas ook bij mensen met Downsyndroom het risico op (een ernstigere mate van) OSA verhoogt. Eerder hebben we gezien dat bovendien chirurgische ingrepen voor OSA minder succesvol kunnen zijn bij degenen met overgewicht. Obese mensen met Downsyndroom moeten daarom – ook in verband met OSA – ondersteund worden in het afvallen met een gezond dieet en in het voldoende bewegen [81] [181] [194]. Zie **PARAGRAAF 3.3.2** voor meer informatie over de preventie van overgewicht en de aanpak van overgewicht.

Behandeling hypothyroïdie

Een te traag werkende schildklier kan een rol spelen in het verergeren van OSA en van obesitas. Regelmatige controle is belangrijk. Bij een te traag werkende schildklier moet schildklierhormoon worden gesuppleerd [81] [194].

Neusdruppels bij een verstopte neus

Het vrijhouden van de neus kan ondersteunend werken bij de aanpak van slaapapneu [81] [194]. Twee onderzoeken wijzen er echter op dat – in tegenstelling tot de ervaringen met kinderen zonder

Downsyndroom en milde OSA – het toepassen van ontstekingsremmende neusdruppels (corticosteroïden) bij kinderen met Downsyndroom en milde OSA niet leidt tot verbetering [86] [209] [210].

Slaappositietraining
Bij sommige mensen zijn slaapapneus positieafhankelijk. Als zij op hun rug slapen dan stokt de ademhaling vaak, terwijl dit in zijligging veel minder het geval is. Als er sprake is van positieafhankelijke OSA, dan kan het lichaam getraind worden om op de zij te slapen. Vroeger deed men dat met een balletje vastgemaakt in de achterzijde van de nachtkleding. Tegenwoordig kan dit met een slaappositietrainer. Deze band om het bovenlijf geeft trilsignalen af wanneer iemand in zijn slaap op de rug draait. Hierdoor leert het lichaam na een tijd om op de zij te slapen, met als gevolg minder ademstops en een verlichting van de klachten [81] [86] [181]. Studies naar slaappositietraining bij mensen met Downsyndroom ontbreken [86]. Maar er is wel een recent onderzoek naar de rol van slaaphouding bij kinderen met Downsyndroom die nog steeds OSA hadden na adenotonsillectomie. Dit onderzoek liet zien dat rugslapers een hogere AHI hadden dan zijslapers en dan kinderen die zijligging en rugligging afwisselden. Bij die laatste groep veranderde bij de helft de mate van OSA van matig/ernstig in rugligging naar licht als zij op de zij sliepen [211]. Positietraining kan dus zeker worden overwogen bij kinderen met Downsyndroom en OSA.

SPECIALE APPARATUUR (ZOALS CPAP)

CPAP
Het leren slapen met een apparaat voor CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) – of een variant hierop – is de meest gebruikte behandeling bij OSA [86] [181] [194]. Er wordt lucht in de keel geblazen en de overdruk houdt de luchtweg open. Het voordeel is dat deze aanpak werkt ongeacht de locatie van de luchtwegobstructie. Het nadeel is dat de achterliggende problemen niet worden opgelost en iemand levenslang het apparaat moet blijven gebruiken. Een voorwaarde is dat de gebruiker moet leren wennen aan het slapen met CPAP. Dat lukt niet bij iedereen. Maar onderzoeken en praktijkervaringen hebben laten zien dat een groot deel van de kinderen en volwassenen met Downsyndroom en OSA een CPAP-apparaat leert accepteren [81] [86] [181] [212] [194]. Er is wel een gewenningsperiode nodig waarbij je stap voor stap went aan CPAP (masker op het gezicht en geluid van het apparaat) [81] [86] [181] [194]. Je hebt familie of begeleiders

nodig om dit goed te begeleiden [181]. Het is niet voldoende om mensen vanuit een algemeen ziekenhuis een apparaat mee te geven zonder een uitgewerkt plan voor een gewenningsperiode. Als de gewenning niet goed wordt aangepakt, zal er eerder angst en weerstand ontstaan [181]. Het is beter om van het begin af begeleiding te vragen vanuit een gespecialiseerd slaapcentrum, zoals bijvoorbeeld SEIN of Kempenhaeghe [181]. De medische richtlijn voor kinderen met Downsyndroom stelt dat CPAP bij kinderen met Downsyndroom en OSA moet worden overwogen in overleg mét en vervolgens uitgevoerd en begeleid door een specialistisch multidisciplinair team met specifieke ervaring in het behandelen van kinderen met een verstandelijke beperking [86].

Speciale beugel

Een Mandibulair Repositie Apparaat (MRA) wordt 's nachts gedragen en bestaat uit een beugel die vastklikt op de boventanden en een beugel die vastklikt op de ondertanden. Het op maat gemaakte bitje wordt in de loop van enkele weken geleidelijk zo afgesteld dat de onderkaak naar voren wordt geduwd waardoor de luchtweg beter open blijft. Het kan worden gebruikt bij de behandeling van milde tot matige apneu [213]. Een voordeel is dat sommige mensen dit prettiger vinden dan CPAP. Een nadeel is dat iemand een beugel moet leren verdragen. Een MRA kan enig ongemak geven. De eerste tijd kunnen de kaakspieren 's ochtends gespannen voelen en tanden, kiezen en tandvlees kunnen enige tijd gevoelig zijn, maar de meeste gebruikers wennen eraan [214]. Een voorwaarde voor een MRA is dat iemand een stevig gebit heeft waarop de prothese kan worden bevestigd [213]. Mensen met Downsyndroom hebben vaak gebitselementen met korte wortels. Dat moet in kaart worden gebracht, want dat kan een reden zijn om niet aan de tanden en kiezen te gaan trekken met een beugel [215]. Toch zal het soms wel kunnen. We vonden een casusbeschrijving van de succesvolle behandeling van OSA met MRA bij een 26-jarige man met Downsyndroom, een man die eerdere behandeling met CPAP niet goed kon verdragen [216].

Tongstimulator

Een recente ontwikkeling is de implantatie van een hypoglossale zenuwstimulator [81] [86] [181] [194]. Door dit implantaat krijgt de tongzenuw tijdens de slaap bij iedere inademing een prikkel waardoor de tong automatisch naar voren komt en de luchtweg open blijft. Dit is ook in Nederland een behandelingsoptie, althans bij volwassenen met OSA, als CPAP niet wordt verdragen (en onder een aantal medische voorwaarden waaronder een BMI<32) [181] [217]. We weten niet of het in Nederland al is toegepast bij mensen met Downsyndroom. Twee Amerikaanse onderzoeken naar volwassenen met Downsyndroom en ernstige OSA (een casestudy en een onderzoek met drie patiënten) laten een zeer aanzienlijke reductie van het aantal ademstops zien en een toename van ervaren kwaliteit van leven, hoewel de OSA niet volledig was opgelost. In de VS zijn er verder diverse onderzoeken uitgevoerd naar de toepassing van deze tongpacemaker bij adolescenten met Downsyndroom en ernstige OSA (10 jaar tot 19 jaar oud) die geen CPAP verdroegen. In een systematische review naar deze studies wordt geconcludeerd dat hypoglossale zenuwstimulatie leidt tot een significante afname van AHI [218].

Bovendien gaat de ervaren kwaliteit van leven omhoog [218]. De review bespreekt negen studies met in totaal 106 deelnemers. Maar bij nadere beschouwing blijken dit niet 106 unieke personen te zijn, omdat zeven van de onderzoeken betrekking hebben op een langlopende serie waarbij vanaf 2015 ieder jaar deelnemers worden toegevoegd. Het meest recente onderzoek uit deze reeks betreft 42 personen [219]. Bij 66% van hen was er een afname van minstens 50% in de AHI, 73% had na 12 maanden een AHI van minder dan 10 (en daarmee in ieder geval geen ernstige mate van OSA meer). Kwaliteit van leven (op een specifieke OSA-vragenlijst) steeg en er was een verbetering op een schaal die slaperigheid overdag in kaart brengt. De behandeling was relatief veilig. De vaakst voorkomende complicatie was tijdelijke pijn aan tong of mond (bij 5 van de 42 deelnemers) en bij 2 deelnemers was een tweede operatie nodig om het apparaat goed geplaatst te krijgen [219]. In een pilot met 9 tieners met Downsyndroom en ernstige OSA kon worden aangetoond dat behandeling met een hypoglossale zenuwstimulator niet alleen leidde tot een lagere AHI, maar ook tot neurocognitieve en gedragsmatige verbeteringen, zowel op testen als volgens oudervragenlijsten [220]. Met name communicatie, aandachtregulatie en kwaliteit van leven van de deelnemers verbeterde [220].

WAT RAADT DE MEDISCHE RICHTLIJN AAN?

De Nederlandse medische richtlijn voor kinderen met Downsyndroom noemt adenotonsillectomie als eerste optie bij het vermoeden van OSA [86]. Als adenotonsillectomie onvoldoende verbetering heeft opgeleverd, of als er redenen zijn om van deze operatie af te zien, dan wordt geadviseerd om behandeling met CPAP te overwegen in overleg met een ervaren multidisciplinair team of een centrum gespecialiseerd in slaapstoornissen [86]. In het licht van de resultaten van de Amerikaanse onderzoeken naar hypoglossale zenuwstimulatie bij de doelgroep, zouden wij vanuit de SDS graag zien dat plaatsing van een tongpacemaker bij tieners en volwassenen met Downsyndroom met OSA kan worden overwogen, wanneer adenotonsillectomie en leefstijlaanpassingen onvoldoende opleveren en de persoon CPAP niet kan verdragen.

3.7 AFWIJKINGEN VAN HET MAAGDARMKANAAL

3.7.1 AANGEBOREN AFWIJKINGEN

Aanlegstoornissen van het maagdarmkanaal komen relatief vaak voor bij kinderen met Downsyndroom. Het gaat daarbij vooral om (gedeeltelijke) afsluitingen in slokdarm, dunne darm en/of dikke darm (ziekte van Hirschsprung) en/of om een niet-aangelegde anus. Dit zijn veelal ernstige afwijkingen waaraan kinderen (onbehandeld) kunnen overlijden. Er dient met spoed te worden geopereerd. Volgens een onderzoek naar operaties bij een (gedeeltelijk) afgesloten dunne darm maakte het voor de uitkomsten en het beleid niet uit of de kinderen wel of geen Downsyndroom hadden [221]. Bij de kinderen met Downsyndroom was de darmafsluiting vaker al prenataal ontdekt. Verder hadden zij vaker een hartprobleem en zij moesten na de operatie gemiddeld gesproken wat langer in het ziekenhuis verblijven. Los daarvan waren er geen verschillen in resultaten of complicaties tijdens of na de operatie. Bij zowel

kinderen zonder als met Downsyndroom waren de uitkomsten van de operatie gunstig [221].

Over het algemeen komen afsluitingen in het maagdarmkanaal kort na de geboorte aan het licht (of zijn ze al prenataal waargenomen op een echo). Heel soms manifesteert een gedeeltelijke afsluiting van de dunne darm – door een duodenumweb, een pancreas annulare (waarbij pancreasweefsel in een ring rond de darm is gegroeid en deze daardoor afknijpt) of een malrotatie – zich pas later [86] [222] [223] [224]. Bij veel spugen met daarbij eventueel verschijnselen van uitdroging moeten artsen, ook na de neonatale periode, aan de mogelijkheid van een gedeeltelijke afsluiting van de darm denken [86] [223].

PREVALENTIE VAN AANGEBOREN MAAGDARMAFWIJKINGEN

In Tabel 1 worden de resultaten van 6 studies naar de prevalentie van aangeboren maagdarmafwijkingen bij kinderen met Downsyndroom gepresenteerd [167] [225] [226] [227] [228] [229]. Het gaat om onderzoeken die zijn gepubliceerd na 2005 en die voldoende informatie geven over de vijf in de tabel onderscheiden hoofdcategorieën. Door de gegevens uit deze studies samen te voegen, krijg je een robuust aantal van meer dan 10.000 kinderen met Downsyndroom. Bij zo'n 7,5% van de betreffende kinderen is er sprake van een (of meer) aanlegstoornissen van het maagdarmkanaal. Het vaakst komt (gedeeltelijke) afsluiting van de dunne darm voor (3,5%),

Tabel 1: *Aangeboren afwijkingen van het maagdarmstelsel bij kinderen met Downsyndroom*

A (gedeeltelijke) afsluiting in de slokdarm
B (gedeeltelijke) afsluiting in de dunne darm (inclusief dunnedarmatresie, malrotatie, duodenumweb en pancreas annulare)
C (gedeeltelijke) afsluiting in de dikke darm (ziekte van Hirschsprung)
D (gedeeltelijke) afsluiting van de anus
E Overige aangeboren gastro-intestinale afwijkingen*

NB kinderen kunnen meer dan één afwijking hebben

* bij 94 kinderen van de 10147 (0,9%) werd een andere aangeboren afwijking van het maagdarmstelsel/spijsverteringstelsel gevonden (37x schisis; 23x buikwandproblematiek, zoals omfalocèle (navelstrengbreuk); 17x hernia diafragmatica; 10x pylorusstenose; 2x duplicatiecyste; 1x galgangatresie: 4x niet gespecificeerd)
** 96% in dit onderzoek van Morris e.a. zijn levend geboren kinderen; 4% zwangerschapsafbrekingen na de 20ste week (spontaan of medisch) [226].
*** De in de onderzoeken van de Groot-Van der Moor e.a. [225] en van Morris e.a. [226] vermelde totaalpercentages (respectievelijk 8,7% en 7,0%) omvatten niet de kinderen met schisis of omfalocèle. Deze kinderen hebben wij toegevoegd aan de in de studie vermelde totalen.

STUDIE	JAAR	LEEFTIJD	AANTAL	TOTAAL	A	B	C	D	E
de Groot-van der Mooren [225]	2023	<1 maand	252	10,2%***	1,2%	4,4%	2,0%	0,4%	2,4%
Morris e.a.** [226]	2014	< 1 maand	7025	7,6%***	0,4%	3,4%	1,0%	0,8%	0,9%
de Graaf e.a. [167]	2010	0-21 jaar	626	8,1%	1,0%	3,4%	2,2%	0,6%	1,4%
Freeman e.a. [227]	2009	< 1 jaar	1892	6,7%	0,4%	3,9%	0,8%	1,0%	0,5%
Weijerman e.a. [228]	2008	< 1 maand	176	5,7%	0,0%	2,3%	1,1%	0,0%	2,3%
Van Trotsenburg e.a. [229]	2006	< 2 jaar	176	8,5%	0,6%	2,8%	2,8%	1,7%	0,6%
Gewogen gemiddelde			**10147**	**7,5%**	**0,5%**	**3,5%**	**1,1%**	**0,8%**	**0,9%**

gevolgd door (gedeeltelijke) afsluiting van de dikke darm (1,1%), ontbreken of ernstige vernauwing van de anus (0,8%), (gedeeltelijke) afsluiting van de slokdarm (0,5%). Overige aangeboren maagdarmaandoeningen (schisis, navelstrengbreuk, etc.) komen voor bij 0,9%. Nog twee andere grote studies – waarin niet alle hoofdcategorieën uit Tabel 1 werden onderscheiden – komen tot soortgelijke prevalenties [230] [231]. De eerste studie (n=6210) toont 3,7% voor (gedeeltelijke) afsluiting van dunne darm, 1,2% voor dikke darm en 0,4% voor slokdarm [230]. De tweede (n=11.372) rapporteert respectievelijk 3,7%, 0,9% en 0,6% [231].

Dit zijn hoge prevalenties vergeleken met wat er wordt gevonden in de algehele bevolking. In data van Eurocat (2005-2022) komt bij alle ongeveer 12 miljoen gevolgde geboorten een vorm van afsluiting van de dunne darm voor bij 2,2 op de 10.000 (vergeleken met 349 per 10.000 bij Downsyndroom op basis van de onderzoeken in Tabel 1); afsluiting van de dikke darm bij 1,4 per 10.000 (109 per 10.000 bij Downsyndroom); slokdarmafsluiting bij 1,4 per 10.000 (45 per 10.000 bij Downsyndroom); ontbreken of ernstige vernauwing van de anus bij 2,6 per 10.000 (82 per 10.000 bij Downsyndroom) [232].

Het overgrote merendeel van de kinderen met Downsyndroom heeft geen aangeboren afwijkingen van het maagdarmstelsel, maar de kans erop is dus wel veel hoger dan in de algehele bevolking.

3.7.2 VEEL SPUGEN EN ZURE REFLUX

Spugen komt regelmatig voor bij kinderen met Downsyndroom. Door slappe spieren kan de afsluiting van de overgang slokdarm naar de maag minder goed werken. Dit kan resulteren in zogenaamde “makkelijke spugers”, die vaak spugen, maar verder geen klachten hebben en normaal groeien. Het is dan meer een sociaal probleem (vieze kleren) dan een gezondheidsprobleem [233].

De peristaltiek van de slokdarm kan echter zodanig afwijkend zijn dat er vaak zure maaginhoud terugstroomt [233]. Als dit leidt tot negatieve effecten op welzijn en gezondheid, dan wordt dit gastro-oesofagiale refluxziekte (GORZ) genoemd, of zure reflux [233] [234]. Naast veel spugen kan zure reflux pijnklachten in de borst geven waardoor een kind minder goed gaat eten. In liggende houding kan de maaginhoud tot in de luchtpijp terugstromen met als gevolg hoesten, astma-achtige klachten en slecht slapen [233] [234]. Bij een baby kan zure reflux zich uiten in veel huilen, onrustig zijn en niet willen drinken/eten. Ook in de algehele bevolking komt zure reflux regelmatig voor bij baby’s. Meestal zijn deze klachten over als de kinderen ongeveer een jaar oud zijn [235]. Maar bij kinderen met Downsyndroom blijft zure reflux vaker langer bestaan, doordat het sluitmechanisme van de slokdarm slapper is en doordat er vaker afwijkingen zijn in de spiercoördinatie van slokdarm en maag [234] [235].

Soms is zure reflux bij kinderen met Downsyndroom een symptoom van een aangeboren (gedeeltelijke) afsluiting in het maagdarmkanaal. Ook nog na

de neonatale periode moeten artsen bedacht blijven op mogelijke gedeeltelijke afsluitingen **(ZIE 3.7.1)**. Daarnaast kan ernstige obstipatie een oorzaak zijn van veel spugen en vermindering van eetlust **(ZIE 3.7.3)** [233].

Ook bij volwassenen met Downsyndroom is zure reflux een redelijk vaak voorkomend probleem. Het kan leiden tot buikpijn, pijn achter het borstbeen, misselijkheid en zuurbranden. De wand van de slokdarm kan beschadigd raken. Dit kan leiden tot langzaam bloedverlies en zelfs bloedarmoede. Zuur kan in de luchtpijp komen met daardoor een hoger risico op luchtweginfecties. Wees er bedacht op dat onbegrepen gedragsveranderingen, zoals huilbuien, gespannen gedrag en woede-uitbarstingen een aanwijzing kunnen zijn voor zure reflux [235].

PREVALENTIE VAN ZURE REFLUX

Van de 1207 patiënten (78% 0-21 jaar bij eerste bezoek, 12% 21 jaar of ouder) die gedurende een periode van tien jaar werden gevolgd door een Downsyndroomkliniek in Brazilië werd er bij 7% op enig moment gastro-oesofagiale reflux ziekte vastgesteld [236]. In een enquête onder ouders van kinderen met Downsyndroom via de SDS in 2009 gaf 8,5% van 710 respondenten (waarvan 88% van de 710 respondenten een kind had van 0-21 jaar en 12% een kind van 21 jaar of ouder) aan dat hun kind last had of had gehad van zure reflux [167]. In een enquête uit 2014 lag dit percentage op 6,7% van 267 respondenten (80% 5-21 jaar en 20% 21 jaar of ouder) [97].

BEHANDELING

De richtlijn 'GORZ bij kinderen van 0-18 jaar' geeft aan dat zure reflux bij kinderen kan worden behandeld door niet-farmacologische interventies, medicijnen en chirurgie [237]. De eerste stap bij zuigelingen is het indikken van de voeding. Soms is dat afdoende om symptomen te verminderen. Voor kinderen vanaf 12 maanden kunnen linker zijligging of verhoging van het hoofdeinde van het bed worden overwogen (bij jongere kinderen wordt dit afgeraden vanwege risico op wiegendood). Overvoeding dient te worden voorkomen. Verder zijn er aanwijzingen dat symptomen van GORZ kunnen verergeren door overgewicht en door indirecte blootstelling aan sigarettenrook. Wanneer bovenstaande interventies onvoldoende opleveren, adviseert deze richtlijn om voor een periode van 2 tot 4 weken een koemelkeiwitvrij dieet (gehydrolyseerde voeding) te overwegen [237]. Er is namelijk een overlapping tussen de symptomen van GORZ en die van koemelkeiwitallergie [237]. Als al deze niet-farmacologische maatregelen onvoldoende werken, en als er sprake is van complicaties door GORZ, zoals bijvoorbeeld een slokdarmontsteking, dan wordt een proefbehandeling met zuurremmers aanbevolen met een regelmatige evaluatie van de effecten en noodzaak hiervan [237]. In een SDS-enquête uit 2014 onder ouders van kinderen met Downsyndroom (>5 jaar) gaf 3% van de 153 ouders van 5-13 jarige kinderen aan dat hun kind een zuurremmer gebruikte. Bij de 59 13-21 jarigen was dit 2%; bij de 54 deelnemers van 21 jaar en ouder 11% [97]. Chirurgie om de afsluiting tussen slokdarm en maag te verbeteren wordt alleen in uitzonderlijke situaties overwogen als er sprake is van zeer ernstige complicaties door GORZ [237].

Er is ook een GORZ-richtlijn voor volwassenen [238]. Deze volgt een vergelijkbaar stramien. Gestart wordt met leefstijladviezen (gewichtsreductie, stoppen met roken, ophogen van het hoofduiteinde van het bed, vermijden van bepaalde voedingsmiddelen en volumineuze maaltijden voor het gaan liggen), dan een proefbehandeling met medicijnen (met name zuurremmers) starten en – als al het andere faalt – chirurgie [238].

3.7.3 OBSTIPATIE

Bij kinderen en volwassenen met Downsyndroom komt obstipatie regelmatig voor. Dit is een gevolg van hypotonie van de darm. Door een minder krachtige peristaltiek blijft ontlasting langer in de buik en droogt meer in. Ook zal er door de hypotonie minder goed geperst worden. Daarnaast kan te weinig drinken en een te weinig vezelrijke voeding een rol spelen bij het ontstaan van obstipatie [239] [240]. Ernstige verstopping kan zich overigens uiten als overloopdiarree, waarbij zeer vloeibare ontlasting over een harde prop ontlasting heen lekt [241]. Ook bij chronische diarree moet dus aan obstipatie worden gedacht.

Bij hardnekkige obstipatie moet de ziekte van Hirschsprung uitgesloten worden [86]. De ziekte van Hirschsprung is een aangeboren gedeeltelijke afsluiting van de dikke darm **(ZIE OOK PARAGRAAF 3.7.1)**. Bij deze ziekte ontbreken er in een deel van de wand van de dikke darm bepaalde zenuwen. Hierdoor kan dat deel zich niet ontspannen, waardoor er een vernauwing is, waar geen of weinig ontlasting door kan. Er ontstaat voor de vernauwing een ophoping van ontlasting. Is dit het geval, dan moet dit vernauwde deel operatief verwijderd worden. Dit vermindert de klachten, maar veel kinderen houden ook na de operatie last van obstipatie. Soms blijven dagelijkse darmspoelingen nodig. Meestal zal de ziekte van Hirschsprung in de eerste levensmaanden worden ontdekt, maar het komt heel af en toe voor dat dit pas in de loop van de kinderjaren wordt vastgesteld [9] [242] [243] [244] [245]. Bij hardnekkige verstopping moet voorts gekeken worden of de schildklier niet te traag werkt [86]. Daarnaast manifesteert coeliakie **(ZIE PARAGRAAF 3.7.4)** zich soms met obstipatie [86].

PREVALENTIE VAN OBSTIPATIE

Van de 1207 patiënten van de Downsyndroomkliniek in Brazilië was er bij 25% sprake van chronische obstipatie [236]. In de 2009-SDS-ouderenquête rapporteert 22% van de 710 respondenten dat hun kind last heeft of last heeft gehad van obstipatie [167]. In de 2014-ouderenquête was dit bij 25% het geval [97].

BEHANDELING

De eerste stap is genoeg drinken en voldoende vezelrijke voeding eten [239] [240]. Meer bewegen kan ook helpen, want dit activeert de darmen [240]. Als voeding, drinken en bewegen zijn geoptimaliseerd en er is nog steeds obstipatie, dan zal een arts middelen voorschrijven die de ontlasting zachter maken, zoals macrogol of movicolon [240]. Soms is kortdurend gebruik voldoende om de obstipatie te doorbreken, vaak is langdurig gebruik nodig [239] [240].
In de 2009-SDS-ouderenquête rapporteert 12% dat hun kind op dat moment medicatie voor obstipatie gebruikte [167].
In de 2014-enquête was dit 16% [97].

Als er achterliggende problemen zijn, zoals de ziekte van Hirschsprung, hypothyreoïdie of coeliakie, dan moeten deze uiteraard worden behandeld [86].

3.7.4 COELIAKIE

Kinderen met Downsyndroom hebben een verhoogd risico op coeliakie, dat wil zeggen glutenintolerantie. Dit wordt wel beschouwd als een auto-immuunziekte. Als je coeliakie hebt, dan leidt eten van voedsel met gluten (tarwe, haver, rogge, gerst, spelt en kamut) tot ontstekingsreacties in de dunne darm. Hierdoor raakt het darmslijmvlies beschadigd. De klinische verschijnselen van coeliakie zijn meestal: aanhoudende diarree, maar soms juist verstopping, volumineuze stoelgang, opgezette buik, stinkende ontlasting, verminderde eetlust en slecht gedijen.

Er waren aanwijzingen dat er een preventieve werking uitgaat van voorzichtige blootstelling aan gluten tussen de vier en zes maanden oud, terwijl het kind nog moedermelk krijgt [246]. Dubbelblind vervolgonderzoek heeft echter laten zien dat dit helaas toch niet het geval is [247].

PREVALENTIE VAN COELIAKIE

Glutenintolerantie komt volgens de onderzoeksliteratuur voor bij 5-8% van de kinderen met Downsyndroom [86]. In een onderzoek van de Downpoli van het VU Medisch Centrum tussen 2005 en 2007 werd onder 155 kinderen met Downsyndroom bij 5,2% coeliakie vastgesteld, tien keer vaker dan bij kinderen zonder Downsyndroom [246]. De ouders in de 2009-enquête van de SDS rapporteerden voor de leeftijdsgroep 5-21 jaar (n=331) 6,6% met coeliakie [167]. In de 2014-enquête was dit 8,5% (n=218) [97]. Deze relatief hoge percentages in de enquêtes suggereren dat er in Nederland adequate diagnostiek is van coeliakie bij kinderen met Downsyndroom.

SCREENING

In het verleden werd de diagnose coeliakie bij kinderen met Downsyndroom vaak gemist, omdat bij hen de klinische verschijnselen niet altijd aanwezig zijn en omdat de verschijnselen die er mogelijkerwijs wel zijn ten onrechte aan Downsyndroom op zich kunnen worden toegeschreven [248]. Daarom werd al in de eerste door de NVK goedgekeurde medische richtlijn uit 1998 geadviseerd om bij kinderen met Downsyndroom gericht te screenen op coeliakie. In 2011 is in de medische richtlijn de aanbevolen screening uitgebreid met een extra eerste stap, namelijk de bepaling van de genetische aanleg voor coeliakie met een HLA-typering [86].

Het HLA systeem (Human Leucocyte Antigen) is een genensysteem dat codeert voor bepaalde moleculen, die een rol spelen bij het herkennen van lichaamsvreemde stoffen. Een HLA-typering kan via bloedonderzoek, maar ook prima via wangslijmvlies [246]. Als de genetische varianten HLA-DQ2 en -DQ8 afwezig blijken te zijn, dan is het risico op coeliakie vrijwel nihil en is verdere screening niet nodig [86]. Dit geldt voor ongeveer 60% van de kinderen met Downsyndroom [86].

Bij de overige 40% raadt de richtlijn aan om vanaf het tweede levensjaar – na minimaal 6 maanden gluten te hebben gegeten – te screenen op de aanwezigheid van bepaalde antistoffen die een indicatie vormen voor coeliakie (zie voor details de richtlijn) [86]. Deze screening moet elke twee jaar worden herhaald [86]. Coeliakie kan zich namelijk ook pas op een later moment ontwikkelen.

Als er symptomen zijn die passen bij coeliakie en/of indien er een (andere) auto-immuunziekte wordt geconstateerd, dan moet er opnieuw op coeliakie worden gescreend [86].

BEHANDELING

Een glutenvrij dieet leidt tot volledig herstel. Dit moet levenslang worden gevolgd. Ook als er weinig symptomen lijken te zijn, wordt een glutenvrij dieet aangeraden, omdat onbehandelde coeliakie op den duur kan leiden tot eventuele complicaties, zoals malabsorptie, osteoporose en een wellicht ook een hoger risico op kanker [249].

3.8 ZINTUIGLIJKE STOORNISSEN

3.8.1 GEHOORAFWIJKINGEN

Gehoorverlies – zeker op jonge leeftijd – kan een negatief effect hebben op de taal-spraakontwikkeling. Enkele studies laten zien dat dit ook geldt voor kinderen met Downsyndroom [250] [251] [252]. Het tijdig en herhaaldelijk screenen op gehoorverlies is dus belangrijk.

GEHOORSCREENING BIJ ZUIGELINGEN

In Nederland wordt het gehoor bij ieder kind in de eerste levensweken getest met Oto-Akoestische Emissies (OAE) [253]. Het kind krijgt een dopje in de gehoorgang. Het oor wordt gestimuleerd met korte geluidssignalen. Een goed werkend binnenoor zal in reactie hierop zelf kleine geluidssignaaltjes produceren die door de meetapparatuur in het dopje kunnen worden geregistreerd. Als dit niet gebeurt, dan kan dit wijzen op gehoorverlies. Maar soms is de test niet gelukt, omdat bijvoorbeeld het kindje te onrustig was, er te veel omgevingsgeluid was of de gehoorgang te nauw was door oorsmeer. Als de eerste test niet 'voldoende' is, dan volgt een tweede OAE ongeveer een week later. Als ook die test geen zekerheid geeft, dan wordt een AABR-screening ingepland. Daarbij worden er elektroden op voorhoofd, nek en rug geplakt. Deze meten of geluid aankomt in de hersenen. Er wordt tijdens de slaap gemeten. Als ook deze test wijst op onvoldoende gehoor, dan kan het gaan om alleen maar tijdelijk gehoorverlies door vocht achter het trommelvlies, of het kan gaan om een blijvend gehoorverlies. Om dit grondig uit te zoeken, word je doorverwezen naar een gespecialiseerd audiologisch centrum voor uitgebreid gehooronderzoek [253].

PREVALENTIE VAN GEHOORPROBLEMEN BIJ KINDEREN

Gehoorverlies komt vaak voor bij kinderen met Downsyndroom. In **TABEL 2** worden de resultaten van 14 studies naar de prevalentie van gehoorproblematiek gepresenteerd [254] [255] [256] [257] [258] [259] [97] [260] [261] [262] [167] [263] [264] [265]. Het gaat om onderzoeken die zijn gepubliceerd vanaf 2000. De percentages variëren sterk per onderzoek. Dat heeft een aantal oorzaken:

- Onderzoekers hanteren niet allemaal hetzelfde afsnijdpunt qua gehoordrempel voor (mild) gehoorverlies.
- Onderzoeken verschillen in opzet. Het maakt veel uit of je retrospectief kijkt of een kind ooit een gehoorprobleem heeft gehad of dat je kijkt of het kind op dat moment gehoorverlies heeft. Kinderen die op een bepaald moment goed horen, kunnen eerder perioden met gehoorverlies hebben gekend. Geleidingsgehoorverlies kan wisselen in de tijd.

- Het kan uitmaken of je afgaat op gehoormetingen (de meeste studies) of op rapportages door ouders (twee studies in de tabel). Het laatste kan leiden tot een onderschatting van de werkelijke prevalentie. Gehoorverlies wordt namelijk lang niet altijd opgemerkt door de omgeving [260] [86].

- Voor de prevalentie op een bepaald moment maakt het veel uit of achterliggende KNO-problematiek al dan niet adequaat is behandeld.

SOORT GEHOORVERLIES EN BEHANDELING

Geleidingsgehoorverlies door verstopte nauwe gehoorgangen en middenoorproblematiek – vocht in het middenoor en ontstekingen – is de meest voorkomende vorm van gehoorverlies bij kinderen met Downsyndroom [86] [255] [265] [266] [267] [268]. Een agressieve, nauwkeurige en vasthoudende benadering bij diagnose en behandeling direct vanaf de geboorte, leidt tot betere gehoorniveaus [264] [256] [259]. Het gaat hierbij om het weghalen van te veel oorsmeer, het behandelen van oorontstekingen met antibiotica, het verwijderen van amandelen en/of het plaatsen van trommelvliesbuisjes.

Het is belangrijk om kort na het plaatsen van buisjes opnieuw het gehoor te meten, omdat lang niet bij ieder kind met Downsyndroom de gehoorproblemen hierdoor volledig zullen zijn opgelost [86] [269].Verder zal het meestal niet bij een eenmalig plaatsing kunnen blijven. In een onderzoek van Manickam e.a., waarbij kinderen met Downsyndroom werden gevolgd vanaf de leeftijd van 1-3 jaar tot de leeftijd van 14-18 jaar, werden bij 89% buisjes geplaatst, vaak meerdere keren en ook nog na het zesde levensjaar [259]. (Herhaaldelijke) plaatsing van buisjes kan leiden tot lange termijn complicaties, zoals het scheuren van het trommelvlies, in de studie van Manickem e.a. bij 17% [259]. Dit risico is overigens geen reden om af te zien van buisjes. Die zijn nodig om een beter gehoor te bewerkstelligen. En ook zonder plaatsing van buisjes kunnen chronische middenoorontstekingen leiden tot het scheuren van het trommelvlies [259].

Bij kinderen met Downsyndroom kunnen KNO-problemen zeer persistent zijn. Het vraagt om langdurige betrokkenheid van een KNO-arts.

WAT ZEGT DE RICHTLIJN?

De medische richtlijn voor kinderen met Downsyndroom raadt aan om tot de leeftijd van 5 jaar minimaal een keer per jaar en bij voorkeur twee keer per jaar het gehoor te laten onderzoeken en een KNO-arts een controle te laten uitvoeren [86]. Vanaf 5 jaar adviseert de richtlijn om dit minimaal tweejaarlijks en bij voorkeur ieder jaar te laten doen. Wanneer het plaatsen van buisjes niet mogelijk is, of niet voldoende helpt, dan wordt aangeraden om laagdrempelig over te gaan tot gehoorrevalidatie bij een van de audiologische centra (BAHA, gehoorapparaten, solo-apparatuur en ondersteuning van de communicatie met bijvoorbeeld gebaren) [86].

Tabel 2: *Gehoorproblemen bij kinderen met Downsyndroom*

STUDIE	JAAR VAN PUBLICATIE	LEEFTIJD	AANTAL	BEVINDING
Pradilla e.a. [254]	2020	6-18 jaar	40	43% mild tot matig gehoorverlies
De Schrijver e.a. [255]	2019	0-18 jaar	291	47% mild tot ernstig gehoorverlies
Kreicher e.a. [256].	2018	0-18 jaar	1088	85% enige mate van gehoorverlies (inclusief zeer licht). Bij in totaal 49% van alle gemeten oren was er sprake van mild (30%), matig (12%), ernstig (6%) of zeer ernstig gehoorverlies (1%).
Bernardi e.a. [257]	2017	1-11 jaar	90	32% mild tot ernstig gehoorverlies in het rechteroor, 27% links
Nightengale e.a. [258]	2017	0-18 jaar	308	retrospectief. 25% heeft permanent gehoorverlies. Bij 22-30% zijn er perioden geweest met tijdelijk gehoorverlies
Manickam e.a. [259]	2016	14-18 jaar	57	follow-up van Shott e.a. (2001). Normaal gehoor in rechteroor bij 44% en links bij 38%. Functioneel horend (gehoordrempel kleiner of gelijk aan 30 dB): 83%
De Graaf [97]	2015	5-21 jaar	237	ouderenquête: 37% met gehoorproblematiek (op dat moment of eerder)
Lau e.a. [260]	2015	0-18 jaar	50	36% mild tot ernstig gehoorverlies
Austeng e.a. [261]	2013	8 jaar	49	35% gehoorverlies (meer dan 25 dB in beste oor)
Raut e.a. [262]	2011	<1 jaar	45	33% van de baby's mild tot ernstig gehoorverlies.
De Graaf e.a. [167]	2010	5-21 jaar	331	ouderenquête: 36% met gehoorproblematiek (op dat moment of eerder)
McPherson e.a. [263]	2007	5-18 jaar	92	90% met mild tot ernstig gehoorverlies
Shott e.a. [264]	2001	1-3 jaar	48	92 % met mild tot matig gehoorverlies voorafgaand aan KNO-behandeling; nog maar 2 % na agressieve behandeling voor chronische oorontstekingen
Kattan e.a. [265]	2000	2-17 jaar	26	50% geleidingsgehoorverlies en 4 % perceptiegehoorverlies

GEHOORPROBLEMATIEK BIJ VOLWASSENEN

Ook bij volwassenen met Downsyndroom komt slechthorendheid vaak voor [270] [271] [272]. De kans hierop neemt toe met de leeftijd [270] [273]. Ouderdomsgehoorverlies begint eerder dan bij anderen [86]. In een onderzoek naar volwassenen met Downsyndroom nam het percentage met gehoorverlies toe van 43% bij de 20-29 jarigen tot 92% bij de 50-59 jarigen [270].

Slechthorendheid wordt lang niet altijd herkend door de omgeving [271] [272] [274]. De gevolgen hiervan worden vaak als gedragsproblemen geduid [271] [272]. Regelmatige controle van het gehoor blijft dus belangrijk [266] [268] [270] [272] [274]. In zijn algemeenheid is het aan te raden om dit te laten uitvoeren door iemand die ervaring heeft met het meten van het gehoor bij mensen met een verstandelijke beperking.

3.8.2 OOGAFWIJKINGEN

De meeste mensen met Downsyndroom hebben één of meer afwijkingen aan de ogen. In veel gevallen kunnen deze worden behandeld. Tijdige en regelmatige screening door oogarts en/of orthoptist is noodzakelijk om op termijn onnodige visuele beperkingen te voorkomen [86].

PREVALENTIE VAN OOGAFWIJKINGEN

In onderzoeken naar de prevalentie van (specifieke) oogproblemen bij mensen met Downsyndroom worden zeer uiteenlopende percentages genoemd. Dit komt door variatie tussen onderzoeken in onder andere gehanteerde criteria, nauwkeurigheid van de diagnostiek, leeftijd van deelnemers, selectie van deelnemers, omvang van de onderzoeksgroep en kwaliteit van het onderzoek.

In **TABEL 3** vind je – wat betreft de belangrijkste oogaandoeningen – de percentages zoals deze worden gerapporteerd in respectievelijk de Nederlandse medische richtlijn voor kinderen met Downsyndroom en twee recente overzichtsartikelen [86] [275] [276].

Tabel 3: *Percentages met oogafwijkingen bij mensen met Downsyndroom*

	MEDISCHE RICHTLIJN [86]	HASEEB E.A. 2022 [275]	SUN E.A. 2023 [276]
verminderd detail zien en verminderde contrastgevoeligheid	86-100		
verminderd accommodatievermogen (scherp stellen)	50-90	55-80	26-92
refractieafwijkingen (bril nodig)	40-90		80 of hoger
strabismus (scheelzien)	15-47	27-44	10-57
amblyopie (lui oog)		22-36	3-36
nystagmus (wiebelogen)	6-33	tot 30	tot 33
blepharitis (ontsteking van het ooglid)	4-10	10-82	
congenitale cataract (staar)	1,4-13	1,4	1,4
verworven cataract	4-37	16-29	
verstopte traanbuis	3-36	22	3-35
keratoconus (meestal pas vanaf jongvolwassen leeftijd)	0-13	0,5-21	0-32 in kinderen tot 71 in volwassenen, (veel onderzoeken met niet representatieve groepen)
glaucoom (meestal pas bij tieners en volwassenen)	0-0,7 bij baby's tot 7 bij tieners	1-12	0-7

STAAR

Volgens de medische richtlijn dient ieder kind met Downsyndroom in de eerste twee levensmaanden door een oogarts te worden onderzocht op de aanwezigheid van aangeboren staar [86]. In ernstige gevallen (bij ongeveer de helft van degenen met aangeboren staar) moet deze voor de derde levensmaand operatief worden verwijderd om te voorkomen dat de visuele ontwikkeling wordt bedreigd [86].

Vanaf de tienerleeftijd stijgt de prevalentie van staar bij mensen met Downsyndroom. In een enquête van de SDS uit 2009 rapporteerden ouders 1,5% staar in de leeftijd 0-14 jaar, al 9% bij de leeftijdsgroep 13-21 jaar en 11 % bij de volwassenen (in meerderheid jongvolwassenen) [167]. In onderzoeken naar oudere volwassenen worden nog hogere percentages gevonden, tot 29% in een groep 65-75 jarigen [275]. Operatieve verwijdering van staar leidt tot beter zicht en gaat niet gepaard met meer complicaties dan in de algemene bevolking [275].

MINDER DETAIL ZIEN, ONVOLDOENDE ACCOMMODEREN EN REFRACTIEAFWIJKINGEN

Bij kinderen met Downsyndroom blijft de ontwikkeling van het detail zien achter, ook al wordt verziendheid of bijziendheid met een bril adequaat gecorrigeerd, of zijn er helemaal geen refractieafwijkingen. Daarbij is bij de meesten het accommodatievermogen onvoldoende [86] [275] [276] [277]. Er kan dan niet scherp ingesteld worden, vooral op objecten dichtbij, die dan wat wazig worden gezien. Dit verbetert wel als verziendheid door een bril opgeheven wordt, maar zelfs dan is het accommodatievermogen niet optimaal. Men denkt dat het besturingssysteem door de hersenen niet goed is ‘afgesteld’ [86].

Refractieafwijkingen komen veel voor bij kinderen met Downsyndroom. Waar andere jonge kinderen veelal vanzelf over hun aanvankelijk verziendheid heen groeien, gebeurt dit niet bij kinderen met Downsyndroom. Bestaande afwijkingen worden groter en bij kinderen zonder refractieafwijkingen zullen deze vaak alsnog ontstaan [86] [275] [276] [277] [278]. Frequente controle op refractieafwijkingen in de eerste zes levensjaren – en correctie met een bril – is essentieel [86]. Metingen moeten worden gedaan in cycloplegie (met druppels), omdat de gebruikelijke tests (zoals bij een opticien) waarbij kinderen moeten aangeven welk glaasje het beste beeld geeft onbetrouwbaar zijn bij (de meeste) kinderen met Downsyndroom [279].

In leersituaties is het belangrijk rekening met de hierboven beschreven visuele beperkingen te houden, bijvoorbeeld door materiaal uit te vergroten, te zorgen voor goed contrast en door boeken en platen voldoende dichtbij het kind te brengen [86]. Lees hieronder ook het stuk over bifocale brillen.

SCHEELZIEN EN LUI OOG

De beschreven oogafwijkingen verhogen het risico op strabismus (scheel zien) en op amblyopie (lui oog) [86] [275] [276]. Strabismus ontwikkelt zich bij kinderen met Downsyndroom vaak tussen de drie en zes jaar [86] [275] [276]. Het is belangrijk dat hiernaar – en naar amblyopie – gericht wordt gekeken bij de controles door oogarts en/of orthoptist. Om het diepte zien te behouden of terug te krijgen moeten strabismus (al dan niet operatief) – en amblyopie – worden behandeld [86]. Een bifocale bril vermindert scheelzien

(zie hieronder) [277] [279] [280]. Bij ernstige strabismus kan een operatie nodig zijn. Operaties voor scheelzien geven bij kinderen met Downsyndroom niet meer complicaties dan bij andere kinderen [275].

BIFOCALE BRILLEN

Een bifocale bril heeft glazen die zowel het zien in de verte, als het zien dichtbij corrigeren. Het glas heeft daartoe een vertedeel boven en een nabijdeel beneden. Eerder was uit een aantal kleine exploratieve onderzoeken in Engeland en Canada gebleken dat kinderen met Downsyndroom profiteren van bifocale brillen [281] [282] [283] [284] [277] [279]. Een groot en methodologisch goed opgezet Nederlands onderzoek bevestigt dit [284] [277] [285] [279] [280]:

- Bij de kinderen met Downsyndroom die een bifocale bril droegen, ging het nabij scherp zien veel meer vooruit dan bij de kinderen met een gewone bril [284] [277] [285] [279].
- In beide groepen verbeterde het accommodatievermogen (gemeten zonder bril) niet. Dat betekent dat kinderen met Downsyndroom blijvend de ondersteuning van het nabijdeel van de bifocale bril nodig hebben om van dichtbij optimaal te kunnen zien [284] [277] [285] [279].
- Het dragen en het juiste gebruik van de bifocale bril vormden geen probleem voor de kinderen met Downsyndroom [284] [277] [285] [279].
- Een bifocale bril met volledige correctie van de refractieafwijking bleek binnen enkele weken bij kinderen met Downsyndroom en strabismus het scheelzien te verminderen. Een gewone (unifocale) bril had dit effect niet, zelfs niet na een jaar tijd [277] [279] [280].
- In het onderzoek zijn aanwijzingen gevonden dat de verbeteringen van de gezichtsscherptes de voorwaarden voor verdere ontwikkeling en leren (taakgerichtheid en executive functies) helpen verbeteren [277] [285] [279].

Op grond van dit onderzoek moet worden geadviseerd om bij kinderen met Downsyndroom altijd een bifocale bril met volledige correctie van de refractieafwijking te overwegen [284] [277] [285] [279] [280].

BRILGEWENNING

Jonge kinderen met Downsyndroom vinden het vaak lastig om te wennen aan een bril. Zij ervaren in eerste instantie niet dat ze er beter door gaan zien, maar dat alles er ‘anders’ uitziet dan ze gewend zijn. Dat kan weerstand opwekken. Hoe kun je een jong kind met Downsyndroom ervan overtuigen toch een bril te gaan dragen? Op grond van haar decennia ervaring geeft onderzoeker Margaret Woodhouse de volgende adviezen [286]:

- Zorg er voor dat de bril comfortabel zit. Geen kind wil een bril dragen die niet goed zit en steeds naar beneden glijdt.

- Als je kind weerstand vertoont tegen het dragen van een bril, vermijd dan haarspeldjes en sportbanden om de bril mee vast te zetten - die maken de zaak vaak alleen maar erger. Zeker bij kinderen die ook al weerstand hebben tegen het dragen van een muts of pet.

- Kies een montuur dat jij en je kind gemakkelijk op- en af kan zetten. Want dat zal vaak gebeuren in het begin, en moet niet een hoop gedoe opleveren.

- Kies een activiteit uit waarvan je kind echt geniet. Als je kind veel weerstand heeft tegen dingen op of aan zijn hoofd, kies dan een activiteit waarbij het twee handen nodig heeft, zoals liedjes met gebaren. Doe hem of haar de bril op en doe heel kort de activiteit. Begin met twee of drie seconden.

- Als je kind niet zo'n hekel heeft aan het fysieke gevoel van een bril dragen, begin dan met het voorlezen van een bladzijde uit zijn of haar favoriete boek. Na de geplande tijd zet je de bril af voor je kind, prijs je het uitbundig en zoek je iets anders om te doen. Herhaal dit later op de dag, of de volgende dag, nog een keer. Zeer geleidelijk ga je de geplande tijd vergroten. Volg daarbij het tempo van je kind. Probeer de bril af te zetten, voordat je kind zijn of haar geduld verliest.

- Als je kind de bril door de kamer smijt, reageer dan niet. Want jouw (geschrokken, geërgerde, corrigerende) reactie werkt belonend. Je maakt daarmee het weggooien interessanter voor het kind.

- Na verloop van tijd (dat kan een paar dagen, maar soms ook een aantal maanden duren) gaat je kind zelf merken dat het beter kan zien met de bril en zal het deze willen ophouden.

NYSTAGMUS

Bij nystagmus zijn er onwillekeurige oogbewegingen, horizontaal, verticaal, circulair of gemengd. Bij Downsyndroom gaat het meestal om aangeboren horizontale nystagmus. De hersenen zijn bij de aangeboren vorm zodanig afgestemd op die onwillekeurige oogbewegingen dat er niet een voortdurend bewegend beeld ontstaat. Wel gaat nystagmus meestal samen met verminderd zicht. Het is niet te genezen, maar kan met de leeftijd – en door correctie van refractieafwijkingen met een bril – verminderen [86].

Sommige kinderen met nystagmus houden het hoofd enigszins scheef omdat zij onbewust het punt zoeken waarop de nystagmus het minst storend is. Soms kan dit punt worden verlegd door een bril met prisma of (bij zeer extreme scheefstand van het hoofd) door een oogoperatie [86]. Kinderen met nystagmus moeten naar een orthoptist of oogarts worden verwezen [86].

BLEPHARITIS

Er is een verhoogd risico op ontsteking van het ooglid. Een jeukerig ooglid kan leiden tot veel en intensief wrijven in het oog en dat kan op termijn het oog beschadigen. Daarom is het goed schoonhouden van de ooglidranden belangrijk [287] [86]. Soms moet er worden behandeld met antibiotica zalf [287]. Ingegroeide oogharen (komt frequent voor bij volwassenen met Downsyndroom) moeten worden geëpileerd [287]. Als de blepharitis vaak terugkomt, schakel dan een oogarts in [86].

VERSTOPTE TRAANBUIS

Een verstopte traanbuis leidt tot tranende ogen en soms ook tot pus in de ogen (het kan lijken op een blepharitis) [287]. Vaak gaan verstopte traanbuizen vanzelf over in het eerste levensjaar, maar bij kinderen met Downsyndroom gebeurt dat minder vaak [276] [287]. Eenvoudige therapie is het schoonmaken van de ogen, het toepassen van oog-en neusdruppels en massage van de traanzak [287]. Eventueel kan de traanbuis worden gesondeerd – voorzichtig worden doorgeprikt met een dun metalen staafje – maar dit helpt vaak minder goed bij kinderen met Downsyndroom dan bij andere kinderen [287]. Als het probleem aanhoudt, dan kan worden geopereerd [287]. De literatuur is niet eenduidig over de optimale operatietechniek en over de ideale leeftijd waarop zou moeten worden geopereerd [276].

KERATOCONUS

Dit is een aandoening waarbij het hoornvlies uitzakt met minder scherp en vervormd zicht als gevolg [288]. Onderzoeken naar de prevalentie van keratoconus bij Downsyndroom geven zeer uiteenlopende resultaten, omdat vaak niet-representatieve groepen zijn onderzocht. In een groot systematisch onderzoek naar iedereen met Downsyndroom in Noorwegen werd een percentage van 5,5% gevonden, 30 keer zo vaak als in de algehele bevolking [289]. Mogelijkerwijs komt het nog frequenter voor. In de algehele populatie wordt keratoconus vaak laat ontdekt. Dat zal waarschijnlijk nog sterker gelden bij mensen met Downsyndroom die zelf minder goed kunnen aangeven dat ze problemen ondervinden met kijken [288].

In de ogen wrijven wordt wel genoemd als een oorzakelijke factor in het ontstaan van keratoconus bij mensen met Downsyndroom [86]. Dit kan in uitzonderlijke gevallen spelen. Maar het wrijven kan ook een reactie zijn op de jeuk die een keratoconus vaak geeft. Dus: niet de oorzaak, maar een gevolg. Het wrijven kan vervolgens wel de problemen verergeren [288]. De oorzaak van het hogere risico op een keratoconus ligt waarschijnlijk meer in de bouw van het hoornvlies. Bij mensen met Downsyndroom komen dunnere hoornvliezen vaker voor. Daardoor kan dit makkelijker uitzakken [288].

Als het hoornvlies uitzakt, kan er een breuk ontstaan in de onderste twee laagjes van het hoornvlies, waardoor er vocht vanuit het oog in het hoornvlies vloeit. Dat heet een hydrops. Volledige transplantatie van het hoornvlies is dan nog de enige oplossing. Dat maakt het oog erg kwetsbaar. Als keratoconus tijdig wordt onderkend, dan zijn er betere behandelingsopties, zoals het dragen van speciale lenzen – wat moeilijk kan zijn voor een deel van de mensen met Downsyndroom – en vooral crosslinking [288].

Crosslinking is een techniek waarbij het hoornvlies steviger wordt gemaakt door een vitamine in het oog te druppelen in combinatie met ultraviolet licht. Hiermee wordt de progressie van keratoconus vertraagd of zelfs stopgezet. Er zijn hiermee in recente jaren goede resultaten bereikt, ook in Nederland, met een zorgvuldige selectie en begeleiding van kandidaten met Downsyndroom [288] [290]. Het moet vroeg in het ziekteproces worden uitgevoerd. De persoon mag na de operatie een aantal weken niet in de ogen wrijven. Soms kan je dit gewoon uitleggen aan de persoon zelf, soms helpt het een tijd dragen van een beschermende bril, soms moet de omgeving dit bewaken [288].

Oogarts Annemiek Rijneveld suggereert dat de oogarts vanaf een jaar of 10 ieder kind met Downsyndroom zou moeten onderzoeken met een topograaf, een apparaat waarmee je al in een beginstadium keratoconus kan aantonen. Dit onderzoek zou dan jaarlijks moeten worden herhaald. Het onderzoek is niet belastend voor de kinderen en het overgrote merendeel kan er prima aan mee werken. Een dergelijke systematische screening zal leiden tot vroegere onderkenning en daarmee tot betere behandelingsmogelijkheden [288].

GLAUCOOM

Aangeboren glaucoom is zeldzaam. Het komt bij minder dan een procent van de baby's met Downsyndroom voor [86] [275] [276]. Door een te hoge druk in de oogbol ontstaat een groter oog. Verder zie je tranende ogen, lichtschuwheid, pijn in de ogen en een bolle troebele cornea [86]. Onbehandeld zal schade ontstaan aan de oogzenuw met gezichtsverlies als gevolg [86]. Bij het vermoeden van aangeboren glaucoom moet direct een oogarts worden ingeschakeld [86]. Behandeling bestaat uit een operatie. Voorafgaand aan de operatie worden oogdruppels die de oogdruk verlagen toegepast.

Waarschijnlijk komt de verworven vorm van glaucoom vaker voor bij tieners en volwassenen met Downsyndroom dan in de algehele bevolking [86] [275] [276] [287]. Deze vorm is verraderlijk, omdat het lange tijd zonder klachten (visusbeperkingen, tranende ogen, lichtschuwheid) kan bestaan waarna vrij plots een aanzienlijke gezichtsveldbeperking kan gaan optreden [86] [287]. De oogarts zou alert op de mogelijkheid van glaucoom moeten zijn bij de controles. Glaucoom kan worden behandeld met oogdruppels die de oogdruk verlagen en/of met een operatie.

3.9 AFWIJKINGEN VAN HET IMMUUNSYSTEEM

3.9.1 INFECTIEGEVOELIGHEID

Mensen met Downsyndroom zijn over het algemeen gevoeliger voor infecties, met name luchtweginfecties en oorontstekingen, maar bijvoorbeeld ook ontstekingen aan tandvlees, blaas of ooglid [86] [291] [292] [293] [294] [295] [296] [297] [298]. Bij de luchtweginfecties gaat het vooral om bovenste luchtweginfecties (bijvoorbeeld verkoudheid), maar ook lage luchtweginfecties (zoals bronchitis en longontsteking) komen frequenter voor [293].
Een deel van de oorzaak ligt in een andere anatomie van het KNO-gebied en de onderste luchtwegen, lagere spierspanning (minder goed kunnen uithoesten), vaker optreden van zure reflux (waardoor zuurspetters in de longen kunnen komen) en verslikproblemen [86] [291] [293] [299] [300]. Maar ook afwijkingen van het immuunsysteem spelen een rol [291] [293] [298] [295] [299] [301] [302] [303] [304]. We komen hierop terug in **PARAGRAAF 3.9.2**.

HOE VAAK KOMEN LUCHTWEGINFECTIES VOOR?

In de 2009-enquête van de SDS gaven 45% van de ouders aan dat in hun perceptie hun kind met Downsyndroom meer luchtweginfecties had dan andere kinderen, in de 2014-enquête was dit 38% [167] [97].

Een Nederlandse onderzoeksgroep volgde in de periode 2012-2014 116 kinderen met Downsyndroom en vergeleek de resultaten met een eerder onderzoek onder de algemene bevolking [296]. Ouders vulden iedere week een vragenlijst in. De kinderen met Downsyndroom hadden

vaker luchtwegproblemen (in 30% van de in het totaal 9011 gerapporteerde weken) dan andere kinderen (15%). Ook nam deze problematiek af op een latere leeftijd (rond de 8 jaar versus rond de 5 jaar). Als er symptomen van luchtwegproblemen waren, bleven de kinderen met Downsyndroom vaker thuis van school of dagbesteding (56% van degenen met symptomen versus 25%) en bezochten zij vaker een dokter (21% van degenen met symptomen versus 12%). Verder schreef de dokter vaker antibiotica voor (bij 48% van de doktersbezoeken versus 26%).

In een Engelse studie uit 2020 werden retrospectief elektronische medische dossiers uit de periode 1997-2010 van bijna 1000 kinderen met Downsyndroom en bijna 5000 andere kinderen geanalyseerd op het gebruik van medische zorg vanwege luchtwegproblematiek [297]. In vergelijking met andere kinderen kwamen de kinderen met Downsyndroom hiervoor bijna 2 keer zo vaak bij de dokter, bijna 6 keer zo vaak was hiervoor een ziekenhuisopname nodig en iets meer dan 2 keer zo vaak werden er antibiotica voorgeschreven [297]. Niet alleen komen luchtweginfecties dus frequenter voor, deze hebben ook vaker een ernstiger beloop.

RESPIRATOIR SYNCYTIEEL VIRUS (RSV)

Vrijwel alle kinderen in Nederland krijgen in de eerste twee levensjaren een RSV-infectie, maar vaak zal dit niet ernstig en onopgemerkt verlopen. In de 2014-enquête van de SDS gaf 9% van de ouders aan dat hun kind met Downsyndroom een RSV-infectie had doorlopen [97]. Als ouders een RSV-infectie rapporteren, dan zal het waarschijnlijk gaan om een gediagnosticeerde en heftig verlopen infectie.

Uit een Nederlandse observationeel onderzoek naar 395 kinderen met Downsyndroom en 276 controle-kinderen kwam naar voren dat in de algehele bevolking ongeveer 1% van de kinderen in het ziekenhuis wordt opgenomen als gevolg van een RSV-infectie, maar bij kinderen met Downsyndroom zo'n 10% [292] [294]. Er was in dit opzicht weinig verschil tussen kinderen met Downsyndroom met of zonder een aangeboren hartprobleem. Downsyndroom op zichzelf is dus een risicofactor voor een ernstiger verloop van een RSV-infectie [86] [292] [294].

De Nederlandse medische richtlijn voor kinderen met Downsyndroom adviseert daarom om alle kinderen met Downsyndroom jonger dan 24 maanden een passieve immunisatie te geven met het middel Palivizumab, een antistof tegen het RS-virus [86]. Omdat nog niet iedere verzekeraar dit standaard vergoed bij Downsyndroom, dient een arts een individuele aanvraag te doen [86].

Zomer 2023 heeft het Europese geneesmiddelenbureau EMA een nieuw vaccin tegen het RS-virus goedgekeurd [305] [306]. Het unieke aan het nieuwe vaccin Abrysvo is dat niet de baby maar de zwangere vrouw ermee wordt behandeld. De baby is vervolgens zes maanden lang beschermd. Eerder werd al een ander vaccin tegen het RS-virus goedgekeurd waarbij pasgeboren baby's een prik krijgen die hen zes maanden beschermt tegen een ernstige infectie. Deze vaccins zullen veel ziekenhuisopnames kunnen voorkomen [305]. De verwachting is dat de Gezondheidsraad begin 2024 advies uitbrengt of een van deze vaccins moet worden opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma [305].

ANTIBIOTICAPROFYLAXE VOOR RECIDIVERENDE LUCHTWEGINFECTIES

Kan het slikken van een onderhoudsdosis antibiotica helpen bij het voorkomen of minder ernstig maken van luchtweginfecties bij kinderen met Downsyndroom? Volgens de medische richtlijn is dit niet onderzocht. Het advies in de richtlijn is om dit alleen te doen als er vaak of langdurige luchtweginfecties spelen die negatief zijn voor welzijn of ontwikkeling. Voorwaarden zijn verder dat onderliggende KNO-problematiek is uitgesloten, er goed wordt afgestemd met ouders, er regelmatig wordt geëvalueerd en dat de behandeling bij voorkeur alleen in de winterperiode wordt ingezet [86].

Recent is er een onderzoek gedaan bij kinderen met Downsyndroom in het Verenigd Koninkrijk. Hier is gekeken of ziekenhuisopname binnen 4 weken voorkomen kan worden, als een behandeling met antibioticum gestart wordt bij luchtwegklachten [300]. Dit bleek het geval te zijn voor de kinderen in de leeftijd 0-1 jaar, maar bij de oudere kinderen was er hierin geen verschil tussen degenen aan wie wel of niet een antibioticum was voorgeschreven. Dit is overigens geen onderzoek naar een onderhoudsdosis antibiotica in het winterseizoen. De betreffende kinderen hadden al luchtwegklachten voordat het antibioticum werd voorgeschreven.

COVID-19

Tijdens de pandemie is gebleken dat met name volwassenen met Downsyndroom gevoeliger zijn voor Covid-19 [307] [308] [309] [310] [311] [312] [313] [314] [315].

In een Engelse studie uit 2020, werden elektronische medische dossiers van bijna 9000 personen met Downsyndroom vergeleken met die van zo'n 35000 controlepersonen, gematcht op leeftijd, geslacht en huisartsenpraktijk [307]. Degenen met Downsyndroom hadden vaker Covid opgelopen. Vooral mensen met Downsyndroom met al aanwezige longcondities waren vaker geïnfecteerd [307].

Een Amerikaanse studie, eveneens uit 2020, vergeleek – op grond van een analyse van elektronische medische dossiers uit de periode voor de massale vaccinaties – zo'n 2500 personen met Downsyndroom met zo'n 10.000 personen zonder Downsyndroom, gematcht op leeftijd, geslacht en etniciteit [308]. Degenen met Downsyndroom bleken in deze studie weliswaar minder vaak Covid te hebben opgelopen, maar zij hadden wel een zes keer hogere kans om als gevolg van een ernstig beloop te worden opgenomen in het ziekenhuis [308].

In een onderzoek uit New York bleken de 12 personen met Downsyndroom die vanwege Covid opgenomen waren in een ziekenhuis gemiddeld 10 jaar jonger te zijn dan vanwege Covid gehospitaliseerde personen zonder Downsyndroom [309]. Bij deze 12 personen met Downsyndroom was er vaker een ernstig beloop van de ziekte dan bij andere vanwege Covid opgenomen patiënten [309].

Het 'T21RS COVID-19 Initiative' zette een internationale vragenlijst uit voor medici en ouders/verzorgers over mensen met Downsyndroom [310]. De resultaten van de vragenlijst voor medici werden vergeleken met die van een soortgelijke vragenlijst die in het Verenigd Koninkrijk was uitgezet ten aanzien van vanwege Covid gehospitaliseerde patiënten in het algemeen. Jongere personen met Downsyndroom (onder de 20 jaar) bleken zelden ernstig ziek van Covid te worden. Bij in het ziekenhuis opgenomen mensen zonder Downsyndroom begint het risico om te overlijden bij een Covid-infectie sterk op te lopen vanaf 60 jaar. Bij gehospitaliseerde patiënten met Downsyndroom was dit risico al vanaf de leeftijd van 40 jaar sterk verhoogd en vergelijkbaar met dat bij patiënten zonder Downsyndroom van 80 jaar en ouder [310]. Risicofactoren bij de mensen met Downsyndroom voor een ernstig beloop waren leeftijd, mannelijk geslacht, overgewicht, diabetes en hartafwijkingen. Risicofactor voor overlijden waren leeftijd, mannelijk geslacht en de ziekte van Alzheimer. Dit zijn ook bij mensen zonder Downsyndroom risicofactoren [310].

In een Engelse studie werd een medische database met meer dan 8 miljoen volwassenen, waaronder zo'n 4000 met Downsyndroom, geanalyseerd [311]. Na controle voor leeftijd en geslacht en voor bijkomende condities waarvan bekend is dat deze de risico's voor een ernstig beloop van Covid verhogen (o.a. hoog BMI, luchtwegaandoeningen, hartproblemen, dementie), bleken volwassenen met Downsyndroom nog steeds een 4 keer zo hoog risico te lopen om vanwege Covid in het ziekenhuis te worden opgenomen en een 10 keer zo hoog risico om hieraan te overlijden [311].
Vaccinatie tegen Covid beschermt ook mensen met Downsyndroom [312] [313] [316] [317] [318]. Uit een tweede vragenlijstonderzoek van het 'T21RS COVID-19 Initiative' uit 2021 naar de veiligheid en effectiviteit van het vaccin komt naar voren dat van degenen met Downsyndroom die waren gevaccineerd slechts 1 procent daarna Covid opliep [317]. Deze herstelden allemaal goed. Wat betreft veiligheid: de vaccinatie gaf vergelijkbare (over het algemeen milde) bijverschijnselen als in de algehele bevolking. Bij minder dan een half procent trad

een meer ernstig bijverschijnsel op [317]. Helaas laat een grote Engelse studie zien dat gevaccineerde volwassenen met Downsyndroom, in vergelijking met gevaccineerde volwassenen zonder Downsyndroom, toch nog steeds een hoger risico lopen op ziekenhuisopname en overlijden vanwege Covid [314]. Ook is in meerdere onderzoeken vastgesteld dat volwassenen met Downsyndroom na vaccinatie – vooral met toenemende leeftijd – minder antistoffen vormen en dat de bescherming na vaccinatie sneller afneemt dan in de algehele bevolking [312] [313] [315]. Booster vaccinatie is ook bij mensen met

Downsyndroom effectief gebleken in het opnieuw verhogen van cellulaire en antistofbescherming [313] [315]. Vanwege hun grotere kwetsbaarheid krijgen mensen met Downsyndroom voorrang bij booster vaccinaties [312] [313] [314].

In het meest recente advies van de Gezondheidsraad worden kinderen en volwassenen met Downsyndroom aangewezen als een van de hoog risicogroepen die uitgenodigd zouden moeten worden voor een structureel vaccinatieprogramma tegen Covid-19 ieder najaar [319]. Overigens leidt het doorlopen hebben van de natuurlijke infectie tot een hogere mate van bescherming dan een vaccinatie [319]. Een combinatie van vaccinatie en een doorgemaakte infectie geeft de hoogste mate van immuniteit [319].

3.9.2 KENMERKEN VAN HET IMMUUNSYSTEEM BIJ DOWNSYNDROOM

Naast een verhoogde gevoeligheid voor infecties, met name van de luchtwegen, en een (enigszins) verminderde vaccinatierespons, hebben mensen met Downsyndroom een verhoogd risico op auto-immuunziekten (zoals alopecia (haarverlies), thryreoïditis (schildklieronteteking), coeliakie en diabetes mellitus type 1) en op leukemie. Ook dit wordt in verband gebracht met een niet optimaal functioneren van het immuunsysteem [291] [299] [301] [320]. Wat is er nu precies aan de hand?

HOE WERKT HET SPECIFIEKE IMMUUNSYSTEEM?

Bij een infectie wordt het specifieke afweersysteem geactiveerd. Dat bestaat uit T- en B-cellen. T-cellen rijpen uit in de thymus, B-cellen voornamelijk in het beenmerg en daarnaast in milt en lymfeknopen. T-cellen binden zich aan geïnfecteerde cellen en doden deze. B-cellen maken antistoffen. Een specifiek type immuuncellen, de T-helpercellen, geven verschillende soorten cytokinen – boodschappermoleculen – af, die de T-cellen en B-cellen 'aanzetten' (of juist afremmen). Onder invloed van cytokinen veranderen B-cellen in plasmacellen die actief antistoffen aanmaken. Het komt voor dat er afweerstoffen tegen het eigen lichaam worden geproduceerd. Normaliter wordt dit door correctiemechanismen in het immuunsysteem voldoende onderdrukt.

WAT IS ER ANDERS BIJ DOWNSYNDROOM?

Hieronder bespreken we afwijkingen van het immuunsysteem bij kinderen en/of volwassenen met Downsyndroom, zoals deze zijn vastgesteld in onderzoeken waarin een vergelijking is gemaakt met kinderen en/of volwassenen uit de algehele bevolking. Het is belangrijk om te beseffen dat er ook op dit gebied binnen de groep mensen met Downsyndroom grote variatie bestaat. Niet alle mensen met Downsyndroom hebben een verhoogde infectiefrequentie en het overgrote merendeel ontwikkelt geen auto-immuunziekte of leukemie [86] [291].

THYMUS

Bij kinderen met Downsyndroom wordt al vanaf de geboorte een afwijkende anatomie en werking van de thymus gezien [291] [321]. De thymus heeft gemiddeld gesproken minder cellen en is kleiner [303]. Er worden minder T-cellen geproduceerd [291] [302] [303]. Volgens sommige onderzoeken zijn er met name minder regulatoire T-cellen; deze remmen een overreactie van het immuunsysteem af [302] [303] [321]. In een van deze onderzoeken werd bovendien gevonden dat bij Downsyndroom de betreffende regulatoire T-cellen een verminderde immuniteit-onderdrukkende werking hadden [321]. Een kleiner aantal en minder effectieve regulatoire T-cellen kunnen een rol spelen in een minder goed afgestemde afweerreactie tegen infecties en in het ontstaan van auto-immuunziekten [302] [303] [321].

T-CELLEN EN B-CELLEN

Bij kinderen met Downsyndroom zijn zowel cytotoxische T-cellen (deze kunnen cellen doden) als T-helpercellen verlaagd aanwezig vanaf de geboorte [291] [303] [322] [323]. Waar bij andere kinderen in de eerste levensjaren er een enorme toename is van naïeve (nog niet uitontwikkelde) T-cellen, gebeurt dit in veel mindere mate bij kinderen met Downsyndroom [291] [303]. Na de eerste levensjaren is er bij kinderen met Downsyndroom wat betreft de cytotoxische T-cellen enig herstel richting de referentiewaarden voor kinderen zonder Downsyndroom. Dit komt omdat op die leeftijd bij kinderen zonder Downsyndroom de expansie afneemt [291]. Het aantal T-helpercellen blijft bij kinderen met Downsyndroom laag [291]. Behalve de T-cellen zijn ook de B-cellen over het algemeen verlaagd [291] [301] [302] [303]. Dit geldt voor kinderen met Downsyndroom van alle leeftijden [291]. Zowel bij de T-cellen als bij de B-cellen is de samenstelling van subgroepen van deze cellen anders bij kinderen met Downsyndroom dan bij andere kinderen [291] [301] [302] [303] [322] [323].

CYTOKINEN

In onderzoek worden verschillen in concentraties cytokinen (boodschappersmoleculen) gevonden tussen mensen met en zonder Downsyndroom [324] [325] [326] [327] [328] [329] [322] [330] [331] [332] [333]. In onderzoeken naar tieners en volwassenen met Downsyndroom worden verhoogde concentraties gevonden van ontstekingsbevorderende cytokinen, wijzend op chronische ontstekingsreacties [324] [325] [326] [327]. Onderzoeken naar kinderen laten een grote variabiliteit zien [328]. In sommige van deze onderzoeken zijn bepaalde ontstekingsbevorderende cytokinen zelfs verlaagd [329] [322], wat wellicht ook een rol kan spelen in onvoldoende afweer. Maar, in een meta-analyse van onderzoek naar kinderen met Downsyndroom werd van drie verschillende ontstekingsbevorderende cytokinen (tumornecrosefactor-alfa, interleukine-1-beta en interferon-gamma) vastgesteld dat deze in overmaat aanwezig zijn bij kinderen met Downsyndroom [328].

Een overmaat aan ontstekingsbevorderende cytokinen werkt door in het hele immuunsysteem. Onderzoekers brachten bij 21 mensen met Downsyndroom (0-38 jaar) het immuunsysteem in kaart en vergeleken dit met de gegevens van tien op leeftijd gematchte mensen zonder Downsyndroom [326]. Ontstekingsbevorderende cytokinen waren bij de mensen met Downsyndroom vaak aanwezig op hogere niveaus dan bij patiënten (zonder Downsyndroom) met een acute infectie. Een belangrijke cytokine is interleukine-6.

Bij Downsyndroom maken de T-helpercellen deze stof in veel te hoge mate aan. Hierdoor worden de T-cellen te sterk geactiveerd. Ook wordt de ontwikkeling van B-cellen naar plasmacellen te sterk gestimuleerd. In verhouding waren er bij de mensen met Downsyndroom daardoor relatief veel plasmacellen.
In het plasma van de mensen met Downsyndroom werden bovendien 365 auto-antilichamen aangetoond, gericht tegen het maagdarmkanaal, de pancreas, de schildklier, het centrale zenuwstelsel en het immuunsysteem zelf. Dit beeld past bij chronische ontstekingsreacties en auto-immuun gevoeligheid [326]. De onderzoekers wijzen op therapeutische mogelijkheden van hun bevindingen. De te sterke activering door T-helpercellen kan niet alleen worden aangepakt met brede immunosuppressiva, maar ook met een meer op maat gemaakte behandeling met interleukine-6 remmers [326]. Meer onderzoek is wat ons betreft dringend gewenst. Chronische ontstekingsreacties spelen mee bij de ziekte van Alzheimer [58] [327] [334]. En auto-immuniteit speelt waarschijnlijk een rol in de ernstige regressie die sommige tieners en volwassenen met Downsyndroom treft [335].

EEN TE HOGE SENSITIVITEIT VOOR INTERFERON

De immuuncellen van mensen met Downsyndroom zijn te sensitief voor interferon – een cytokine die op zich in een normale concentratie aanwezig is. Dit speelt waarschijnlijk een sleutelrol bij het minder goed functioneren van het immuunsysteem bij mensen met Downsyndroom [325] [330] [331] [332] [333]. Op het 21ste chromosoom liggen vier genen die coderen voor de interferonreceptoren van de immuuncellen. Die receptoren zijn als gevolg van het extra chromosoom 21 in overmaat aanwezig [325] [330] [331] [332]. Het immuunsysteem wordt daardoor te sterk gestimuleerd door interferon. Bij die mensen met Downsyndroom waarbij de te sterke activering door interferon het meest uitgesproken is, zijn afwijkingen in aantallen T-cellen en B-cellen en in concentraties van (andere) cytokinen ook het meest opvallend [330].

Het lichaam produceert als reactie op een infectie interferon. Door de overmaat aan receptoren reageren de immuuncellen van Downsyndroom te sterk hierop [325]. Vervolgens moet het lichaam na een infectie de aanvankelijke koorts en ontsteking weer afremmen. Anders zou iemand kunnen omkomen door de eigen immuunreactie. Het negatieve feedback mechanisme slaat bij mensen met Downsyndroom door [325]. Als de cellen dan op een iets later moment weer worden gestimuleerd door interferon, reageren ze hierdoor juist hyporesponsief en daarmee minder effectief op een virusinfectie [325]. Dit mechanisme kon worden aangetoond in witte bloedcellen afkomstig uit het bloed van mensen met Downsyndroom [325].

De te grote gevoeligheid van de immuuncellen voor interferon leidt tot een minder goed afgestemde reactie op infecties. Het verhoogt ook het risico op auto-immuniteit. En het speelt een rol in het ontstaan van aangeboren hartafwijkingen, een afwijkende bouw van schedel en gezicht, ontwikkelingsachterstand en cognitieve beperkingen [331]. Uitschakeling van de extra kopieën van de vier genen voor interferonreceptoren met behulp van een soort genetisch schaartje (CRISPR-Cas9 techniek) leidde bij Downsyndroom-muismodellen tot

minder uitgesproken lichamelijke problemen en minder ontwikkelingsbeperkingen [331]. Niet alle problemen verdwenen volledig, want ook andere genen zijn van invloed [331].

Er is ervaring met het moduleren van de effecten van een te hoge interferon-activiteit bij mensen, met name door zogenaamde JAK-remmers (Janus kinase inhibitors) [331]. Bij muismodellen met Downsyndroom zorgen JAK-remmers voor het remmen van de overreactie van hun immuunsysteem bij infecties [330] [331]. In een longitudinale casestudy werd een jonge vrouw met Downsyndroom en alopecia (een auto-immuunziekte die leidt tot haarverlies) behandeld met een JAK-remmer [330]. Dit werd gedurende een aantal jaren steeds een periode van enkele maanden voorgeschreven en (in overleg) steeds een periode weggelaten. Tijdens de behandeling liet zij een opmerkelijke teruggroei van haar zien. Uit bloedonderzoek bleek dat de te sterke activering van het immuunsysteem door interferon normaliseerde tijdens de periodes met behandeling en weer ontspoorde in de periodes zonder behandeling [330].

Er is een systematisch onderzoek bij mensen met Downsyndroom in voorbereiding **(HTTPS://WWW.CLINICALTRIALS.GOV/STUDY/NCT04246372)** waarbij gekeken gaat worden of JAK-remmers een gunstig effect kunnen hebben bij immuunsysteem gerelateerde huidziekten, zoals psoriasis (rode en schilferende plekken), alopecia (kale plekken door haaruitval) en hidradenitis suppurativa (chronische ontsteking van de haarzakjes in met name de oksels en liezen) [330] [331]. In een ander onderzoek **(HTTPS://WWW.CLINICALTRIALS.GOV/STUDY/NCT05662228)** zal worden gekeken naar behandeling van ernstige regressie bij mensen met Downsyndroom waarbij een vergelijking zal worden gemaakt tussen medicamenteuze behandeling, intraveneuze toediening van immunoglobulinen (immuuntherapie) en behandeling met een JAK-remmer [330].

VERVROEGDE VEROUDERING VAN HET IMMUUNSYSTEEM?

Er is wel verondersteld dat de afweerproblemen bij kinderen met Downsyndroom wijzen op een vervroegde veroudering van hun immuunsysteem [291] [336] [337] [338]. Uitgebreid Nederlands onderzoek naar aantallen en verhoudingen van soorten T-cellen en B-cellen en naar reacties op vaccinaties heeft laten zien dat dit geen goede verklaring vormt [291] [336] [337] [338]. Bij gewone veroudering neemt het aantal gespecialiseerde T-cellen sterk toe ten koste van het aantal naïeve T-cellen. Dat gebeurt niet bij kinderen met Downsyndroom [291] [336] [337] [338]. Bij hen daalt het aantal naïeve T-cellen niet omdat deze steeds meer veranderen in gespecialiseerde T-cellen, maar is dit aantal laag omdat de thymus onvoldoende naïeve T-cellen produceert [291] [339]. Verder is de vaccinatierespons van kinderen met Downsyndroom minder optimaal dan bij andere kinderen, maar wel veel beter dan bij ouderen [291] [336] [337] [338]. Bovendien neemt – ondanks de lagere aantallen B-cellen – de productie van afweerstoffen (immuunglobulinen) toe met de leeftijd. Bij veroudering verandert de hoeveelheid afweerstoffen niet [291]. De conclusie uit dit Nederlandse onderzoek is dat kinderen met Downsyndroom al vanaf de geboorte een intrinsieke afweerstoornis hebben met een gecombineerd mild T- en B-cellen probleem, niet vergelijkbaar

met bekende afweerstoornissen of met vervroegde veroudering [291] [336] [337] [338].

Vervroegde gewone veroudering is geen goede verklaring voor de immuunproblematiek van kinderen met Downsyndroom. Toch neemt dat niet weg dat het immuunsysteem van mensen met Downsyndroom een aantal kenmerken laat zien die je normaliter pas verwacht bij mensen op leeftijd, zeker als je je niet beperkt tot kinderen, maar ook naar volwassenen met Downsyndroom kijkt. In een recent complex onderzoek werd het immuunsysteem van 28 mensen met Downsyndroom (2-55 jaar) vergeleken met dat van een controlegroep zonder Downsyndroom [327]. Een groot aantal kenmerken van het immuunsysteem werd in kaart gebracht (cellen, signaalstoffen, genexpressie van een aantal relevante genen). Bij de mensen zonder Downsyndroom werd systematisch gezocht naar verbanden van deze kenmerken met de leeftijd. Op basis hiervan werden een aantal immuun klokken geconstrueerd die binnen de controlegroep sterk samenhingen met leeftijd. Deze klokken (modellen) kunnen dus op grond van kenmerken van je immuunsysteem je leeftijd voorspellen. Vervolgens pasten de onderzoekers deze toe op de kenmerken van het immuunsysteem van de 28 mensen met Downsyndroom. Het immuunsysteem van mensen met Downsyndroom leek op dat van mensen die – afhankelijk van welke immuun klok was toegepast – gemiddeld 5 tot 17 jaar ouder waren. De onderzoekers concluderen dat er bij mensen met Downsyndroom sprake is van 'inflammaging' – chronische ontstekingsreacties die passen bij veroudering van het immuunsysteem [327]. Er is een overmaat aan signaalstoffen (cytokinen) die ontstekingsbevorderend werken. Vooral interleukine-6 speelt een rol [327]. 'Inflammaging' hangt samen met auto-immuniteit, verminderde afweer, verminderde vaccinatierespons en een hoger risico op de ziekte van Alzheimer (zie voor dit laatste: hoofdstuk 2.4) [58] [327] [334].

Meer onderzoek naar mogelijkheden om gezondheidsproblemen – waaronder hoge infectiegevoeligheid, auto-immuniteit en de ziekte van Alzheimer – (preventief) te beïnvloeden via het moduleren van het immuunsysteem is dringend gewenst.

SCREENING VAN HET IMMUUNSYSTEEM

Heeft het zin om kinderen met Downsyndroom te screenen op immuniteitsproblemen? In de medische richtlijn wordt gesteld dat er op dat moment (het betreffende deel van de richtlijn is geschreven in 2011) geen verband was aangetoond tussen de immunologische kenmerken per individu en zijn/haar klinische problemen [86].

In een Iers onderzoek uit 2022 onder 164 kinderen met Downsyndroom is zo'n verband inmiddels wel aangetoond. Kinderen die minstens een keer in het ziekenhuis waren opgenomen vanwege een longontsteking hadden significant lagere aantallen witte bloedcellen in totaal en significant lagere aantallen neutrofielen (kort levende witte bloedcellen die bij de eerste reactie op een infectie ziekteverwekkers kunnen vernietigen door deze op te eten). Hoe lager de aantallen, hoe hoger de kans was op een ziekenhuisopname [302].

Toch lijkt het (nog steeds) niet zinvol om routinematig te screenen op immunologische laboratoriumafwijkingen [86]. Over het algemeen zijn de afweerproblemen bij Downsyndroom relatief mild. De richtlijn

adviseert dan ook om alleen uitgebreide diagnostiek van het immuunsysteem te doen als er een klinisch beeld bestaat dat voor Downsyndroom ongewoon is en dat past bij het vermoeden van een (ernstige) afweerstoornis [86]. Verder is het volgens de richtlijn wel belangrijk om alert te zijn op (de ernst van) infecties, auto-immuunziekten (**ZIE 3.7.4 VOOR COELIAKIE** en **3.4 VOOR SCHILDKLIERPROBLEMEN**) en leukemie [86].

3.9.3 VACCINATIES

De medische richtlijn raadt aan om bij kinderen met Downsyndroom hetzelfde vaccinatiebeleid te hanteren als in de algemene bevolking [86]. Onderzoek naar de vaccinatierespons bij kinderen met Downsyndroom op vaccins tegen verschillende ziekten laat zien dat zij weliswaar een verminderde respons laten zien, maar desondanks wel in voldoende mate beschermende antistoffen opbouwen [291]. De hoeveelheid antistoffen verbetert bij herhaalde vaccinaties [291]. Binnen het Rijksvaccinatieprogramma worden de diverse vaccinaties bij alle kinderen op verschillende leeftijden herhaald.

In het verleden werd aanbevolen om specifiek kinderen met Downsyndroom te vaccineren tegen Hepatitis B, omdat zij meer risico zouden lopen om een chronische drager hiervan te worden (een chronische drager is zelf niet ziek, maar kan wel anderen infecteren en loopt op de lange duur meer risico leverkanker te ontwikkelen). Vanaf 2008 is deze vaccinatie aangeboden aan iedereen met Downsyndroom en sinds 2011 is dit vaccin opgenomen in de vaccinaties die alle kinderen krijgen.

Het Rijksvaccinatieprogramma adviseert om meisjes en jongens van 10 jaar te vaccineren tegen het humaan papillomavirus. Dit virus is seksueel overdraagbaar en kan baarmoederhalskanker en kanker van de anus, penis, en de mond- en keelholte veroorzaken. De Down Syndrome Medical Interest Group (DSMIG) adviseert om dit vaccin altijd aan te bieden. ook als je verwacht dat de persoon niet seksueel actief zal worden [340]. Dat laatste is in de praktijk namelijk moeilijk voorspelbaar [340].

De Gezondheidsraad adviseert om mensen met een verstandelijke beperking uit te nodigen voor de jaarlijkse (gratis) griepprik [341]. De huisarts – of een instellingsarts als iemand in een intramurale instelling woont – kan dit doen.

Voor informatie over passieve vaccinatie tegen het RS-virus en over vaccinatie tegen Covid-19, zie **PARAGRAAF 3.9.1**.

3.9.4 MALIGNITEITEN

Mensen met Downsyndroom van alle leeftijden hebben minder kans op solide tumoren [342] [343] [344] [345]. Dit is ondanks het feit dat zij een minder goed functionerend immuunsysteem hebben [343]. Wellicht bevinden zich op chromosoom 21 genen die een rol spelen bij het onderdrukken van tumorgroei, maar het precieze mechanisme is nog onbekend [343]. Helaas hebben mensen met Downsyndroom wel een verhoogd risico op testikeltumoren en op leukemie [342] [343] [344] [345] [346].

ZAADBALKANKER

In de algemene bevolking komt zaadbalkanker bij ongeveer 0,6% van de mannen voor. Studies wijzen erop dat dit percentage ongeveer drie keer zo hoog is bij mannen met Downsyndroom [347]. Meestal wordt zaadbalkanker vroeg ontdekt. Bij mannen met Downsyndroom wordt de diagnose echter vaak pas in een later stadium gesteld [348]. De kans op genezen is groter bij vroegtijdige ontdekking, namelijk 90 tot 100% [347].

Vanwege het belang van vroege ontdekking wordt aangeraden om in de leeftijd van 15-40 jaar bij mannen met Downsyndroom regelmatig een controle te verrichten [347]. Er wordt dan met de hand gevoeld of er een zwelling, knobbels, verhardingen of andere veranderingen zijn aan de testikels. Dit kan worden uitgevoerd door een ouder, een huisarts, kinderarts of arts VG. In de medische richtlijn wordt aanbevolen om dit elke drie maanden te doen [86] [347]. Dat is zo gekozen omdat dit ook wordt geadviseerd bij andere mannen die een verhoogd risico lopen op zaadbalkanker [347].

De behandeling bestaat uit het verwijderen van de zaadbal. Daarna is soms geen aanvullende behandeling meer nodig, soms nog aanvullend chemotherapie of bestraling of een lymfeklieroperatie, afhankelijk van de soort en gradering van de zaadbalkanker [347].

LEUKEMIE

Een groot deel van de pasgeborenen met Downsyndroom heeft een afwijkend bloedbeeld [86] [349] [350]. In de eerste weken wordt vaak een overmaat aan neutrofielen (een type witte bloedcellen) gezien (bij 80%), een tekort aan bloedplaatjes (66%) en een te veel aan rode bloedcellen (33%) [86] [349]. Deze afwijkingen zijn over het algemeen mild. Ze verdwijnen meestal spontaan binnen enkele weken [86] [349].

Bovengenoemde bloedbeelden zijn goedaardig. Maar bij Downsyndroom is er daarnaast helaas een sterk verhoogd risico op leukemie. In een Deense studie onder 2814 personen met Downsyndroom had tegen de leeftijd van 5 jaar 2,1% leukemie gekregen, oplopend naar 2,7% op de leeftijd van 30 jaar [345]. In een recentere Amerikaans-Canadese studie onder 4401 kinderen met Downsyndroom (en 3,9 miljoen kinderen zonder Downsyndroom) was dit cumulatieve risico voor de kinderen met Downsyndroom 2,9% met 5 jaar, oplopend naar 3,6% met 14 jaar [351].

Het risico om een vorm van leukemie te krijgen voor de leeftijd van 5 jaar was in deze recente studie 75 keer zo hoog bij de kinderen met Downsyndroom als bij andere kinderen [351]. Het risico om acute myeloïde leukemie (AML) te krijgen voor de leeftijd van 5 jaar was bij kinderen met Downsyndroom zelfs 400 keer zo groot als bij andere kinderen. Op die leeftijd was er bij 1,4% van de kinderen met Downsyndroom AML vastgesteld. Na die leeftijd nam het aantal kinderen met AML niet meer toe. Het risico op acute lymfatische leukemie (ALL) was zowel onder als boven de vijf jaar zo'n 20-30 keer zo hoog bij kinderen met Downsyndroom als bij kinderen zonder Downsyndroom [351]. Voor de leeftijd van 5 jaar was bij 1,1% van de kinderen met Downsyndroom ALL vastgesteld, oplopend naar 1,7% met 14 jaar. Daarnaast kwam nog een andere vorm van leukemie voor, myelodysplastisch syndroom (MDS), een beenmergstoornis waarbij de productie

van bloedcellen ernstig is verstoord. Voor de leeftijd van 5 jaar was dit bij 0,35% van de kinderen met Downsyndroom vastgesteld. Dit risico was 645 keer zo hoog als in kinderen zonder Downsyndroom, waar deze ziekte zeer zeldzaam is [351].

ACUTE MYELOÏDE LEUKEMIE

Bij AML is er een ongeremde aanmaak van myeloïde stamcellen in het beenmerg. Dit zijn de cellen die zich normaliter ontwikkelen tot rode bloedcellen, granulocyten (type witte bloedcellen), monocyten (type witte bloedcellen) en bloedplaatjes. In plaats daarvan gaan deze stamcellen woekeren en vormen kwaadaardige leukemiecellen (zogenaamde blasten). Ziekteverschijnselen van AML zijn bloedarmoede, bloedingen, infecties, zwellingen van lymfeklieren en tandvlees en pijn in de botten [352]. Vaak ontstaat AML sluipend met voorafgaand hieraan een langdurig tekort aan bloedplaatjes (trombopenie) [86]. De medische richtlijn adviseert daarom om bij kinderen met Downsyndroom met een langer bestaande trombopenie (zonder duidelijke oorzaak) beenmergonderzoek te laten doen [86].

Myeloïde leukemie bij Downsyndroom wordt door de WHO als een aparte ziektecategorie beschouwd, aangeduid als ML-DS [86] [350]. Hiertoe is besloten omdat ML-DS in een aantal opzichten anders is dan myeloïde leukemie bij kinderen zonder Downsyndroom:

- ML-DS wordt over het algemeen voorafgegaan door een preleukemie stadium in de eerste levensmaanden, zogenaamde transiënte abnormale myelopoiesis (TAM) [86] [350] [353] [354] [355] [356].
- Bij kinderen met Downsyndroom (en TAM of ML-DS) zijn er mutaties in het GATA1-gen (een gen dat andere genen reguleert die belangrijk zijn in de vorming van bloedcellen). De betreffende mutaties worden alleen gevonden in cellen met een extra chromosoom 21 [86] [344] [350] [354] [355] [356] [357] [358].
- De blasten (woekerende cellen) zijn bij ML-DS zeer gevoelig voor chemotherapie. Kinderen met ML-DS hebben een betere prognose dan kinderen zonder Downsyndroom en myeloïde leukemie. De 5-jaarsoverleving zonder terugval nadert de 90%. Er zijn Downsyndroom-specifieke protocollen voor de behandeling van ML-DS met minder intensieve chemotherapie. Hierdoor is het aantal kinderen dat overlijdt als gevolg van de chemotherapie (door hartvergiftiging en/of infecties door de onderdrukte immuniteit) teruggebracht [86] [344] [350] [353] [355] [358] [359] [360] [361].
- ML-DS ontstaat voor het vijfde levensjaar. Sporadische myeloïde leukemie bij kinderen zonder Downsyndroom kan ook daarna nog ontstaan [86] [346].

Waar de prognose bij ML-DS relatief gunstig is, geldt dit niet voor het kleine percentage kinderen waarbij behandeling met chemotherapie niet (volledig) mogelijk is vanwege een erg kwetsbare gezondheid en/of waarbij de chemotherapie in onvoldoende mate de woekerende cellen doet verdwijnen, of waarbij de ziekte na enige tijd weer terugkomt [344] [353] [355] [360] [362]. Stamceltransplantatie helpt slechts een klein deel van de kinderen in deze situatie [362].

TRANSIËNTE ABNORMALE MYELOPOIESIS (TAM)

Bij ongeveer 5-30% van de pasgeboren kinderen met Downsyndroom treedt een vorm van tijdelijke leukemie op: transiënte abnormale myelopoiesis (TAM) [86] [344] [350] [353] [354] [363]. TAM komt alleen voor bij Downsyndroom [86] [344] [350] [354]. Er is hierbij sprake van mutaties in het GATA1 gen, een te veel aan witte bloedcellen en een verhoogd percentage blasten [86] [344] [350] [354] [355]. De WHO heeft niet gedefinieerd welk percentage als verhoogd wordt beschouwd [356]. Onderzoekers hanteren verschillende percentages, van >1 procent tot >10 procent [356]. De Nederlandse richtlijn gebruikt >10 procent [86].

De richtlijn geeft aan dat ieder pasgeboren kind met Downsyndroom met een percentage blasten >10%, een te veel aan witte bloedcellen (leukocytose > 26 x 109/L) en/of klinisch beeld dat past bij TAM moet worden overlegd met het Prinses Maxima centrum voor kinderoncologie voor diagnostiek en beoordeling of er een behandelingsindicatie bestaat [86].

TAM leidt tot klinische verschijnselen bij 5-10% van alle pasgeboren kinderen met Downsyndroom [354] [359] [363]. Het gaat daarbij om een combinatie van meerdere van de volgende symptomen: ophoping van vocht in verschillende lichaamsdelen, vocht tussen de vliezen rondom het hart of de longen, orgaanvergrotingen (zoals vergroting van lever en milt), galstuwing, geel zien en/of huiduitslag [86] [354]. TAM met klinische verschijnselen is niet onschuldig. Het wordt behandeld met een lage dosis cytarabine (een vorm van chemotherapie) [86] [354] [363]. Met deze behandeling stijgt de halfjaar-overleving van kinderen met klinische TAM van 67% naar 88% [363].

Bij een groot deel van de kinderen met TAM zijn er geen klinische verschijnselen [353] [354]. Het komt bij deze kinderen alleen aan het licht als er bloedonderzoek en een GATA1 mutatie bepaling is gedaan [86] [354]. In het merendeel van deze kinderen (80-90%) verdwijnen de blasten en de GATA1 mutaties spontaan binnen de eerste drie levensmaanden [86] [344] [353] [354] [359].

Bij 10-20% van de kinderen met GATA1 mutaties (en al dan niet klinische verschijnselen van TAM) verdwijnen deze mutaties niet in de eerste levensmaanden. In combinatie met nieuwe mutaties in andere genen (vaak cohesin-genen – cohesin is een eiwit dat een belangrijke functie heeft in de celdeling en in het aan- en uitzetten van andere genen) kan dit vervolgens ergens in de eerste vier levensjaren leiden tot myeloïde leukemie (ML-DS) [86] [344] [350] [354] [355] [357] [363].

Er is onderzocht of behandeling met een lage dosis cytarabine een bijdrage kan leveren aan het voorkomen van de ontwikkeling van TAM naar ML-DS bij 1) kinderen met klinische TAM en 2) kinderen zonder klinische verschijnselen maar waarbij op de leeftijd van 8 weken nog wel een residu van TAM in het bloed kon worden aangetoond [363]. Bij de eerste groep leidde de behandeling tot een vermindering van sterfte door TAM [363]. Bij geen van beide groepen werd echter het risico op ML-DS tijdens de eerste levensjaren verlaagd [363].

Als er geen GATA1 mutatie is, dan is er geen verhoogd risico op het later krijgen van ML-DS [86]. Men zou hierop systematisch kunnen screenen [86] [356]. Vooralsnog raadt de medische richtlijn dit

niet aan, omdat er geen bewijs is dat deze screening leidt tot eerdere onderkenning van ML-DS en omdat er van degenen met een GATA-1 mutatie uiteindelijk toch maar een relatief klein percentage ML-DS ontwikkelt [86]. Daar komt bij dat deze screening niets zegt over het risico op de andere vorm van leukemie, acute lymfatische leukemie (ALL) [356]. Het is uiteraard wel belangrijk dat artsen bedacht zijn op het herkennen van verschijnselen van leukemie bij kinderen met Downsyndroom [86].

ACUTE LYMFATISCHE LEUKEMIE

De woekerende onrijpe witte bloedcellen bij ALL zijn lymfocyten [364]. Bij kinderen met Downsyndroom gaat het daarbij vrijwel altijd om B-lymfocyten [354] [365] [366]. Volgens één studie hebben kinderen met Downsyndroom met kort na de geboorte relatief veel B-cellen meer risico op het later ontwikkelen van ALL [365]. De ziekteverschijnselen bij ALL zijn vrijwel identiek aan die bij AML [367]. Alleen bij ALL kan de thymus zwellen, terwijl dit bij AML niet gebeurt [360].

Waar de prognose van AML gunstiger is bij kinderen met Downsyndroom dan bij andere kinderen, is dit bij ALL andersom [344] [354] [365] [366] [368]. Bij kinderen met Downsyndroom komt het vaker voor dat de ziekte onvoldoende reageert op de chemotherapie en/of dat deze weer terugkomt na verloop van tijd [354] [366] [368]. Degenen waarbij dit gebeurt hebben een zeer ongunstige prognose [344]. Daarnaast is er een hoger risico op sterfte als gevolg van de behandeling, met name door infecties in de periodes dat de afweer is onderdrukt door de chemotherapie [344] [354] [366] [368]. Een review van studies tussen 1994-2004 vermeldt een overall overlevingspercentage van 74% bij DS-ALL en 89% bij ALL bij andere kinderen [366]. In een recentere review naar onderzoeken uit de periode 1981-2011 werd echter geen significant verschil vastgesteld in overlevingspercentages [368]. Wel lag de sterfte als gevolg van de behandeling, het percentage dat onvoldoende reageerde op de chemotherapie en het percentage waarbij de ziekte na verloop van tijd weer terugkwam hoger bij de kinderen met Downsyndroom [368].

Als ALL bij kinderen met Downsyndroom start voor de leeftijd van 6 jaar en/of als het aantal witte bloedcellen lager is dan 10 x 109/L dan is de prognose gunstiger dan als dit niet het geval is [366]. Overigens is de overleving ook afhankelijk van het genetische subtype van ALL [86] [344]. Er zijn varianten van ALL waarbij kinderen met Downsyndroom juist een betere overleving hebben dan andere kinderen [344]. Er wordt veel onderzoek gedaan naar welke genen er bij kinderen met Downsyndroom een rol spelen bij het risico om ALL te ontwikkelen en bij de prognose [344] [354] [366]. De genetische factoren die bij ALL bij kinderen zonder Downsyndroom een rol spelen, worden ook gevonden bij kinderen met Downsyndroom, maar wel in andere verhoudingen [86] [344] [354].

Vanwege de grotere gevoeligheid van kinderen met Downsyndroom voor negatieve effecten van chemotherapie – en ook om de giftigheid van stamceltransplantatie (bij kinderen die onvoldoende reageren op de chemotherapie) te vermijden – worden er interventieonderzoeken bij kinderen met Downsyndroom en ALL uitgevoerd waarbij immuuntherapie als (gedeeltelijke) vervanging van intensieve

chemotherapie wordt ingezet [344]. Daarnaast wordt er sinds kort onderzoek gedaan waarbij kankercellen van patiënten met Downsyndroom worden geïmplanteerd in muismodellen om daarmee de ontwikkeling van de leukemie beter te kunnen begrijpen en de effecten van geneesmiddelen te kunnen evalueren op een individuele basis [344]. Doel op termijn is om op deze wijze behandelingen te kunnen gaan individualiseren [344].

3.10 ORTHOPEDISCHE PROBLEMEN

Bij mensen met Downsyndroom is veelal sprake van algemene band- en gewrichtsslapte en van spierslapte. Afwijkingen van het bewegingsapparaat komen hierdoor meer frequent voor, onder andere platvoeten en abnormale bewegelijkheid van knie- of heupgewrichten. Daarnaast is er een hoger risico op gewrichtsontstekingen (artritis) als gevolg van auto-immuniteit.

Onbehandeld kunnen orthopedische afwijkingen op den duur leiden tot pijn en (ernstige) bewegingsbeperkingen. Vroege onderkenning en behandeling is cruciaal. Een gesprek over mogelijke symptomen (anamnese) is lang niet altijd voldoende om afwijkingen tijdig te herkennen, omdat deze al kunnen optreden en verergeren voordat er duidelijke klachten zijn [86]. Bovendien reageren mensen met Downsyndroom vaak minder duidelijk en trager op pijnprikkels en zijn ze minder nauwkeurig in het lokaliseren van pijn [369]. Onbegrepen gedragsveranderingen kunnen een signaal zijn dat er pijn speelt.

3.10.1 ARTROPATHIE: EEN ONDERSCHAT PROBLEEM

Eerdere onderzoeken suggereerden dat artritis frequenter voorkomt bij kinderen met Downsyndroom en dat deze problematiek vaak pas laat ontdekt wordt [370] [371] [372]. Een recente systematische studie uit Ierland bevestigt dit beeld [373]. In deze studie is geprobeerd om zo veel mogelijk kinderen met Downsyndroom te screenen op problemen in het bewegingsapparaat, waaronder met name artritis. Van de naar schatting 1652 kinderen met Downsyndroom in Ierland deden er uiteindelijk 503 mee in het onderzoek. Bij de screening van deze 503 kinderen werden er 18 gevonden met (nog niet eerder vastgestelde) artritis (3,6%). Buiten deze kinderen waren er in totaal nog 15 andere kinderen met Downsyndroom én deze aandoening bekend bij het onderzoekscentrum. De minimale prevalentie van artritis bij Downsyndroom komt daarmee uit op 33 kinderen op 1652, 20 per 1000. Dat is 20 keer zo hoog als in de algehele populatie. De werkelijke prevalentie van artritis bij Downsyndroom zal waarschijnlijk nog hoger liggen [373].

Bij artritis bij kinderen met Downsyndroom gaat het meestal om een relatief zeldzame variant waarbij reumafactor IgM ontbreekt [86] [373]. De artritis bij Downsyndroom betreft veelal meerdere gewrichten. Vooral de kleinere gewrichten in de handen en het polsgewricht zijn

aangedaan, maar de aandoening kan zich ook uiten in nekwervels, heupen, knieën en enkels [86] [373]. De ziekte is – zonder medicamenteuze behandeling – progressief [86] [373]. Vroege ontdekking is cruciaal. Uit het Ierse onderzoek blijkt dat er echter sprake is van een opvallende vertraging in de herkenning van artritis bij kinderen met Downsyndroom. Waar in de algemene populatie er gemiddeld vijf maanden zat tussen de eerste symptomen en de diagnose, was dit bij kinderen met Downsyndroom gemiddeld meer dan een jaar [373]. In een ouder onderzoek was dit gemiddeld zelfs twee jaar [371].

Van de 33 kinderen met artritis in het recente Ierse onderzoek was bij meer dan de helft de aandoening pas bij de systematische screening hierop herkend [373]. Van de 18 kinderen bij wie de artritis tijdens het onderzoek werd vastgesteld, hadden er 16 weinig verbale vaardigheden en bij 5 was er sprake van een autisme spectrum stoornis. Voor deze kinderen zal het extra moeilijk zijn om pijn goed aan te geven. Slechts 3 ouderparen hadden al een vermoeden van artritis, maar dat hadden ze pas gekregen na het lezen van de uitnodigingsbrochure bij het onderzoek. Op het moment dat de diagnose artritis werd vastgesteld, was er bij de kinderen met Downsyndroom vaker dan bij andere kinderen al sprake van onomkeerbare schade aan gewrichten [373]. Volgens de onderzoekers is dit voor een deel het gevolg van de vertraging in de diagnostiek van artritis bij kinderen met Downsyndroom, maar mogelijkerwijs verloopt de ziekte bij hen ook agressiever. Verder kan de ziekte bij kinderen met Downsyndroom eerder beginnen (in enkele gevallen al met zes maanden) dan meestal wordt gezien bij andere kinderen [373].

Hoe komt het dat de diagnose artritis bij Downsyndroom vaak pas zo laat na het optreden van de eerste symptomen wordt gesteld? De Ierse onderzoekers noemen de volgende oorzaken [373]. Kinderen met Downsyndroom reageren vaak minder duidelijk en trager op pijnprikkels en zijn minder nauwkeurig in het lokaliseren van pijn [369]. Vertragingen in de motorische ontwikkeling kunnen ten onrechte volledig worden toegeschreven aan de verstandelijke beperking. Veranderingen in algemene dagelijkse vaardigheden kunnen ten onrechte worden geduid als gedragsproblematiek. Omdat de gewrichten bij kinderen met Downsyndroom over het algemeen zeer bewegelijk zijn, kan het voor ouders en artsen lastig zijn om verlies aan bewegelijkheid te herkennen. Bovendien kunnen de problemen geleidelijk ontstaan, wat herkenning ook bemoeilijkt. Verder is er onvoldoende bewustzijn in de medische wereld over dit probleem bij kinderen met Downsyndroom [373].

Zonder gerichte screening hierop kan bij kinderen met Downsyndroom de diagnose artritis lang worden gemist [373]. De Nederlandse medische leidraad benadrukt daarom dat artsen bij kinderen met Downsyndroom alert moeten zijn op symptomen van artropathie, dat wil zeggen zwelling, pijn en vermindering van activiteit van gewrichten [86]. Bij een vermoeden of diagnose van artritis wordt aanbevolen om de expertise van een kinderreumatoloog of kinderorthopedisch chirurg in te roepen [86]. Een snelle agressieve medicamenteuze behandeling van juveniele idiopathische artritis, gericht op het onderdrukken van de ontstekingen, verbetert de langetermijnprognose [374]. Omdat artritis invloed heeft op meerdere aspecten van het leven, gebeurt behandeling door een multidisciplinair team [375].

3.10.2 VOETPROBLEMEN

PLATVOETEN

Door band- en gewrichtsslapte komen platvoeten – pes planus – voor bij de overgrote meerderheid van de kinderen, tieners en volwassenen met Downsyndroom [86]. In een recente Ierse studie werd dit bij 91% van de 503 deelnemende kinderen vastgesteld [376]. Over het algemeen zullen platvoeten behandeld worden met steunzolen of – als dit niet voldoende is – met orthopedisch of hoog semi-orthopedisch schoeisel, of soms met spalken om de voeten stabiel te krijgen [86] [376] [377]. Er zal zeer zelden – alleen bij ernstige platvoeten met klachten – een operatieve orthopedische behandeling nodig zijn [86] [376] [377].

De medische leidraad voor kinderen met Downsyndroom adviseert om bij platvoeten in eerste instantie te behandelen met aangepast niet al te zwaar schoeisel [86]. Er wordt aangeraden om daarvoor te verwijzen naar een orthopedisch schoentechnieker voor kinderen verbonden aan een centrum voor kinderrevalidatie en kinderorthopedie [86]. In aanvulling daarop worden rekoefeningen van de achillespezen geadviseerd [86]. Zonder goed schoeisel lopen jongeren met platvoeten het risico op eeltvorming op drukpunten, chronische overbelasting van de banden en de ontwikkeling van botsporen (beengezwellen) [376]. Ook is het bij doorgezakte voeten zonder geschikte schoenen moeilijker om een goede lichaamshouding te ontwikkelen [376]. Toch draagt in de praktijk niet iedereen met Downsyndroom geschikt schoeisel. Zo droeg een kwart van de kinderen met Downsyndroom en platvoeten in het Ierse onderzoek geen inlegzool of aangepast schoeisel [376]. En een Spaans onderzoek uit 2018 liet zien dat van de 50 deelnemende volwassenen met Downsyndroom driekwart schoeisel droeg dat niet goed paste [378]. Ter vergelijking: in een controlegroep van volwassenen zonder Downsyndroom droeg de overgrote meerderheid goed passende schoenen [378]. We weten niet hoe de situatie in Nederland is. Het is wel opvallend dat in een SDS-enquête in 2014 ouders van kinderen met Downsyndroom slechts bij 39% platvoeten rapporteerden, oplopend naar 52% bij de volwassenen [97]. In het recente systematische Ierse onderzoek onder kinderen met Downsyndroom werd een veel hoger percentage van 91% met platvoeten gevonden [376]. Blijkbaar wordt het probleem in Nederland lang niet altijd herkend. Meer aandacht voor het belang van passend schoeisel lijkt ons belangrijk.

AFWIJKINGEN VAN DE STAND VAN DE GROTE TEEN

Bij kinderen met Downsyndroom kunnen metatarsus primus varus en hallux valgus – afwijkingen van de stand van de grote teen – voorkomen. Bij metatarsus primus varus staat de grote teen naar buiten, met daardoor een grotere afstand tussen de eerste en tweede teen. Bij hallux valgus is er ook scheefstand. Daarbij staat het onderste kootje van de grote teen naar buiten, terwijl het bovenste kootje naar binnen buigt. Er kan een pijnlijke knobbel ontstaan in het tussenliggende gewricht. In het Ierse onderzoek werd hallux valgus bij 1,3% van de kinderen met Downsyndroom vastgesteld [376]. Mochten er invaliderende klachten ontstaan door deze afwijkingen, dan kan er worden geopereerd.

3.10.3 HEUPPROBLEMEN

INSTABIELE HEUPEN

Bij heupdysplasie wordt de heupkop onvoldoende overdekt door de heupkom. Bij een instabiele heup verschuift in eerste instantie de kop af en toe deels uit de kom (habituele subluxatie), na verloop van tijd kan dit de voortdurende stand van de kop worden (persisterende subluxatie), uiteindelijk kan de kop helemaal uit de kom raken (gefixeerde luxatie). Als de kop niet meer in de kom komt, dan kan er – onbehandeld – in de loop der tienerjaren slijtage van de kop (artrose) ontstaan met uiteindelijk pijnklachten en verlies aan mobiliteit [86] [377]. Een instabiele heup komt vanaf de leeftijd dat kinderen met Downsyndroom gaan lopen tot aan de adolescentie voor bij 1-7% [86] [376] [379]. In een SDS-enquête in 2014 noteerden de ouders van kinderen met Downsyndroom bij 4% dat er sprake was van heupproblematiek; in de leeftijd 5-13 was dit 5% [97].

Bij baby's zonder Downsyndroom komt heupdysplasie voor als een aangeboren anatomisch probleem. Bij kinderen met Downsyndroom ontwikkelt de dysplasie zich over het algemeen pas in de loop van de kindertijd als gevolg van verminderde spierspanning, band- en gewrichtsslapte, afwijkende bewegingspatronen en daarnaast (subtiele) afwijkingen in de aanleg van dijbeen en heupkom [86] [376] [377] [379] [380] [381]. De kommetjes bij kinderen met Downsyndroom staan vaak wat meer naar achteren open in plaats van naar voren en de heupkoppen kunnen wat gedraaid staan [86] [376] [377] [382]. Als het de kop niet goed in de kom zit, dan zal het kommetje zich vervolgens daardoor ook minder goed kunnen ontwikkelen [377].

In het beginstadium kan instabiliteit van het heupgewricht opgemerkt worden door ouders, als de heup een knakkend geluid maakt bij tillen of andere activiteiten [86] [377]. Dat geluid ontstaat als de kop (bijna of helemaal) uit de kom raakt (en vervolgens weer terugschiet) [86] [377]. Een ander teken dat kan wijzen op heupinstabiliteit is als het kind plots een moment stopt met het bewegen van een been (bij tijgeren, kruipen of lopen) totdat de (sub) luxatie spontaan verdwijnt [86] [377]. Pijn is hierbij meestal niet aanwezig [86].

Omdat heupinstabiliteit niet altijd duidelijk waarneembare klachten geeft, wordt aanbevolen om regelmatig röntgenfoto's van het bekken te maken [86] [377] [383]. Dit wordt belangrijk vanaf de leeftijd dat de kinderen beginnen te lopen [86]. Je zou dit vanaf een jaar of zes jaarlijks moeten herhalen, of als de verplaatsing van de heupkop naar buiten toe acceptabel is tweejaarlijks [377]. Helaas is instabiliteit ook niet altijd goed zichtbaar op röntgenfoto's [86] [377] [383]. Daarom wordt laagdrempelige consultatie van de kinderorthopedisch chirurg aanbevolen, als er enige twijfel is over instabiliteit – bijvoorbeeld vanwege knakkende geluiden van de heupen, plots even stoppen met bewegingen van het aangedane been, een verminderd activiteitenniveau, een afwijkend looppatroon (mank lopen) of eventuele pijnklachten [86] [377].

Bij heupinstabiliteit – of een vermoeden daarvan – wordt aangeraden om een kinderorthopeed met ervaring met kinderen met Downsyndroom te consulteren, zodat zorgvuldige diagnostiek kan worden uitgevoerd en er een goede afweging kan worden gemaakt voor wel of niet opereren [86]. Zo'n tien jaar geleden was het beleid van kinderorthopeden terughoudender dan nu. Inmiddels is de ervaring dat vroeg ingrijpen op termijn grotere problemen (pijnklachten en ernstige slijtage van de heupkop) kan voorkomen [377].
Bij operaties wordt meestal de hoek van de heuphals met het dijbeen gecorrigeerd en/of er wordt een beter passende kom in het bekken gecreëerd [377]. Hierdoor wordt het heupgewricht gecentreerd en gestabiliseerd [86]. In de afgelopen vier decennia zijn er wereldwijd een klein aantal onderzoeken uitgevoerd naar de resultaten van heupoperaties bij kinderen met Downsyndroom. In een recent artikel vonden onderzoekers er negen (met tussen de 2 en de 23 patiënten per onderzoek) uit de periode 1982-2018 [381]. Uit dit overzicht blijkt dat heupstabilisatie in veruit de meeste gevallen werd bereikt [381]. Er worden ook wel complicaties gerapporteerd, zoals sporadisch de noodzaak nogmaals te opereren, soms wondinfecties, en vaak een verschil in beenlengte na de operatie [381]. Dat laatste kan overigens tijdelijk van aard zijn en is goed op te vangen met aangepast schoeisel. Na de operatie moet het kind de eerste zes tot acht weken een gipsbroek dragen, daarna kan tijdens de revalidatie het gewricht gewoon weer worden belast [377].

Een andere operatievorm is de Sharrard procedure. Bij kinderen met Downsyndroom is daarmee maar heel beperkt ervaring opgedaan. Bij deze operatie wordt de aanhechting van de iliopsoas spier (een spier die loopt van de onderste ruggenwervels en de bekkenrand tot aan de binnenzijde van de heup) verlegd van de binnenzijde van de heup naar de buitenzijde via een opening in de bekkenvleugel [381]. Doel is daarmee een betere stabilisatie van de heup te bereiken. Er is wereldwijd slechts een onderzoek hiernaar gedaan bij kinderen met Downsyndroom [381]. Dit betreft een Nederlands onderzoek. Tussen 2003 en 2019 zijn er in Nederland 18 kinderen in 6 verschillende ziekenhuizen op deze wijze geopereerd [381]. Van 17 kinderen waren er pre- en postoperatieve röntgenfoto's beschikbaar. Bij de helft van de geopereerde heupen was de migratie-index (technische maat voor hoe goed de kop in de kom zit) na de operatie verbeterd, bij 30% was er geen verandering en bij 20% was er ach-

teruitgang. De onderzoekers rapporteren dat er geen luxaties optraden tijdens de follow-up periode (gemiddeld 7 jaar), met uitzondering van twee heupen van een patiënt waarbij dit direct na de operatie gebeurde. De resultaten (wat betreft migratie-index) waren beter bij jonge kinderen (<6 jaar) dan bij oudere kinderen en beter als de peroperatieve migratie-index relatief laag was. De onderzoekers stellen dat de Sharrard-procedure kan worden overwogen bij kinderen met Downsyndroom en heupinstabiliteit [381]. Zij noemen als een voordeel dat de revalidatieperiode na deze ingreep relatief kort is [381].

De medische richtlijn wijst erop dat het soms – vaak pas op de leeftijd van zeven à acht jaar – voorkomt dat bij kinderen met Downsyndroom de heup acuut uit de kom is geschoten zonder dat er daarbij sprake is heupdysplasie (het kommetje kan in principe de kop nog goed bedekken) [86]. In die situatie kan een kinderorthopedisch chirurg de kop weer in de kom plaatsen onder sedatie of anesthesie [86].

Ook bij volwassenen met Downsyndroom kunnen er heupproblemen spelen. Bij 12 tot 28% van de volwassenen met Downsyndroom worden op röntgenfoto's heupafwijkingen gevonden [86]. Tussen de 8 en 28% van de volwassenen heeft artrose van het heupgewricht [384]. Bij (invaliderende) pijnklachten, kan een volledige heupprothese worden overwogen [86] [377] [384]. Dit kan pijnverlichting en behoud van functie opleveren [385] [386] [384]. Er kunnen daarbij echter ook complicaties optreden [384]. Verder is revalideren na een volledige heupprothese een lang proces [377] [384]. Hierbij gelden bewegingsbeperkingen, want de eerste maanden is er een risico dat de nieuwe heup uit de kom schiet [377] [384]. Er moet in het overleg tussen medici, patiënt en ouders/verzorgers/verwanten worden overwogen in hoeverre de persoon in staat is om zich (met steun van de omgeving) aan deze beperkingen te houden, wat de winst kan zijn van een operatie en wat de risico's kunnen zijn [86] [384].

VERGLIJDING VAN DE GROEISCHIJF

Bij ongeveer 1 op de 100 mensen met Downsyndroom treedt epifysiolysis capitis femoris op [86] [384]. Dit betekent dat de groeischijf in het dijbeen verzwakt waardoor de kop gaat verschuiven ten opzichte van het dijbeen. Een afwijkend looppatroon en het niet kunnen belasten van het been kan een aanwijzing hiervoor vormen [86]. Bij een vermoeden van epifysiolysis capitis femoris moeten er onmiddellijk röntgenfoto's worden gemaakt. Om verergering te voorkomen mag het been niet worden belast. Deze afwijking moet altijd operatief worden behandeld [86]. Verder raadt de medische richtlijn aan om bij deze afwijking de schildklierfunctie te checken, omdat er een onderzoek is dat een verband suggereert tussen verglijding van de groeischijf en een te trage schildklier [86].

3.10.4 KNIEPROBLEMEN

Bij knieschijfinstabiliteit (patellofemorale instabiliteit) blijft de knieschijf niet goed in het midden van het gewricht zitten. De knieschijf schuift naar de zijkant en kan zelfs helemaal uit de kom schieten (luxatie). Door band- en gewrichtsslapte komt dit bij mensen met Downsyndroom vaker voor dan in de algehele bevolking. In een Ierse studie werd bij 1,5% van 503 kinderen met Downsyndroom knieschijfinstabiliteit vastgesteld [376]. In de 2014-SDS-enquête onder ouders van kinderen, tieners en volwassenen met Downsyndroom werd bij 5% knieproblematiek (niet nader gespecificeerd) gerapporteerd [97]. In een retrospectieve Amerikaanse studie speelde knieschijfinstabiliteit bij 5% van 581 kinderen met Downsyndroom [387]. Bij de meerderheid was deze diagnose tussen de leeftijd van 8 en 15 jaar gesteld [387].

Het zou goed zijn als bij de heupcontroles ook de knie wordt meegenomen [377]. Een kinderarts kan voelen of de knieschijf niet te veel is verplaatst in zijwaartse richting en of de knie nog helemaal kan worden gestrekt [86] [376] [377]. De arts kan navragen bij de ouders hoe het met bewegen gaat [377]. Als een kind frequent plots door de benen zakt, pijn heeft of mank loopt, dan kan dit wijzen op knieschijfinstabiliteit [86] [376] [377]. Vaak zijn er bij deze afwijking echter geen duidelijke klachten of symptomen [86]. Een röntgenfoto van de knie kan aanvullende informatie geven. Bij twijfel over – of bij een diagnose van – knieschijfinstabiliteit moet worden doorverwezen naar een kinderorthopeed of kinderorthopedisch chirurg [86]. Ook bij duidelijke X-benen moet vroeg worden doorverwezen naar een kinderorthopeed of kinderorthopedisch chirurg, omdat dit op termijn kan leiden tot knieschijfinstabiliteit [86]. X-benen kunnen worden behandeld met steunzolen, nachtspalken of bij ernstige vormen soms ook met een operatieve ingreep, een zogenaamde beenstandcorrectie [388].

Er bestaat nog geen duidelijke richtlijn voor de beste behandeling van knieschijfinstabiliteit bij Downsyndroom [86]. Er is weinig bekend over de lange termijn effecten van deze aandoening – en over de lange termijn effecten van verschillende behandelingen – bij mensen met Downsyndroom [387]. De behandeling van knieschijfinstabiliteit kan bestaan uit fysiotherapie om de been- en rompspieren te versterken. Als er wordt besloten om te opereren, dan zal dit bij kinderen over het algemeen alleen een behandeling van het bindweefsel betreffen [377]. Op latere leeftijd kunnen banden worden verstevigd en kan eventueel het botuitsteeksel net onder de knie waar de knieschijfpees vastzit worden verplaatst [377].

In de eerder genoemde Amerikaanse studie werden drie groepen kinderen met Downsyndroom en instabiele knieën met elkaar vergeleken: kinderen waarbij voor X-benen was behandeld met een beenstandcorrectie; kinderen waarbij aan het bindweefsel van het kapsel was geopereerd; kinderen waarbij fysiotherapie ter versteviging van been- en rompspieren was ingezet [387]. In de eerste groep was de hoek tussen onder- en bovenbeen voorafgaand aan de operatie uiteraard het sterkst afwijkend. Dit verbeterde na de operatie. Maar, deze groep had bij follow-up – de kinderen zijn meerdere jaren gevolgd – een hogere graad van knieschijfinstabiliteit. Alleen een been-

standcorrectie lijkt dus onvoldoende te helpen. De tweede groep had voorafgaand aan de operatie de hoogste mate van knieschijfinstabiliteit en deze was verbeterd bij de follow-up. Er waren nog twee andere kinderen in het onderzoek waarbij zowel beenstandcorrectie als kapseloperatie waren uitgevoerd, bij beide kinderen met goed resultaat. De auteurs merken op dat behandeling van knieschijfinstabiliteit bij Downsyndroom maatwerk moet zijn waarbij moet worden gekeken naar alle anatomische aspecten die een rol kunnen spelen in deze problematiek [387].

3.10.5 AFWIJKINGEN VAN DE WERVELKOLOM

INSTABILITEIT VAN DE NEKWERVELS

Bij atlanto-axiale instabiliteit (C1-C2 instabiliteit) kan de eerste nekwervel (atlas) te veel verschuiven ten opzichte van de tweede nekwervel (axis). Bij altanto-occipitale instabiliteit (C0-C1 instabiliteit) geldt dit voor de schedel ten opzichte van de eerste nekwervel. Instabiliteit van de nekwervels zal meestal geen symptomen geven, maar in een klein aantal gevallen kan het leiden tot compressie van het ruggenmerg. Symptomen hiervan zijn onder andere: pijn in de nek; incontinentie; stijve benen; veranderingen in het looppatroon, Babinski-reflex (afwijkende voetzoolreflex) [86] [376]. Uiteindelijk kan verlamming ontstaan. Bij compressie van het ruggenmerg dienen de wervels operatief te worden gestabiliseerd [86] [376].

In de literatuur wordt vermeld dat er (over het algemeen zonder symptomen) bij 10-30% van de mensen met Downsyndroom atlanto-axiale instabiliteit zou voorkomen [86] [376]. Maar er zijn ook studies waarin een lagere prevalentie is gevonden [376] [389]. Wat betreft atlanto-occipitale instabiliteit: in een studie onder 80 volwassenen met Downsyndroom kwam dit bij 18% voor [390]; in een studie onder 70 kinderen werd dit vastgesteld bij 6% [391]; in een studie onder 57 personen met Downsyndroom was er bij 79% sprake van een verschuiving van meer dan 1 mm tussen schedel en atlas (dat is bij volwassenen uit de algehele populatie een criterium voor atlanto-occipitale instabiliteit) [392]. Er worden in onderzoeken dus sterk wisselende percentages gerapporteerd.

Of er sprake is van instabiliteit van de nekwervels wordt in onderzoeken vastgesteld met metingen van bepaalde afstanden op röntgenfoto's van de nek. Onderzoekers hanteren verschillende criteria voor welke afstand precies als normaal of afwijkend moet worden beschouwd, in welke stand de nek moet worden gefotografeerd en op welke wijze er moet worden gecorrigeerd voor de vergroting door de radiografie [393]. Al in de jaren negentig kwamen onderzoekers tot de conclusie dat de metingen onbetrouwbaar kunnen zijn en veranderlijk in de tijd [394] [393]. Dit kan een deel van de verklaring zijn voor de wisselende prevalenties die in onderzoeken worden vermeld. De metingen bleken bovendien in de praktijk geen voorspellende waarde te hebben voor het al dan niet gaan optreden van symptomen [86] [376] [394] [393] [395]. Een radiografische screening op cervicale instabiliteit bij kinderen, tieners of volwassenen met Downsyndroom zonder symptomen van ruggenmergbeklemming wordt daarom niet aangeraden [86] [376].

Instabiliteit van de nekwervels met symptomen van ruggenmergbeklemming is zeldzaam. Volgens de literatuur komt dit naar schatting voor bij 1 a 2% van de mensen met Downsyndroom [86] [376]. In een grote representatieve Amerikaanse studie met 28 jaar data over meer dan 6000 mensen met Downsyndroom werd bij 0,85% van hen ruggenmergbeklemming in de nekwervels gevonden [396].

Omdat ruggenmergbeklemming tot ernstige problemen kan leiden wordt aangeraden om wel alert te zijn op de eerder genoemde symptomen die kunnen wijzen op atlanto-axiale instabiliteit [86] [376]. Bij een vermoeden van instabiliteit van de nekwervels moet met spoed een neurologische evaluatie worden uitgevoerd, omdat problemen snel kunnen verergeren [376].

Sporten en gymnastiek, inclusief de koprol, hoeven (voor mensen zonder symptomen van ruggenmergbeklemming) niet afgeraden te worden, mits goed begeleid [86] [376]. Wanneer men in het kader van een preoperatief onderzoek wil vaststellen of er sprake is van atlanto-axiale instabiliteit, dan is een neurologisch onderzoek van meer waarde dan een röntgenfoto [86] [376]. Bij intuberen van mensen met Downsyndroom voorafgaand aan een narcose, bijvoorbeeld bij een operatie, moeten abnormale flexie-extensie- en rotatiebewegingen in de nek worden vermeden [86] [376].

SCOLIOSE

Bij scoliose is er een zijdelingse verdraaiing en verkromming van de wervelkolom. Dit komt in de algehele populatie bij ongeveer 2-4% voor [397]. In onderzoeken onder kinderen met Downsyndroom wordt dit bij 5-11% gerapporteerd [86] [376] [398] [399]. Scoliose kan worden vastgesteld met een buktest [86] [397]. Als er bij het vooroverbuigen een bolling zichtbaar is op de rug, waardoor de rug niet symmetrisch lijkt, dan kan er sprake zijn van scoliose. Bij een vermoeden hiervan moet een kinderorthopedisch chirurg worden geraadpleegd [86].

Er zijn geen specifieke richtlijnen voor de behandeling van scoliose bij kinderen met Downsyndroom. Behandeling is afhankelijk van leeftijd, soort en ernst van de scoliose. Als de scoliose gering is, hoeft er niet te worden behandeld. Behandeling kan bestaan uit oefentherapie, het dragen van een brace (korset) of soms een operatie [86] [397].

SLIJTAGE VAN WERVELS

Spondylose (slijtage van nekwervels of lendenwervels waarbij wervels en tussenwervelschijven zijn aangetast) en spondylolisthesis (afglijding van een wervel ten opzichte van een onderliggende wervel) komt bij volwassenen en ouderen met Downsyndroom vaker en eerder voor dan in de algehele bevolking [400] [401]. Bij lage rugpijn of pijn aan de benen, wordt aangeraden te controleren op slijtage van lendenwervels [400]. Bij spondylose van de nekwervels kan nekpijn met uitstraling naar de armen ontstaan. Klachten door spondylose worden behandeld met fysiotherapie, pijn- en ontstekingsremmers of soms door een operatie.

3.10.6 OSTEOPOROSE

Als je ouder wordt neemt je botmassa af. Dit heet osteopenie. Het kan een voorstadium zijn van osteoporose, botontkalking. Bij osteoporose worden je botten zo broos dat ze makkelijker breken. Ook kan er pijn ontstaan door het inzakken van wervels. Botdichtheid wordt gemeten met een DEXA-scan (Dual Energy Xray absorptiometry). Daarbij wordt bepaald hoeveel röntgenstraling er wordt geabsorbeerd door het bot. Dit kan gemeten worden voor lendenwervels, nekwervels, heupen en/of onderarm.

Uit onderzoek komt naar voren dat bij mensen met Downsyndroom de botdichtheid op een jongere leeftijd piekt met daarbij een gemiddeld gesproken lagere piekwaarde dan bij andere mensen [402] [403]. Vervolgens daalt volgens enkele studies de botdichtheid sneller dan bij anderen [404] [405]. Bij volwassenen met Downsyndroom zijn de percentages met osteopenie en/of osteoporose hoger dan die bij leeftijdgenoten zonder Downsyndroom [396] [406] [407] [402]. Maar onderzoek of dit bij hen ook in de praktijk leidt tot een hoger risico op botbreuken ontbreekt [396].

Tegengesteld aan de situatie in de algehele populatie is er bij Downsyndroom bij de mannen vaker sprake van lage botdichtheid dan bij de vrouwen [402] [405] [408] [409]. In een studie werd bijvoorbeeld vastgesteld dat er bij de vrouwen met Downsyndroom tussen de 40-50 jaar oud bij 17% sprake was van osteoporose en bij de mannen van die leeftijd bij 25% [408]. In een andere studie onder 297 volwassenen met Downsyndroom (gemiddelde leeftijd 34 jaar) werd gevonden dat de mannen een 2,58 hogere risico hadden dan de vrouwen op een te lage botdichtheid van de lendenwervels [402]. In dit onderzoek was er bij 18% van de volwassenen met Downsyndroom sprake van osteoporose op basis van metingen aan de nek; bij 25% op basis van metingen aan de lendenwervels [402]. In nog een andere studie onder volwassenen met Downsyndroom werd osteoporose vastgesteld bij ongeveer 20% [403]. Er zijn nog enkele kleinere studies waarin nog hogere percentages worden gerapporteerd [406] [407].

Ter vergelijking, in Amerikaans onderzoek in de algehele populatie had in 2017-2018 13% van de vrouwen van 50-65 jaar osteoporose, oplopend naar 27% bij 65-plussers [410]. Bij de mannen was dit respectievelijk 3% en 6% [410]. In de algemene bevolking is osteoporose voor de leeftijd van 50 jaar zeldzaam. Zoals we hierboven hebben gezien: bij Downsyndroom komt dit – wellicht als gevolg van eerdere veroudering – al onder de 50 jaar redelijk vaak voor.

Wel is er discussie of de lagere botdichtheid die onderzoekers frequent bij volwassenen met Downsyndroom vinden niet een vertekend beeld geeft, omdat er bij de metingen geen rekening wordt gehouden met het feit dat hun botten kleiner zijn [396] [411]. In een onderzoek verdween het verschil in botdichtheid tussen volwassenen met en zonder Downsyndroom na correctie hiervoor [411] [412]. Maar er zijn ook onderzoeken waarbij het verschil na correctie wel kleiner wordt, maar niet verdwijnt [404] [405] [413].

LEEFSTIJL EN RISICOFACTOREN

Ook bij mensen met Downsyndroom kunnen leefstijlkenmerken en bijkomende medische problemen van invloed zijn op het risico op osteoporose [411]. Voldoende lichaamsbeweging en voldoende vitamine-D en/of blootstelling aan zonlicht zouden preventief kunnen werken [138] [411] [413] [414]. Medicijnen (bijvoorbeeld tegen epilepsie) kunnen juist een risicofactor vormen [406] [411].

In een onderzoek werden 19 adolescenten met Downsyndroom vergeleken met 14 tieners uit de algehele bevolking [138]. De mate van lichaamsbeweging werd objectief gemeten met een accelerometer. De adolescenten met Downsyndroom haalden geen van allen het aanbevolen dagelijkse uur matige tot intensieve lichaamsbeweging. Zij hadden wel een hogere mate van lichte lichaamsbeweging dan degenen zonder Downsyndroom. Degenen met Downsyndroom die het hoogste scoorden op totale lichaamsbeweging (inclusief lichte) bleken de hoogste botdichtheid (gemeten aan de heup) te hebben. Ook lichte lichaamsbeweging kan dus helpen voor een hogere botdichtheid [138].

In een ander onderzoek werden 67 voetballers met een verstandelijke beperking (15-50 jaar), waaronder 22 met Downsyndroom, vergeleken met 25 mensen met een verstandelijke beperking en een minder actieve levensstijl (11 met Downsyndroom) en met 20 mensen zonder beperking, eveneens met een minder actieve levensstijl [414]. De mensen met een verstandelijke beperking die actief voetbalden hadden een hogere botdichtheid dan de twee groepen met een minder actieve levensstijl. Participatie in sport lijkt dus te kunnen bijdragen aan een hogere botdichtheid [414].

In een onderzoek onder 23 postmenopauzale vrouwen met Downsyndroom werd een erg hoog percentage met osteopenie of osteoporose vastgesteld (87%) [406]. De betreffende vrouwen waren in hoge mate inactief en hadden bovendien vaak bijkomende medische problemen (schildklierproblemen en/of epilepsie) [406].

In nog een andere studie werd gekeken in hoeverre bij 51 volwassenen met Downsyndroom vitamine-D tekort is geassocieerd met osteoporose. Bij 23 volwassenen was er sprake van osteoporose en dit was sterk gekoppeld aan vitamine-D tekort (bij 19 van hen aantoonbaar) [407].

Tenslotte werden 39 volwassenen met Downsyndroom (gemiddelde leeftijd 26 jaar) vergeleken met 78 leeftijdgenoten uit de algehele bevolking [413]. Botdichtheid van de ruggengraat (gecorrigeerd voor verschillen in bouw van botten) was lager bij de deelnemers met Downsyndroom. Degenen met Downsyndroom die meer fysiek actief waren en degenen met voldoende blootstelling aan zonlicht hadden een hogere botdichtheid [413].

Onderzoeken suggereren dus dat voldoende lichaamsbeweging – en bovendien voldoende blootstelling aan zonlicht en/of voldoende vitamine D via voeding of suppletie – positief kunnen uitwerken op de botkwaliteit, ook bij mensen met Downsyndroom.

3.11 GEBIT

3.11.1 NIET GOED OP ELKAAR PASSEND BOVEN- EN ONDERGEBIT

Het middengezicht is bij baby's met Downsyndroom vlak en minder ontwikkeld. Al bij de geboorte is het gehemelte korter en smaller dan bij andere kinderen [86] [415] [416]. Tijdens de verdere ontwikkeling groeien vervolgens zowel de boven- als onderkaak minder uit dan bij anderen [86] [416]. Daarbij blijft vooral de groei van de bovenkaak sterk achter [86] [415] [416]. Door deze afwijkingen in aanleg en uitgroei passen tanden en kiezen – zowel in het melkgebit als met name in het vaste gebit – vaak niet goed op elkaar [86] [415] [417] [418] [419].

Een onderbeet – waarbij de onderkaak meer naar voren steekt dan de bovenkaak – komt vaak (38-61%) voor bij mensen met Downsyndroom [86] [417] [419] [420] [421] [422]. Door het smalle en korte gehemelte komen daarnaast kruisbeten – waarbij een deel van de tanden en/of kiezen van de bovenkaak binnen de tanden en/of kiezen van de onderkaak vallen – frequent (31-100%) voor [86] [417] [422]. Ook is er regelmatig sprake van een open beet – waarbij de bovenste en onderste voortanden geen contact kunnen maken (21-56%) [86] [422]. Een open beet kan ontstaan en/of verergeren door onder andere een open mondhouding en door tongdruk op de tanden en/of kiezen [86] [423].

EFFECTEN VAN EEN SLAPPE RELATIEF GROTE TONG

Een – ten opzichte van de kleinere mondholte – relatief grote tong, met weinig spierspanning in tong- en mondspieren, kan leiden tot een open mondhouding, tot druk van de tong op de gebitselementen en/of tot een tong die in rust tussen de kiezen ligt [86]. Deze problemen kunnen op termijn een negatief effect hebben op de groei en stand van de kaak, tanden en kiezen [86]. De medische richtlijn stelt dat bij een zeer ernstige vergrote tong een chirurgische verkleining van de tong overwogen kan worden, hoewel hiermee de tongslapte niet wordt opgeheven [86]. Bij een open mondhouding wordt logopedische behandeling geadviseerd [86].

Mogelijkerwijs speelt bij jonge kinderen met Downsyndroom de tongpositie en -slapte ook een rol in de achterblijvende breedtegroei van de bovenkaak [416] [423]. Er wordt gedacht dat de breedtegroei in onvoldoende mate gestimuleerd wordt, omdat bij het slikken de tong tegen of tussen de tanden door beweegt in plaats van druk uit te oefenen op het gehemelte [423]. Normaliter stimuleert tongdruk tegen het gehemelte de breedtegroei van de bovenkaak [423].

OROFACIALE REGULATIETHERAPIE

Preventief kan bij jonge kinderen een open mondhouding, een slappe tong, onvoldoende spierspanning van mond en kaak en/of een minder goede mondmotoriek worden aangepakt met de Castillo-Morales orofaciale regulatietherapie [86] [415] [416] [423] [424] [425]. Bij deze therapie worden logopedische oefeningen en drukpuntmassages toegepast. Ook wordt geprobeerd om een goede algehele lichaamshouding te stimuleren, omdat

mondmotoriek hierdoor wordt beïnvloed [423]. In aanvulling daarop wordt bij kinderen met Downsyndroom met een tong die te veel naar voren ligt een mondplaatje gebruikt [423]. Dat is een dun op maat gemaakt kunststof plaatje dat precies in het gehemelte past. Het plaatje moet regelmatig worden vernieuwd omdat kinderen groeien en het gebit verandert [86]. Op het plaatje zit een knopje (tongstimulatorknop) en veel kinderen gaan daardoor met hun tong met dit knopje 'spelen' (zoals iemand met zijn tong aan een kies peutert waar een hoekje vanaf is gebroken). Het plaatje is verder voorzien van lipstimulatoren, oneffenheden langs de rand die de lippen stimuleren tot een goede spierspanning en mondsluiting [423].

Wij hebben de indruk dat er in Nederland maar weinig logopedisten zijn geschoold in deze aanpak en dat deze daardoor maar beperkt wordt toegepast. De therapie vraagt verder een actieve inzet van de ouders om de oefeningen uit te voeren en het kind te helpen het mondplaatje te leren verdragen [86] [423]. Dit kan belastend zijn voor het gezin [86]. Het mondplaatje wordt het beste verdragen door jonge kinderen [426]. Bij het doorbreken van de tanden kan dit moeilijker worden [426].

Onderzoeken laten een aantal positieve blijvende effecten zien van deze therapie, met name wat betreft mondsluiting, tongpositie, spierspanning van de lippen, gezichtsexpressie, kwijlen, spraakontwikkeling, snurken en apneu [424] [426]. Maar studies zijn erg verschillend wat betreft opzet en duur, leeftijd van deelnemers en uitkomstmaten, wat het moeilijk maakt om harde conclusies te trekken [425].

In een onderzoek werd een vergelijking gemaakt tussen: 1) 36 kinderen met Downsyndroom die behandeld waren met orofaciale regulatietherapie en een mondplaatje (6-48 maanden oud, behandeld vanaf 6 maanden), 2) 31 kinderen met Downsyndroom die alleen logopedie hadden gekregen en 3) 36 kinderen zonder Downsyndroom [427]. Bij de met orofaciale regulatietherapie en een mondplaatje behandelde kinderen met Downsyndroom braken evenveel tanden en kiezen door als bij kinderen zonder Downsyndroom. Bij de kinderen met alleen logopedie waren dat er significant minder. Bij de met orofaciale therapie en een mondplaatje behandelde kinderen waren er minder met een kruisbeet of een open beet en was er aan de voorkant een betere aansluiting van boven- met ondergebit dan bij de kinderen die alleen logopedie hadden gehad [427]. Dit suggereert dat de behandeling met orofaciale regulatietherapie en een mondplaatje een positieve uitwerking kan hebben op het goed op elkaar gaan passen van tanden en kiezen.

In **PARAGRAAF 3.11.3** wordt ingegaan op orthodontische behandelingen.

3.11.2 AANLEG EN ONTWIKKELING VAN TANDEN EN KIEZEN

Zowel het melkgebit als het blijvend gebit breken vaak later door dan bij andere kinderen [86]. De melkelementen zijn vaak groter, maar de blijvende elementen juist vaak kleiner dan bij anderen [86]. In het blijvend gebit zijn de klinische kronen (het zichtbare deel van de elementen) vaak kort. Ook is er vaak sprake van relatief korte wortels [86]. De glazuurkap is vaak relatief dun [86].

Het is belangrijk dat de tandarts iedere tand en kies goed identificeert, zodat er tijdens de wisseling geen verwarring kan ontstaan of het gaat om een blijvend of melkelement [86]. Als de wisseling niet symmetrisch plaatsvindt – met meer dan 6 maanden verschil tussen het linker- en rechterelement – dan wordt aangeraden om met röntgenfoto's te checken of het element is aangelegd, of wel aangelegd is maar niet goed kan doorbreken, of in een verkeerde stand ligt [86]. Soms is extractie noodzakelijk [86]. Samenwerking met een orthodontist wordt aangeraden [86].

ONTBREKENDE KIEZEN EN/OF TANDEN

In het melkgebit van kinderen met Downsyndroom komen agenesieën – niet aangelegde of niet tot ontwikkeling gekomen elementen – in beperkte mate voor [86]. Maar in het blijvende gebit komen deze vaak voor, volgens een meta-analyse uit 2016 van 13 studies bij 55% [428]. Ook in twee nog recentere studies werden hoge percentages gevonden van respectievelijk 65% en 56% [429] [419]. Volgens de meta-analyse uit 2016 was er bij een kwart (van degenen met ontbrekende elementen) sprake van slechts een ontbrekend element, bij een derde van twee ontbrekende elementen en bij de rest (zo'n 42%) van drie of meer agenesieën [428]. Volgens een Nederlands onderzoek uit 2010 is er bij ongeveer 1 op de 10 mensen met Downsyndroom sprake van oligodontie [86]. Daarbij ontbreken zes of meer elementen [86]. In de algehele bevolking is oligodontie zeldzaam [86].

Bij mensen met Downsyndroom zijn de agenesieën veelal symmetrisch [86] [429]. Het vaakst ontbreken laterale snijtanden in het bovengebit (bij 27% van de mensen met Downsyndroom), de tweede premolaren in het ondergebit (21%) en de tweede premolaren in het bovengebit (18%) [428]. Agenesieën kunnen de kaakontwikkeling negatief beïnvloeden [86].

3.11.3 ORTHODONTIE EN IMPLANTATEN

Vanwege niet goed op elkaar passen van boven- en ondergebit **(ZIE 3.11.1)** – maar ook vanwege het frequent ontbreken van elementen **(ZIE 3.11.2)** – zal orthodontisch interventie vaak noodzakelijk zijn [86] [418] [419] [420]. Dit is het meest effectief als het tijdens de groei of groeispurt wordt gedaan [86].

Bij een dwangbeet passen boven- en ondertanden tijdens het bijten zodanig slecht op elkaar dat de onderkaak naar voren of opzij schuift om de tanden goed op elkaar geplaatst te krijgen, met daardoor extra slijtage van elementen en extra belasting van het kaakgewricht. Als in het melkgebit een dwangbeet ontstaat, dan raadt de medische richtlijn aan om de melkelementen in te slijpen om te voorkomen dat de dwangbeet overgaat naar het blijvend gebit [86].

Verbreden van een erg smal gehemelte kan het best worden gedaan als de naad tussen de twee helften van de bovenkaak nog niet is verbeend (normaliter met 8 of 9 jaar) [86]. Dan kan dit nog worden uitgevoerd met een expander – een orthodontisch apparaat dat over de bovenste kiezen wordt geplaatst en dat de twee helften van de bovenkaak stapsgewijs uit elkaar duwt. Deze verbreding kan kruisbeten voorkomen [86]. Bovendien kan het mogelijkerwijs helpen bij het (deels) voorkomen of behandelen van slaapapneu **(ZIE OOK PARAGRAAF 3.6.4)** [204] [205] [206] [207] [208].

De medische richtlijn raadt aan om met zes jaar een eerste bezoek aan een orthodontist in te plannen en om vervolgens de groei van kaak en gebit samen met de orthodontist goed te blijven volgen, zodat een eventuele orthodontische behandeling tijdig kan worden ingezet [86]. Orthodontie heeft niet alleen een esthetisch doel. Zo maakt een regelmatige tandstand goede mondhygiëne makkelijker uitvoerbaar [86].

Druk van de tong op de tanden tijdens het slikken (tongpers) kan (ook na een orthodontische behandeling) een negatief effect blijven hebben op de stand van de tanden [86]. Door logopedie kan worden geprobeerd deze gewoonte te doorbreken en bij een zeer ernstige vergrote tong kan een chirurgische tongverkleining worden overwogen [86].

Relatief korte wortels en een groter risico op afbraak van de wortels kunnen orthodontische behandelingen compliceren [86] [430] [431]. Als er elementen moeten worden

geëxtraheerd om ruimte te scheppen voor orthodontische behandeling, dan moeten die met de langste wortels zo mogelijk behouden worden [86].

Orthodontische behandeling kan verder worden bemoeilijkt door gebrek aan belastbaarheid en coöperatie van de persoon [430] [432] [431]. Daarom is het belangrijk om het kind van jongsafaan te leren wennen aan tandartsbezoek en aan mondverzorging [430] [432]. Om redenen van belastbaarheid en coöperatie kan worden gekozen voor een beperkt orthodontisch behandeltraject waarbij niet gestreefd wordt voor perfectie maar naar een functioneel en esthetisch acceptabel resultaat [430] [431]. Dit zijn individuele beslissingen die in overleg met ouders/ verzorgers en de persoon zelf worden genomen [430].

IMPLANTATEN

Bij met name oligodontie kunnen implantaten worden overwogen [86]. Deze kunnen pas na het 18de jaar geplaatst worden [86]. Het succespercentage van implantaten ligt bij mensen met Downsyndroom wat lager dan in de algehele bevolking, in artikelen hierover variërend van 74% tot 84% [433] [434] [435]. Wanneer er sprake is van (chronische) parodontitis (tandvleesontsteking waarbij ook het kaakbot wordt aangetast), dan is het risico op falen van het implantaat hoger [86] [436] [437]. Niet iedereen met Downsyndroom heeft parodontitis. Bij degenen zonder parodontitis slaagt implantatie over het algemeen goed [436] [437]. Als bij een orthodontische behandeling parodontitis oplaait, dan is chemische plaquebeheersing een optie [86].

In enkele recente onderzoeken is een vergelijking gemaakt tussen mensen met Downsyndroom zonder parodontitis + een geslaagde implantatie en mensen met Downsyndroom met parodontitis + falen van de implantatie. Volgens deze onderzoeken speelt een gewijzigde genexpressie van een klein aantal genen (die belangrijk zijn in immuunsysteem en botvorming) bij de tweede groep een rol in het ontstaan van zowel de parodontitis als het falen van de implantatie [436] [437]. Dezelfde onderzoeksgroep vergeleek daarnaast mensen met Downsyndroom en parodontitis + een geslaagde implantatie met mensen met Downsyndroom met parodontitis + falen van de implantatie [438]. Ook hier werden verschillen in genetische expressie vastgesteld van enkele genen (die in dit geval een rol spelen in botafbraak) [438]. Deze onderzoeken naar genetische gevoeligheid zullen het uiteindelijk beter voorspelbaar maken bij wie implantaten een hoge of juist een minder hoge kans hebben om te slagen en/of inzicht geven in processen die (wellicht) medicinaal kunnen worden beïnvloed.

3.11.4 GEBITSVERZORGING

MINDER CARIËS

Ondanks een vaak wat minder goede gebitsverzorging, hebben mensen met Downsyndroom gemiddeld gesproken minder cariës (aantasting van glazuur en tandbeen door bacteriën) dan mensen uit de algehele bevolking [86] [421] [439] [440] [441] [442] [443]. Verklaringen hiervoor kunnen zijn: een veelal verlate doorbraak van melkgebit en blijvend gebit, meer ruimte tussen de gebitselementen (omdat er vaker enkele ontbreken en omdat de elementen in het blijvende gebit relatief klein zijn), minder diepe groeven op het kauwvlak (aanleg, of soms ook ontstaan

door tandenknarsen) en een andere samenstelling van speeksel en van mondbacteriën [86] [439] [440] [442].

Minder kans op cariës betekent overigens niet dat mensen met Downsyndroom hiervan volledig gevrijwaard zijn. Dezelfde factoren die het risico op cariës verhogen in de algehele bevolking – bijvoorbeeld veel zoete tussendoortjes eten of onvoldoende toegang hebben tot effectieve tandartszorg – verhogen dit risico ook bij mensen met Downsyndroom [86] [440] [444].

SLIJTAGE VAN TANDEN EN KIEZEN

Tanden en kiezen kunnen worden aangetast zonder tussenkomst van bacteriën. Dit komt vaker voor bij mensen met Downsyndroom dan in de algehele bevolking [445] [446]. Een voorgeschiedenis met astma, mondademhaling en/of zure reflux **(ZIE PARAGRAAF 3.7.2)**, alsmede het drinken van zure frisdranken, verhoogt dit risico [446]. In combinatie met bruxisme **(TANDENKNARSEN – ZIE PARAGRAAF 3.11.5)** kan snel glazuurschade ontstaan [86]. Medicatie tegen reflux kan (ook) erosie van tandmateriaal tegengaan [86]. Frisdranken door een rietje drinken, in plaats van direct uit een glas, vermindert schade aan de tanden [86]. Als door erosies het tandbeen bloot is komen te liggen, dan dient dit met composiet te worden afgedekt [86].

PARODONTITIS

Parodontitis – tandvleesontsteking waarbij ook het kaakbot wordt aangetast – is een veel voorkomend probleem bij mensen met Downsyndroom met daardoor een verhoogd risico op losraken van de elementen [86] [421] [447] [448]. De prevalentie en ernst neemt toe met de leeftijd [86] [447]. Afwijkingen in speekselvloed (minder dan gebruikelijk), speekselsamenstelling, buffercapaciteit van het speeksel, meer schadelijke bacteriën in de mond, verminderde afweer en soms ook minder goede gebitverzorging lijken hierbij een rol te spelen [86] [447] [449] [448] [450].

In het melkgebit is er meestal alleen sprake van gingivitis (ontsteking aan de rand van het tandvlees) [86]. In de tienerleeftijd kan het tandvlees zich gaan terugtrekken [86]. Bij oudere tieners kan parodontale afbraak gaan optreden met pocketvorming [86]. Door verlies aan steunweefsel rondom de korte wortels kunnen tanden en kiezen verloren gaan [86].

In de jaren zeventig en tachtig werd ervanuit gegaan dat ernstige parodontitis en verlies van elementen onvermijdelijk was bij mensen met Downsyndroom en werd er betwijfeld of tijdrovende behandelingen zinvol zouden zijn [451]. Inmiddels weten we dat preventieve zorg wel degelijk effectief kan zijn [86] [451].

Vanwege het verhoogde risico op tandvleesproblemen dient een goede mondhygiëne op zeer jonge leeftijd te worden aangeleerd [86]. De medische richtlijn raadt daarbij een elektrische tandenborstel aan, omdat hiermee grondiger kan worden gereinigd en omdat kinderen hierdoor gewend raken aan trillingen in de mond, wat behandeling door tandarts en mondhygiënist mogelijkerwijs vergemakkelijkt [86]. Door een minder goede sensomotoriek blijft bij het tandenpoetsen ondersteuning door ouders/verzorgers veelal nodig (monitoren en eventueel napoetsen), ook bij oudere kinderen en tieners [86].

Verder is het mogelijk plaquevorming onder het tandvlees (in de pockets) te beheersen – en daardoor ontstaan en progressie van parodontitis tegen te gaan [86]. De medische richtlijn beveelt aan om vanaf een jaar of 13 eens per drie maanden controleafspraken te maken met een mondhygiënist en – als dit nodig is - het gebit grondig te laten reinigen (met scaling en rootplaning), eventueel aangevuld met chemische plaquecontrole [86].

CENTRA VOOR BIJZONDERE TANDHEELKUNDE

Bij de Centra voor Bijzondere Tandheelkunde (CBT) werken gespecialiseerde tandartsen die meer kennis hebben van de gebitsproblematiek bij mensen met Downsyndroom dan (de meeste) reguliere tandartsen [215]. Bovendien hebben zij meer tijd per patiënt en zijn zij gewend om te gaan met minder coöperatieve en angstige patiënten [215]. Als een kind met Downsyndroom naar een reguliere tandarts gaat, maar het laat daar het gebit niet goed controleren en/of het leren poetsen en stoken lukt onvoldoende – door angst en/of sensorische overgevoeligheid en/of minder begrip – dan is het verstandig om een doorverwijzing naar een CBT te vragen, zodat het kind deze vaardigheden daar kan leren [215]. Soms wordt hiermee te lang gewacht en komt iemand pas als zeer moeilijk behandelbare jongvolwassene bij een CBT met door achterstallig onderhoud veel tandsteen en tandvleesproblematiek [215].

3.11.5 TANDENKNARSEN

Bruxisme – tandenknarsen of tanden hard op elkaar knellen, overdag en/of 's nachts – komt volgens de literatuur relatief vaak voor bij kinderen, tieners en volwassenen met Downsyndroom [86] [440] [452] [453] [454]. De percentages die in onderzoeken worden genoemd lopen overigens zeer uiteen, omdat verschillende leeftijdsgroepen worden bekeken, er in onderzoeken sprake kan zijn van (onbedoeld) geselecteerde deelnemers, er vaak geen onderscheid wordt gemaakt tussen knarsen 's nachts of overdag en omdat er gemeten wordt op verschillende manieren [452] [453]. Dit kan worden gedaan door (diverse) vragenlijsten (aan ouders/verzorgers) en/of door te kijken naar door bruxisme ontstane schade aan het gebit en/of door het meten van de activiteit van de kaakspieren tijdens slaaponderzoek [452] [453]. Al naar gelang de methode en de criteria kunnen onderzoeken verschillende resultaten opleveren [452] [453].

Ter vergelijking: volgens een overzichtsartikel komt bruxisme in de algehele populatie (zonder Downsyndroom) voor bij 6-50% van de kinderen [455]. Deze aanzienlijke variatie tussen onderzoeken bleek grotendeels verklaard te kunnen worden door welke criteria er werden gehanteerd: is er al sprake van bruxisme als dit een nacht per week voorkomt of pas als het om minstens vier nachten per week gaat [455]? In een recent Nederlands vragenlijstonderzoek onder de algehele bevolking werd overdag knarsen gerapporteerd door 4% van de 17-jarigen en 's nachts knarsen door 8% [456].

In onderzoeken naar bruxisme bij kinderen en tieners met Downsyndroom worden veelal hogere percentages gevonden, variërend van 18 tot 79%. Volgens een recente meta-analyse – waarbij een groot aantal onderzoeken bijeen is gebracht – zou er bij ongeveer 2 op de 3 kinderen en tieners met Downsyndroom sprake zijn van tandenknarsen [452]. Maar een andere recente meta-analyse rapporteerde 1 op de 3 [454]. Het ontbreken van duidelijke criteria voor de onderzoekspraktijk leidt tot uiteenlopende resultaten [452] [453].

Bruxisme bij kinderen met Downsyndroom lijkt leeftijdgerelateerd te zijn met een piek tijdens het wisselen van melkgebit naar blijvend gebit [86] [457]. Na het twaalfde jaar neemt de prevalentie af [453] [457]. Er lijkt bij kinderen met Downsyndroom geen verband te zijn tussen knarsen en geslacht of cognitief niveau [86] [458].

Volgens een onderzoek hadden kinderen en tieners die door de mond ademden (gemeten met een spiegeltje tussen mond en neus waar je condens op kunt zien) vaker bruxisme [457]. Waarschijnlijk is mondademhaling geassocieerd met een minder goede doorstroom van lucht door neus en keel (bijvoorbeeld door vergrote amandelen) en daardoor meer kans op slaapapneu [457]. Een gestoorde slaap kan leiden tot onwillekeurige samentrekkingen van spieren van gezicht en kaken en dat kan leiden tot bruxisme [453] [457]. In slaaponderzoek onder 23 volwassenen met Downsyndroom werd een zeer hoog percentage met slaapapneu gevonden en bij vrijwel alle deelnemers was er ook sprake van bruxisme [459]. Onderkenning en behandeling van slaapapneu zou dus ook hiervoor belangrijk kunnen zijn **(ZIE VERDER PARAGRAAF 3.6)** [453] [457] [459].

De medische richtlijn geeft aan dat bruxisme bij jonge kinderen met een melkgebit geen actieve behandeling vereist [86]. Als er bij oudere kinderen (met een deels of geheel blijvend gebit) tieners of volwassenen sprake is van (ernstige) gebitsslijtage door bruxisme, dan kan een mondplaatje (een zogeheten opbeetplaatje of knarsplaatje) ter bescherming van de tanden en kiezen worden overwogen [86]. Ook kan – om het glazuur te behouden – tijdig een opbouwlaag van composiet worden aangebracht die als slijtlaag kan dienen en die na doorslijten opnieuw kan worden aangebracht [86].

Volgens de medische richtlijn is de gewoonte van tandenknarsen niet te veranderen [86]. In de literatuur zijn er echter wel enkele casusbeschrijvingen te vinden waarbij met gedragstherapie in ieder geval knarsen overdag is tegengegaan bij kinderen of tieners met ontwikkelingsbeperkingen, waaronder soms ook kinderen of tieners met Downsyndroom [460] [461] [462]. Tandenknarsen overdag kan worden gezien als een (onbewust) zichzelf belonende activiteit [86] [461] [462]. Degene die knarst ervaart het geluid en/of het gevoel als prettig [461] [462]. Deze onbewuste gewoonte doorbreken is bijvoorbeeld gedaan door kinderen/tieners een andere stimulans te geven ter vervanging van het knarsen (bijvoorbeeld een massageapparaat), waarna die vervangende stimulans na enige tijd weer wordt afgebouwd [461]. Dit kan de (onbewuste) gewoonte om te knarsen doorbreken [461]. Soms is er ook gewerkt met differentiële bekrachtiging waarbij iemand tijdens een spelsessie aandacht krijgt op het moment dat hij of

zij een bepaalde periode (bijvoorbeeld 20 seconden) niet heeft geknarst waarbij die periode geleidelijk langer wordt gemaakt [462]. Dergelijke gedragsbeïnvloeding vraagt deskundigheid, aandacht en tijd. Maar het lijkt ons het overwegen waard als het knarsen niet alleen leidt tot gebitsslijtage maar ook gepaard gaat met harde door de omgeving als onaangenaam ervaren knarsgeluiden.

3.12 EPILEPSIE

Epilepsie komt frequenter voor bij mensen met Downsyndroom dan in de algehele bevolking [86] [463] [464] [465]. Volgens een groot representatief onderzoek uit het Verenigd Koninkrijk is de incidentie bij Downsyndroom – in vergelijking met een controlegroep uit de algehele bevolking – bijna 10 keer zo hoog, variërend van zo'n anderhalf keer in de leeftijd 0-4 jaar tot bijna 70 keer in de leeftijd 55-75 jaar [463]. Er zijn twee leeftijden waarop bij mensen met Downsyndroom epilepsie veelal begint: ofwel in het eerste levensjaar, ofwel na het 45ste [86] [463] [464] [466] [467].

SYNDROOM VAN WEST

In onderzoeken naar kinderen met Downsyndroom worden percentages met epilepsie gevonden variërend tussen de 1-13% [468] [464]. In de 2014-enquête van de SDS rapporteerden ouders bij 4% van de 213 kinderen van 5-21 jaar dat hun kind met Downsyndroom epilepsie had of ooit had gehad [97]. In een meta-analyse van meerdere studies vonden onderzoekers een gemiddeld gewogen percentage van 7% met epilepsie in de leeftijd 0-18 jaar [469].

Hoewel er bij hen ook andere vormen van epilepsie kunnen optreden, gaat het bij jonge kinderen met Downsyndroom vaak om het syndroom van West, ook wel infantiele spasmen of salaamkrampen genoemd [86] [468] [464] [470]. Volgens een groot Iers onderzoek waren er in heel Ierland tussen 2010-2020 54 kinderen met Downsyndroom en infantiele spasmen, overeenkomend met zo'n 3% van alle kinderen met Downsyndroom die in die periode waren geboren [471].

Syndroom van West begint altijd in het eerste levensjaar [472]. Verschijnselen zijn aanvallen van krampachtige buigbewegingen (maar soms ook strekbewegingen) van de romp, het hoofd en ledematen [472]. De aanvallen treden frequent op [472]. Het kindje houdt plots op met wat het daarvoor aan het doen was [472]. In het begin gaat het vaak om korte series van 2-3 krampen achter elkaar met een paar seconden ertussen [472]. Als de ziekte langer duurt, dan kunnen er series zijn van tot wel 20-100 krampen [472]. De ogen kunnen naar een kant wegdraaien en het kan lijken of het kind even niet bewust is van zijn of haar omgeving [472]. Soms gaan kinderen huilen of juist lachen na een serie [472]. Soms zijn er subtiele aanvallen, waarbij kinderen alleen een grimas maken, een paar keer gapen of een ademsnik hebben, zonder dat ledematen en romp bewegen [472].

Als je als ouder verschijnselen bij je kind herkent die passen bij wat we hierboven hebben beschreven, ga er dan mee naar een (kinder)arts. Maak – zo mogelijk – met je telefoon een filmopname van de verschijnselen, zodat de arts kan zien wat je bedoelt en kan beoordelen of er wellicht sprake is van epilepsie. Vroege onderken-

ning en behandeling kan volgens sommige onderzoeken de prognose verbeteren [86] [468] [465] [473]. Zo lang de epilepsie niet onder controle is, zal de ontwikkeling van het kind tot stilstand komen of kan het kind vaardigheden verliezen [472]. Bij verdenking op epilepsie zal een kinderneuroloog erbij worden betrokken. Er wordt een EEG (hersenfilmpje) gemaakt. Bij syndroom van West zijn er typische afwijkingen op zo'n EEG, zogenaamde hypsaritmie [86] [465] [472] [474].

Het syndroom van West gaat bij kinderen zonder Downsyndroom soms over in chronische epilepsie gepaard met een toenemende verstandelijke beperking (waaronder het ernstige Lennox-Gastaut syndroom) [472]. Bij kinderen met Downsyndroom gebeurt dat gelukkig veel minder vaak [464] [465] [475]. Het is van belang dat er snel met behandeling begonnen wordt [86] [468] [473]. De behandeling bestaat uit medicatie. Dat zal veelal prednison zijn, eventueel ACTH, en/of anti-epileptica zoals vigabatrine [86] [465] [475] [476] [471] [477] [478]. De resultaten van prednison/ ACTH zijn bij kinderen met Downsyndroom en syndroom van West gemiddeld gesproken beter dan die van vigabatrine [465]. De combinatietherapie waarbij prednison/ACTH is gecombineerd met vigabatrine heeft vergelijkbare korte termijn resultaten als alleen prednison/ ACTH, maar minder terugval [465]. Vigabatrine kent wel weer meer bijverschijnselen [465].

Kinderen kunnen door medicatie geheel aanvalsvrij worden en ook na afbouw van de medicatie aanvalsvrij blijven. Maar het komt soms ook voor dat de epilepsie niet onder controle raakt of dat na afbouw van de medicatie epilepsie na verloop van tijd toch weer terugkomt [465] [471] [474] [477] [478]. Kinderen met Downsyndroom kunnen volledig herstellen van het syndroom van West zonder lange termijn nadelige gevolgen. Maar bij kinderen met Downsyndroom die het syndroom van West hebben gehad komt een ernstigere mate van verstandelijke beperking wel vaker voor dan bij kinderen met Downsyndroom die geen epilepsie hebben gehad [465] [476] [474]. Ook wordt bij hen vaker een autisme spectrum stoornis (ASS) gevonden [465] [474]. Het is onduidelijk of het syndroom van West de oorzaak hiervan is of dat bij een deel van de kinderen met Downsyndroom en syndroom van West een achterliggend proces zowel oorzaak is van een ernstiger mate van verstandelijke beperking, meer kans op ASS en meer risico op epilepsie [465].

EPILEPSIE BIJ OUDEREN

Ook in de latere kinderjaren, de adolescentie en de jongvolwassen leeftijd hebben mensen met Downsyndroom een verhoogd risico op het ontstaan van epilepsie [463]. Maar dit risico gaat snel omhoog na het 45ste levensjaar [463] [464] [466] [467]. Bij 50-plussers met Downsyndroom heeft volgens een meta-analyse van diverse studies zo'n 26% epilepsie [469].

Bij ouderen met Downsyndroom gaat het veelal om een specifieke vorm van epilepsie, in het Engels aangeduid met 'late onset myoclonic epilepsy in Down Syndrome', afgekort als LOMEDS [464] [466] [479] [480] [481] [482]. Deze vorm van epilepsie is sterk gekoppeld aan de ziekte van Alzheimer [464] [466] [479] [480] [482]. Waarschijnlijk ontwikkelt meer dan de helft van de ouderen met Downsyndroom met daarbij de ziekte van Alzheimer LOMEDS [464] [469]. De aanvang van de epileptische

aanvallen is vaak enkele maanden na de eerste klinische verschijnselen van de ziekte van Alzheimer [466] [479] [482]. Vervolgens gaat het cognitief functioneren en de zelfstandigheid snel achteruit [480]. LOMEDS uit zich met myoclonische aanvallen (kortdurende schokjes in armen en benen) en soms ook met tonisch-clonische aanvallen (grote aanvallen met verstijving, schokken en bewusteloosheid) [464] [466] [479] [482]. Om de kwaliteit van leven zo goed mogelijk te behouden is snelle onderkenning en medicatie belangrijk [464]. LOMEDS wordt – in de praktijk met wisselende resultaten – veelal behandeld met levetiracetam of met valproïnezuur, anti-epileptische medicijnen [466] [479] [480] [481]

3.13 HUID

Een groot deel van de mensen met Downsyndroom heeft aandoeningen van de huid. Hoe vaak specifieke problemen precies voorkomen is moeilijk te zeggen. De medische richtlijn stelde (in een tekst uit 2011) dat vijf prevalentiestudies uitgevoerd tussen 1976-2007 zeer wisselende percentages rapporteren voor diverse huidaandoeningen [86]. Verschillen kunnen ontstaan door onder andere verschillende criteria voor het vaststellen van bepaalde problematiek alsmede door kenmerken van de onderzochte populaties qua leeftijd en woonsituatie [86].

We vonden een recent onderzoek uit 2020, naar het voorkomen van huidaandoeningen, maar dit is uitgevoerd onder mensen met Downsyndroom met een gediagnosticeerde huidafwijking [483]. De percentages vertellen hoe vaak bepaalde huidproblemen optreden bij mensen met Downsyndroom die behandeld worden door de dermatologische afdeling van het betreffende ziekenhuis. Maar ze geven geen uitsluitsel over hoe vaak deze afwijkingen voorkomen in de totale populatie van mensen met Downsyndroom.

Bij dit recente onderzoek werd gekeken naar 101 patiënten met Downsyndroom die tussen 2008-2018 waren behandeld bij de dermatologische ziekenhuisafdeling [483]. De diagnose die het vaakst voorkwam in deze groep (bij 31%) bleek folliculitis (ontsteking van de haarzakjes) te zijn. Dit werd gevolgd (bij 27%) door seborroisch eczeem, een vorm van eczeem met roodheid en droge of vette schilfering van de huid op plaatsen waar veel talgklieren zitten. Verder was er bij 23% van de patiënten sprake van hidradenitis suppurativa, een chronische ontsteking van de haarzakjes in met name de oksels en liezen. Een andere vaak voorkomende diagnose was (bij 10%) onychomycose (kalknagels door schimmelinfectie) [483].

Bij de kinderen van 0-12 jaar waren de meest voorkomende problemen respectievelijk: constitutioneel eczeem (chronische huidontsteking met roodheid, schilfering, rode bultjes etc.), alopecia areata (kale plekken door haaruitval) en xerosis (droge huid, eventueel met schilfering en/of jeuk). Bij de adolescenten: hidradenitis suppurativa, folliculitis en seborroisch eczeem. Bij de volwassenen: folliculitis, seborroisch eczeem en xerosis [483].

FOLLICULITIS EN HIDRADENITIS SUPPURATIVA

Volgens de medische richtlijn hebben veel tieners met Downsyndroom last van “steenpuisten”, d.w.z. abcessen waaruit pus komt op billen, bovenbenen en/of liezen [86]. Er zijn hiervoor verschillende

mogelijke oorzaken. Voor de behandeling maakt dit uit. Daarom wordt doorverwijzing naar een dermatoloog geadviseerd bij deze kwaal [86]. Het kan bijvoorbeeld gaan om een bacteriële ontsteking van de haarzakjes die gericht behandeld moet worden met antibiotica [86]. Maar het kan ook gaan om steriele niet-bacteriële folliculitis [86]. Dit laatste kan – als het een vaak terugkerend en/of verspringend fenomeen is – onderdeel zijn van een vorm van acne met ontstoken haarzakjes en talgkliertjes: hidradenitis suppurativa. Er is bij mensen met Downsyndroom een duidelijke overlapping tussen deze ziektebeelden [484] [485]. In die gevallen kun je folliculitis zien als een voorstadium. Het is belangrijk om de diagnose hidradenitis suppurativa niet te missen en te gaan behandelen (er zijn meerdere medicijnen die hierop effect kunnen hebben), want het kan pijn geven, ontsierend zijn en leiden tot steeds meer littekens en onderhuidse tunnels gevuld met pus. In een onderzoek onder zo'n 12000 mensen met Downsyndroom was bij 2,1% de diagnose hidradenitis suppurativa gesteld tegenover 0,3% onder zo'n 1,7 miljoen mensen uit de algehele bevolking [486].

SEBORROISCH ECZEEM

Seborroisch eczeem is een vorm van eczeem met roodheid en droge of vette schilfering van de huid op plaatsen waar veel talgklieren zitten [487]. Bij mensen met Downsyndroom begint het vaak op een wat jongere leeftijd en is het vaker ernstig en chronisch [484]. Mogelijkerwijs speelt een immunologische overreactie op gisten die op de (hoofd)huid leven een rol [484]. Het kan onder andere worden behandeld met schimmelwerende en/of ontstekingsremmende crèmes [487].

CONSTITUTIONEEL ECZEEM OF "RODE WANGEN"

Constitutioneel eczeem is een chronische huidontsteking met roodheid, schilfering en rode bultjes, blaasjes en korstjes. In oudere studies en reviews over kinderen met Downsyndroom werd een verhoogde prevalentie van constitutioneel eczeem – ook wel atopisch eczeem genoemd – gerapporteerd [86] [484]. In meer recente artikelen – waarbij duidelijkere criteria voor dit beeld worden gehanteerd – is dit niet meer het geval [86] [484]. Mogelijkerwijs werden in het verleden de bij kinderen met Downsyndroom vaak voorkomende "rode wangen" frequent ten onrechte aangezien voor constitutioneel eczeem [86]. Er zijn echter diverse andere mogelijke oorzaken van rode wangen, zoals soms alleen maar een droge huid [86]. Als behandeling van rode wangen met verzachtende crèmes of zalven (zoals paraffine/vaseline) onvoldoende helpt, dan adviseert de medische richtlijn doorverwijzing naar een dermatoloog voor het stellen van de juiste diagnose en behandeling [86].

ALOPECIA AREATA

Alopecia areata is een auto-immuunziekte die leidt tot pluksgewijs (en soms zelfs volledig) haarverlies. Het kan voorkomen in combinatie met andere auto-immuunproblemen [86] [484]. De medische richtlijn adviseert om bij alopecia bij mensen met Downsyndroom te screenen op schildklierproblemen, anemie en coeliakie, als dit niet al is gebeurd in het kader van de algehele medische screening bij Downsyndroom [86]. Bij alopecia worden verder vaak nagelafwijkingen gezien [86] [484]. In de algehele bevolking komt alopecia voor bij 0,1-0,3 procent, bij Downsyndroom rapporteren onderzoeken percentages tussen de 1,3 en 11 procent [86] [484].

De medische richtlijn adviseert om terughoudend te zijn met behandeling, omdat goed onderzoek naar de effecten daarvan ontbreekt en omdat kale plekken ook vaak spontaan herstellen [86]. Er is een trial in voorbereiding waarin bij mensen met Downsyndroom zal worden gekeken naar de effecten van behandeling met zogenaamde JAK-remmers (Janus kinase inhibitors) bij immuunsysteem gerelateerde huidziekten, zoals alopecia, vitiligo, psoriasis en hidradenitis suppurativa [330] [331] [484]. JAK-remmers remmen een te hoge interferonactiviteit en daarmee overreacties van het immuunsysteem; zie **PARAGRAAF 3.9.2**.

XEROSIS

Een droge huid, eventueel met schilfering en/of jeuk, komt veel voor bij mensen met Downsyndroom [484]. Dermatoloog Käthe Noz adviseert om bij zo'n schrale huid niet al te vaak en niet al te lang te douchen of te baden, het liefst zonder zeep of schuimende producten [488]. Voor huidverzorging (dagelijks of na het bad/douche) adviseert zij crème in plaats van vette zalf, omdat zalf wellicht folliculitis in de hand kan werken [488].

KALKNAGELS

Nagelafwijkingen kunnen ontstaan door een schimmelinfectie, maar bij Downsyndroom zie je ook andere oorzaken [86]. Bij een vermoeden van een schimmelinfectie moet deze eerst worden aangetoond met een kaliloogpreparaat van de nagel [489]. Als er een schimmelinfectie speelt dan kan dit worden behandeld met systemische antimycotica (= tabletten met antibiotica tegen schimmels) [489].

GECITEERDE WERKEN

[001] M. Selikowitz, Down Syndrome: The Facts, Oxford: Oxford University Press, 1997.

[002] S. Antonarakis, B. Skotko, M. Rafii, A. Strydom, S. Pape, D. Bianchi, S. Sherman en R. Reeves, "Down syndrome," Nat Rev Dis Primers, vol. 6 (1):9, pp. 1-20. doi: 10.1038/s41572-019-0143-7. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32029743/, 2020.

[003] P. Papavassiliou, C. Charalsawadi, K. Rafferty en C. Jackson-Cook, „Mosaicism for Trisomy 21: A Review," Am J Med Genet Part A, vol. 167A, nr .1: pp. 26-39. doi: 10.1002/ajmg.a.36861. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25412855/, 2015.

[004] D. Warburton, L. Dallaire, M. Thangavelu, L. Ross, B. Levin en J. Kline, „Trisomy recurrence: a reconsideration based on North American data," Am J Hum Genet, vol. 75, nr. 3, pp. 376-85. doi: 10.1086/423331. Epub 2004 Jul 8. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15248154/, 2004.

[005] M. Bull, T. Trotter, S. Santoro, C. Christensen, R. Grout, e.a., „Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome," Pediatrics, nr. 149(5):e2022057010. doi: 10.1542/peds.2022-057010. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35490285/, 2022.

[006] K. Fishler en R. Koch, „Mental development in Down syndrome mosaicism," Am J Ment Retard., vol. 96(3), pp. 345-51. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1836734/, 1991.

[007] L. Devlin en P. Morrison, „Accuracy of the clinical diagnosis of Down syndrome," Ulster Med J., vol. 73(1), pp. 4-12. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2475449/, 2004.

[008] P. Papavassiliou, T. York, N. Gursoy, G. Hill, L. Nicely, e.a., „The phenotype of persons having mosaicism for trisomy 21/Down syndrome reflects the percentage of trisomic cells present in different tissues," Am J Med Genet A, vol. 149A(4), pp. 573-83. doi: 10.1002/ajmg.a.32729. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19291777/, 2009.

[009] C. Cunningham, Down Syndrome. An Introduction for parents and carers. Third revised edition, Londen: Souvenir Press Ltd, 2006.

[010] J. Morris, D. Mutton en E. Alberman, „Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome," J Med Screen, vol. 9(1), pp. 2-6. doi: 10.1136/jms.9.1.2. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11943789/, 2002.

[011] G. de Graaf, F. Buckley en B. Skotko, „Estimation of the number of people with Down syndrome in Europe," Eur J Hum Genet, vol. 29(3), pp. 402-410. doi: 10.1038/s41431-020-00748-y. Epub 2020 Oct 31. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33130823/, 2021.

[012] G. de Graaf, F. Buckley en B. Skotko, „Mensen met Downsyndroom in Europa," Down+Up (blad van de Stichting Downsyndroom), nr. 133, pp. 39-46, 2021. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/meer-info/faq/#hoeveel-mensen-met-downsyndroom-zijn-er

[013] G. de Graaf, F. Buckley en B. Skotko, „People living with Down syndrome in Europe," 9 November 2022. [Online]. Beschikbaar: https://go.downsyndromepopulation.org/europe-factsheet of https://downsyndroom.nl/meer-info/faq/#hoeveel-mensen-met-downsyndroom-zijn-er. [Geopend 6 12 2022].

[014] G. de Graaf, „Een historisch-demografisch model," in Gewoon of speciaal? Effecten van en voorwaarden voor inclusief onderwijs aan leerlingen met Downsyndroom, Raalte, Stichting Downsyndroom, 2010, pp. 136-169.

[015] G. de Graaf, „Een historisch demografisch model voor Downsyndroom plus een aantal toepassingen," Down+Up (blad van Stichting Downsyndroom), nr. 76, pp. 37-48, 2006. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/prevalentie-hoe-vaak-komt-downsyndroom-voor/

[016] S. Malini en N. Ramachandra, „Influence of advanced age of maternal grandmothers on Down syndrome," BMC Med Genet, vol. 7, nr. 4. doi: 10.1186/1471-2350-7-4. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1360060/ , 2006.

[017] M. Kazaura, R. Lie en R. Skjaerven, „Grandparents' age and the risk of Down's syndrome in Norway," Acta Obstet Gynecol Scand., vol. 85, nr. 2, pp. 236-40. doi: 10.1080/00016340500460482. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16532921/, 2006.

[018] E. Allen, S. Freeman, C. Druschel, C. Hobbs, L. O'Leary, e.a., „Maternal age and risk for trisomy 21 assessed by the origin of chromosome nondisjunction: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects," Hum Genet., vol. 125, nr. 1, pp. 41-52. doi: 10.1007/s00439-008-0603-8. Epub 2008 Dec 3. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19050929/, 2009.

[019] N. Kovaleva, M. Tahmasebi-Hesari en D. Verlinskaya, „Grandmaternal Ages at Birth of Parents of Children with Down Syndrome in St. Petersburg," Cytology and Genetics, vol. 44, nr. 5, pp. 300-305. doi: 10.3103/S0095452710050075, 2010. Beschikbaar: https://link.springer.com/article/10.3103/S0095452710050075.

[020] T. Eskes, „Abnormal folate metabolism in mothers with Down syndrome offspring: review of the literature," Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol., vol. 124, nr. 2, pp. 130-3. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.07.028. Epub 2005 Oct 5. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16169148/ , 2006.

[021] N. Hollis, E. Allen, T. Oliver, S. Tinker, C. Drushhel, e.a., „Preconception folic acid supplementation and risk for chromosome 21 nondisjunction: a report from the National Down Syndrome Project," Am J Med Genet A, vol. 161A, nr. 3, pp. 438-44. doi: 10.1002/ajmg.a.35796. Epub 2013 Feb 7. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23401135/, 2013.

[022] C. Keen, J. Hunter, E. Allen, C. Rocheleau, M. Waters en S. Sherman, „The association between maternal occupation and down syndrome: A report from the national Down syndrome project," Int J Hyg Environ Health, vol. 223, nr. 1, pp. 207-13. doi: 10.1016/j.ijheh.2019.09.001. Epub 2019 Sep 10. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31519426/, 2020.

[023] W. Cooley en J. Graham, „Down syndrome – an update and review for the primary pediatrician," Clin Pediatr (Phila), vol. 30, nr. 4, pp. 233-53. doi: 10.1177/00099228910300040. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1827373/, 1991.

[024] M. de Groot-van der Mooren, G. de Graaf, M. Weijerman, M. Hoffer, J. Knijnenburg, e.a., „Does non-invasive prenatal testing affect the livebirth prevalence of Down syndrome in the Netherlands? A population-based register study," Prenat Diagn., vol. 41, nr. 10, pp. 1351-1359. doi: 10.1002/pd.6003. Epub 2021 Jul 1. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8519113/, 2021.

[025] P. Schielen, M. Koster, L. Elvers en J. Loeber, „Downsyndroom-kansbepaling met de eerstetrimester-combinatietest 2006-2008. RIVM rapport 230083001," RIVM, Bilthoven. https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/230083001.html, 2010.

[026] G. de Graaf, F. Buckley en B. Skotko, „People living with Down syndrome in the USA. Births and population," 9 11 2022. [Online]. Beschikbaar:: https://go.downsyndromepopulation.org/usa-factsheet of https://downsyndroom.nl/meer-info/faq/#hoeveel-mensen-met-downsyndroom-zijn-er. [Geopend 6 12 2022].

[027] A. Bittles, C. Bower, R. Hussain en E. Glasson, „The four ages of Down syndrome," Eur J Public Health, vol. 17, nr. 2, pp. 221-5. doi: 10.1093/eurpub/ckl103. Epub 2006 Jul 19. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16857692/, 2007.

[028] G. de Graaf, F. Buckley en B. Skotko, „Estimation of the number of people with Down syndrome in the United States," Genet Med., vol. 19, nr. 4, pp. 439-447. doi: 10.1038/gim.2016.127. Epub 2016 Sep 8. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27608174/, 2017.

[029] G. de Graaf, E. Skladzien, F. Buckley en B. Skotko, „People living with Down syndrome in Australia. Births and population," 2 12 2022. [Online]. Beschikbaar:: https://go.downsyndromepopulation.org/australia-factsheet of https://downsyndroom.nl/meer-info/faq/#hoeveel-mensen-met-downsyndroom-zijn-er. [Geopend 6 12 2022].

[030] G. de Graaf, E. Skladzien, F. Buckley en B. Skotko, „People living with Down syndrome in New Zealand. Births and population," 2 12 2022. [Online]. Beschikbaar: https://go.downsyndrome-population.org/new-zealand-factsheet of https://downsyndroom.nl/meer-info/faq/#hoeveel-mensen-met-downsyndroom-zijn-er. [Geopend 6 12 2022].

[031] I. de Toma, M. Ortega, S. Catuara-Solarz, C. Sierra, E. Sabidó en M. Dierssen, „Re-establishment of the epigenetic state and rescue of kinome deregulation in Ts65Dn mice upon treatment with green tea extract and environmental enrichment," Sci Rep., vol. 10, nr. (1) 16023. doi: 10.1038/s41598-020-72625-z. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32994493/, 2020.

[032] R. Reeves en C. Garner, „A year of unprecedented progress in Down syndrome basic research," Ment Retard Dev Disabil Res Rev, vol. 13, nr. 3, pp. 215-20. doi: 10.1002/mrdd.20165. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17910083/, 2007.

[033] C. Goeldner, P. Kishnani, B. Skotko, J. Casero, J. Hipp, e.a., „A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial to explore the effects of a GABAA-α5 NAM (basmisanil) on intellectual disability associated with Down syndrome," J Neurodev Disord, vol. 14, nr. 1:10. doi: 10.1186/s11689-022-09418-0. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35123401/, 2022.

[034] R. de la Torre, S. de Sola, G. Hernandez, M. Farré, J. Pujol, e.a., „Safety and efficacy of cognitive training plus epigallocatechin-3-gallate in young adults with Down's syndrome (TESDAD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial," Lancet Neurol, vol. 15, nr. 8, pp. 801-810. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30034-5. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27302362/, 2016.

[035] C. Cieuta-Walti, A. Cuenca-Royo, K. Langohr, C. Rakic en M. López-Vílchez, „Safety and preliminary efficacy on cognitive performance and adaptive functionality of epigallocatechin gallate (EGCG) in children with Down syndrome. A randomized phase Ib clinical trial (PERSEUS study)," Genet Med, vol. 24, nr. 10, pp. 2004-2013. doi: 10.1016/j.gim.2022.06.011. Epub 2022 Aug. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35951014/, 2022.

[036] D. Valenti, D. De Rasmo, A. Signorile, L. Rossi, L. de Bari, e.a., „Epigallocatechin-3-gallate prevents oxidative phosphorylation deficit and promotes mitochondrial biogenesis in human cells from subjects with Down's syndrome," Biochim Biophys Acta, vol. 1832, nr. 4, pp. 542-52. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.12.011. Epub 2013 Jan 2. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23291000/, 2013.

[037] I. Scala, D. Valenti, V. Scotto D'Aniello, M. Marino, M. Riccio, e.a., „Epigallocatechin-3-Gallate Plus Omega-3 Restores the Mitochondrial Complex I and F0F1-ATP Synthase Activities in PBMCs of Young Children with Down Syndrome: A Pilot Study of Safety and Efficacy," Antioxidants (Basel), vol. 10, nr. 3, p. 469. doi: 10.3390/antiox10030469. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33809669/, 2021.

[038] L. Xicota, J. Rodríguez, K. Langohr, M. Fitó, M. Dierssen, R. de la Torre en TESDAD study group, "Effect of epigallocatechin gallate on the body composition and lipid profile of down syndrome individuals: Implications for clinical management," Clin Nutr, vol. 39, no. 4, pp. 1292-1300. doi: 10.1016/j.clnu.2019.05.028. Epub 2019 Jun 8. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31229326/, 2020.

[039] J. Starbuck, S. Llambrich, R. Gonzàlez, J. Albaigès, A. Sarlé, e.a., „Green tea extracts containing epigallocatechin-3-gallate modulate facial development in Down syndrome," Sci Rep., vol. 11, nr. 1:4715. doi: 10.1038/s41598-021-83757-1. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33633179/, 2021.

[040] I. Das, J. Park, J. Shin, S. Jeon, H. Lorenzi, D. Linden, P. Worley en R. Reeves, „Hedgehog agonist therapy corrects structural and cognitive deficits in a Down syndrome mouse model," Sci Transl Med., vol. 5, nr. 201:201ra120. doi: 10.1126/scitranslmed.3005983. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24005160/, 2013.

[041] F. Gao, D. Klinedinst, F. Fernandez, B. Cheng, A. Savonenko, e.a., „Forebrain Shh overexpression improves cognitive function and locomotor hyperactivity in an aneuploid mouse model of Down syndrome and its euploid littermates," Acta Neuropathol Commun., vol. 9, nr. 1:137. doi: 10.1186/s40478-021-01237-z. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34399854/, 2021.

[042] J. Klein, S. Rampam, J. Cardini, A. Ayoub, P. Shaw, e.a., „Sonic Hedgehog Pathway Modulation Normalizes Expression of Olig2 in Rostrally Patterned NPCs With Trisomy 21," Front Cell Neurosci., nr. 15:794675. doi: 10.3389/fncel.2021.794675. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35058753/, 2022.

[043] A. Sinai, C. Mokrysz, J. Bernal, I. Bohnen, S. Bonell, e.a., „Predictors of Age of Diagnosis and Survival of Alzheimer's Disease in Down Syndrome," J Alzheimers Dis., vol. 61, nr. 2, pp. 717-728. doi: 10.3233/JAD-170624. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29226868/, 2018.

[044] M. Iulita, D. Garzón Chavez, M. Klitgaard Christensen, N. Valle Tamayo, O. Plana-Ripoll, e.a., „Association of Alzheimer Disease With Life Expectancy in People With Down Syndrome," JAMA Netw Open, vol. 5, nr. 5:e2212910. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.12910. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35604690/, 2022.

[045] J. Tyrrell, M. Cosgrave, M. McCarron, J. McPherson, J. Calvert, e.a., „Dementia in people with Down's syndrome," Int J Geriatr Psychiatry, vol. 16, nr. 12, pp. 1168-74. doi: 10.1002/gps.502. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11748777/, 2001.

[046] A. Holland, J. Hon, F. Huppert, F. Stevens en P. Watson, „Population-based study of the prevalence and presentation of dementia in adults with Down's syndrome," Br J Psychiatry, nr. 172:493-8. doi: 10.1192/bjp.172.6.493. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9828989/, 1998.

[047] A. Coppus, H. Evenhuis, G. Verberne, F. Visser, P. van Gool, P. Eikelenboom en C. van Duijn, „Dementia and mortality in persons with Down's syndrome," J Intellect Disabil Res, vol. 50, nr. 10, pp. 768-77. doi: 10.1111/j.1365-2788.2006.00842.x. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16961706/, 2006.

[048] E. Bayen, K. Possin, Y. Chen, L. Cleret de Langavant en K. Yaffe, „Prevalence of Aging, Dementia, and Multimorbidity in Older Adults With Down Syndrome," JAMA Neurol, vol. 75, nr. 11, pp. 1399-1406. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.2210. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30032260/, 2018.

[049] M. McCarron, P. McCallion, E. Reilly, P. Dunne, R. Carroll en N. Mulryan, „A prospective 20-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome," J Intellect Disabil Res, vol. 61, nr. 9, pp. 843-852. doi: 10.1111/jir.12390. Epub 2017 Jun 29. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28664561/, 2017.

[050] V. Prasher, M. Farrer, A. Kessling, E. Fisher, R. West, P. Barber en A. Butler, „Molecular mapping of Alzheimer-type dementia in Down's syndrome," Ann Neurol, vol. 43, nr. 3, pp. 380-3. doi: 10.1002/ana.410430316. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9506555/, 1998.

[051] E. Doran, D. Keator, E. Head, M. Phelan, R. Kim, e.a., „Partial Trisomy 21, and Absence of Alzheimer's Disease: The Role of APP," J Alzheimers Dis, vol. 56, nr. 2, pp. 459-470. doi: 10.3233/JAD-160836. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27983553/, 2017.

[052] M. Habashi, S. Vutla, K. Tripathi, S. Senapati, S. Chauka, e.a., „Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease by targeting toxic soluble Aβ oligomers," Proc Natl Acad Sci U S A, vol. 119, nr. 49, p. e2210766119. doi: 10.1073/pnas.2210766119. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36442093/, 2022.

[053] J. Martinez, M. Zammit, N. West, B. Christian en A. Bhattacharyya, „Basal Forebrain Cholinergic Neurons: Linking Down Syndrome and Alzheimer's Disease," Front Aging Neurosci, nr. 13:703876. doi: 10.3389/fnagi.2021.703876. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34322015/, 2021.

[054] E. de Graaf, „Muismodellen tonen effectiviteit aan van toekomstige behandelmethoden. Downsyndroom als stofwisselingsziekte (2)," Down+Up (blad van de Stichting Downsyndroom), nr. 83, pp. 45-49, 2008. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/biomedische-therapie/

[055] E. de Graaf, „Weer een stukje van de puzzel ontrafeld," Down+Up (blad van Stichting Downsyndroom), nr. 75, pp. 42-43, 2006. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/biomedische-therapie/

[056] Alzheimer Nederland, „Alzheimer Nederland," [Online]. Beschikbaar: https://www.alzheimer-nederland.nl/dementie/oorzaken-preventie/oorzaken-alzheimer. [Geopend 7 12 2022].

[057] J. Tosh, E. Rhymes, P. Mumford, H. Whittaker, L. Pulford, e.a., „Genetic dissection of down syndrome-associated alterations in APP/amyloid-β biology using mouse models," Sci Rep, vol. 11, nr. 1:5736. doi: 10.1038/s41598-021-85062-3. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33707583/, 2021.

[058] M. Ahmed, A. Wang, M. Elos, H. Chial, S. Sillau, e.a., „The innate immune system stimulating cytokine GM-CSF improves learning/memory and interneuron and astrocyte brain pathology in Dp16 Down syndrome mice and improves learning/memory in wild-type mice," Neurobiol Dis, nr. 168:105694. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105694. Epub 2022 Mar 18. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35307513/, 2022.

[059] H. Potter, J. Woodcock, T. Boyd, C. Coughlan, J. O'Shaughnessy, e.a., „Safety and efficacy of sargramostim (GM-CSF) in the treatment of Alzheimer's disease," Alzheimers Dement (NY), vol. 7, nr. 1:e12158. doi: 10.1002/trc2.12158. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33778150/, 2021.

[060] R. Tampi, B. Forester en M. Agronin, „Aducanumab: evidence from clinical trial data and controversies," Drugs Context, nr. 10:2021-7-3. doi: 10.7573/dic.2021-7-3. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34650610/, 2021.

[061] E. de Graaf, G. de Graaf en M. de Graaf-Posthumus, „Voor u gelezen, gekeken en gesproken. Nieuw middel tegen Alzheimer goedgekeurd," Down+Up (blad van de Stichting Downsyndroom), nr. 135, pp. 57-59, 2021.

[062] C. van Dyck, C. Swanson, P. Aisen, R. Bateman, C. Chen, e.a., „Lecanemab in Early Alzheimer's Disease," N Engl J Med, nr. doi: 10.1056/NEJMoa2212948. Epub ahead of print. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36449413/, 29 11 2022.

[063] „Lecanemab For Treating Alzheimer's Disease: New Clinical Trial Results from Patients with Early-Stage Disease," 1 11 2022. [Online]. Beschikbaar: https://lumindidsc.org/lecanemab-alzheimers-disease-treatment [Geopend 8 12 2022].

[064] G. de Graaf, „Vroege herkenning van Alzheimer. Interview met Alain Dekker," Down+Up (blad van de Stichting Downsyndroom), nr. 121, pp. 47-50, 2018. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/ziekte-van-alzheimer/

[065] L. McGinley, „For people with Down syndrome, a longer life, but under a cloud," The Washington Post, 7 4 2022. https://wapo.st/3sZZ1nZ .

[066] G. de Graaf, E. de Graaf en M. de Graaf-Posthumus, „Voor u gelezen, gekeken en gesproken. Strijd om deelname aan trials met Alzheimermedicijnen," Down+Up (blad van de Stichting Downsyndroom), nr. 138, pp. 58-60, 2022.

[067] G. de Graaf, E. de Graaf en M. de Graaf-Posthumus, „Voor u gelezen, gekeken en gesproken. Downsyndroom als genetische vorm van dementie," Down+Up (blad van de Stichting Downsyndroom), nr. 139, p. 59, 2022.

[068] M. Alldred, A. Martini, D. Patterson, J. Hendrix en A. Granholm, „Aging with Down Syndrome-Where Are We Now and Where Are We Going?," J Clin Med, vol. 10, nr. 20:4687. doi: 10.3390/jcm10204687. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34682809/, 2021.

[069] G. de Graaf, E. de Graaf en M. de Graaf-Posthumus, „Voor u gelezen, gekeken en gesproken. Ziekte van Alzheimer en levensstijl," Down+Up (blad van de Stichting Downsyndroom), nr. 139, p. 60, 2022.

[070] J. Yang, L. Keohane, X. Pan, R. Qu, X. Shu, e.a., „Association of Healthy Lifestyles With Risk of Alzheimer Disease and Related Dementias in Low-Income Black and White Americans," Neurology, vol. 99, nr. 9, pp. e944-e953. doi: 10.1212/WNL.0000000000200774. Epub 2022 Jun 13. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35697505/, 2022.

[071] R. Gontié, J. Garcia-Aymerich, J. Jubany, M. Bosque-Prous, T. Barón-Garcia, e.a., „Relationship between physical activity and incidence of dementia in people aged 50 and over in Europe," Aging Ment Health, nr. 25, pp. 1-7. doi: 10.1080/13607863.2022.2102139. Epub ahead of print. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35879889/, 2022.

[072] S. Pape, R. Baksh, C. Startin, S. Hamburg, R. Hithersay en A. Strydom, „The Association between Physical Activity and CAMDEX-DS Changes Prior to the Onset of Alzheimer's Disease in Down Syndrome," J Clin Med, vol. 10, nr. 9: 1882. doi: 10.3390/jcm10091882. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33925348/, 2021.

[073] J. Peven, B. Handen, C. Laymon, V. Fleming, B. Piro-Gambetti, e.a., „Physical activity, memory function, and hippocampal volume in adults with Down syndrome," Front Integr Neurosci, vol. 16, nr. 919711. doi: 10.3389/fnint.2022.919711. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36176326/, 2022.

[074] V. Fleming, B. Piro-Gambetti, A. Patrick, M. Zammit, A. Alexander, e.a., „Physical activity and cognitive and imaging biomarkers of Alzheimer's disease in Down syndrome," Neurobiology of Aging, nr. 107, pp. 118-127. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.07.016. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34428720/, 2021.

[075] L. Ptomey, A. Szabo, E. Willis, A. Gorczyca, J. Greene, J. Danon en J. Donnelly, „Changes in cognitive function after a 12-week exercise intervention in adults with Down syndrome," Disabil Health J, vol. 11, nr. 3, pp. 486-490. doi: 10.1016/j.dhjo.2018.02.003. Epub 2018 Feb 26. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29501470/, 2018.

[076] A. Kotwal, J. Kim, L. Waite en W. Dale, „Social Function and Cognitive Status: Results from a US Nationally Representative Survey of Older Adults," J Gen Intern Med., vol. 31, nr. 8, pp. 854-62. doi: 10.1007/s11606-016-3696-0. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27130624/, 2016.

[077] V. Crooks, J. Lubben, D. Petitti, D. Little en V. Chiu, „Social network, cognitive function, and dementia incidence among elderly women," Am J Public Health, vol. 98, nr. 7, pp. 1221-7. doi: 10.2105/AJPH.2007.115923. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18511731/, 2008.

[078] R. Wilson, K. Krueger, S. Arnold, J. Schneider en J. Kelly, „Loneliness and risk of Alzheimer disease. 2007 Feb;64(2):234-40. doi: 10.1001/archpsyc.64.2.234," Arch Gen Psychiatry, vol. 64, nr. 2, pp. 234-40. doi: 10.1001/archpsyc.64.2.234. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17283291/, 2007.

[079] I. Mihaila, B. Handen, B. Christian, P. Lao, K. Cody, e.a., „Leisure Activity, Brain β-amyloid, and Episodic Memory in Adults with Down Syndrome," Dev Neurobiol, vol. 79, nr. 7, pp. 738-749. doi: 10.1002/dneu.22677. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7063586/, 2019.

[080] S. Ooms, S. Overeem, K. Besse, M. Rikkert, M. Verbeek, e.a., „Effect of 1 Night of Total Sleep Deprivation on Cerebrospinal Fluid β-Amyloid 42 in Healthy Middle-Aged Men: A Randomized Clinical Trial," JAMA Neurol. 2014;71(8):971–977. doi: 10.1001/jamaneurol., vol. 71, nr. 8, p. 971–977. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1173. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24887018/, 2014.

[081] A. Coppus, „Slaapstoornissen bij volwassenen en kinderen met Downsyndroom," Down+Up (tijdschrift van de Stichting Downsyndroom), nr. 139, pp. 46-49, 2022.

[082] P. Lao, M. Zimmerman, S. Hartley, J. Gutierrez, D. Keator, e.a., „Obstructive sleep apnea, cerebrovascular disease, and amyloid in older adults with Down syndrome across the Alzheimer's continuum," Sleep Adv, vol. 3, nr. 1:zpac013. doi: 10.1093/sleepadvances/zpac013. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35669316/, 2022.

[083] H. Li, S. Li, H. Yang, Y. Zhang, S. Zhang, e.a., „Association of Ultraprocessed Food Consumption With Risk of Dementia: A Prospective Cohort," Neurology, nr. 27:10.1212/WNL.0000000000200871. doi: 10.1212/WNL.0000000000200871. Epub ahead of print. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35896436/, 2022.

[084] D. Gast, G. de Wit, A. van Hoof, J. de Vries, B. van Hemert, R. Didden en E. Giltay, „Kwaliteit van voeding bij mensen met een verstandelijke beperking. Een samenvatting," Tijdschrift voor Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten, vol. 40, nr. 2, pp. 58-64. https://nvavg.nl/tavg-tijdschrift-van-de-arts-vg/, 2022.

[085] E. de Graaf en M. de Graaf, Medische aspecten van Downsyndroom. Achtergrond informatie om ouders mondiger te maken, Amersfoort: V&V Producties, 1999.

[086] Federatie Medisch Specialisten. NVK, „Richtlijnen Database. Startpagina Medische begeleiding van kinderen met downsyndroom," 2021. [Online]. Beschikbaar: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/medische_begeleiding_van_kinderen_met_downsyndroom/startpagina_-_medische_begeleiding_van_kinderen_met_downsyndroom.html. [Geopend 2023].

[087] C. Cunningham, S. Turner, C. Sloper en C. Knussen, „Is the appearance of children with Down syndrome associated with their development and social functioning?," Developmental Medicine and Child Neurology, vol. 33, pp. 285-295. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1828444/, 1991.

[088] S. Pueschel, „Phenotypic Characteristics," in S. Pueschel & J. Pueschel. Biomedical concerns in persons with Down syndrome, Baltimore/ London, Paul Brookes Publishing Co, 1992.

[089] H. van Gameren-Oosterom, P. van Dommelen, A. Oudesluys-Murphy, S. Buitendijk, S. van Buuren en J. van Wouwe, „Healthy growth in children with Down syndrome," PLoS One, vol. 7(2):e31079. doi: 10.1371/journal.pone.0031079. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22363551/, 2012.

[090] G. Annerén, K. Gustavson, V. Sara en T. Tuvemo, „Growth retardation in Down syndrome in relation to insulin-like growth factors and growth hormone," Am J Med Genet Suppl., vol. 7, pp. 59-62. doi: 10.1002/ajmg.1320370710. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1963538/, 1990.

[091] G. Anneren, T. Tuvemo en J. Gustafsson, „Growth hormone therapy in young children with Down syndrome and a clinical comparison of Down and Prader Willi syndromes," Growth Hormone IGF Research, vol. 10 suppl B, pp. 87-91. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10984260/, 2000.

[092] G. Annerén, J. Gustafsson, V. Sara en T. Tuvemo, „Normalized growth velocity in children with Down's syndrome during growth hormone therapy," J Intellect Disabil Res., vol. 37, nr. 4, pp. 381-7. doi: 10.1111/j.1365-2788.1993.tb00881.x. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8400721/, 1993.

[093] G. Annerén, T. Tuvemo, C. Carlsson-Skwirut, e.a., „Growth hormone treatment in young children with Down's syndrome: effects on growth and psychomotor development," Archives of Disease in Childhood, vol. 80, pp. 334-338. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10086938/, 1999.

[094] Å. Myrelid, S. Bergman, M. Elfvik Strömberg, B. Jonsson , F. Nyberg, e.a., „Late effects of early growth hormone treatment in Down syndrome," Acta Paediatr., vol. 99, nr. 5, pp. 763-769. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01679.x. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20105143/, 2010.

[095] M. Nordstrøm, K. Retterstøl, S. Hope en S. Kolset, „Nutritional challenges in children and adolescents with Down syndrome," Lancet Child Adolesc Health, vol. 4, nr. 6, pp. 455-464. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30400-6. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32450124/, 2020.

[096] H. van Gameren-Oosterom, P. van Dommelen, Y. Schönbeck, A. Oudesluys-Murphy, J. van Wouwe, e.a., „Prevalence of overweight in Dutch children with Down syndrome," Pediatrics, vol. 130, nr. 6, pp. e1520-6. doi: 10.1542/peds.2012-0886. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23147968/, 2012.

[097] G. de Graaf, „De grote follow-up enquête. Deel 3: Medische aspecten," Down+Up (blad van de Stichting Downsyndroom) , nr. 112, pp. 38-47, 2015. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/medische-problemen/

[098] A. Aanstoot, P. Dijkstra, H. van der Hout, L. Renting, L. Verlind en L. van Wijngaarden, „Rapport: Nutritional supplements among children with Down Syndrome," Wetenschapswinkel Wageningen, University & Research, Wageningen, 2021. Beschikbaar: https://www.wur.nl/nl/show/voedingssupplementen-bij-kinderen-met-downsyndroom.htm

[099] C. Wong, J. Dwyer en M. Holland, „Overcoming Weight Problems in Adults With Down Syndrome," Nutrition Today, vol. 49, nr. 3, pp. 109-119. doi: 10.1097/NT.0000000000000029, 2014. Beschikbaar: https://alliedhealth.ceconnection.com/files/Overcoming-WeightProblemsinAdultsWithDownSyndrome-1403008186813.pdf

[100] N. Oreskovic, C. Cottrell, A. Torres, V. Patsiogiannis, S. Santoro, e.a., „Physical activity patterns in adults with Down Syndrome," Journal of applied research in intellectual disabilities, vol. 33, nr. 6, pp. 1457-1464. doi: 10.1111/jar.12773. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32662165/, 2020.

[101] S. Haverkamp, M. Tassé, P. Navas, B. Benson, D. Allain, e.a., „Exploring the Weight and Health Status of Adults with Down Syndrome," Journal of Education and Training Studies, vol. 5, nr. 6, pp. 97-108 doi: 10.11114/jets.v5i6.2343 , 2017. Beschikbaar: https://files.eric.ed.gov/fulltext/EJ1141438.pdf

[102] C. Melville, S. Cooper, C. McGrother, C. Thorp en R. Collacott, „Obesity in adults with Down syndrome: a case-control study," J Intellect Disabil Res., vol. 49, nr. 2, pp. 125-33. doi: 10.1111/j.1365-2788.2004.00616.x. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15634321/, 2005.

[103] L. Bandini, R. Fleming, R. Scampini, J. Gleason en A. Must, „Is body mass index a useful measure of excess body fatness in adolescents and young adults with Down syndrome?," J Intellect Disabil Res., vol. 57, nr. 11, pp. 1050-7. doi: 10.1111/j.1365-2788.2012.01605.x. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22974061/, 2013.

[104] L. Ptomey, N. Oreskovic, J. Hendrix, D. Nichols en S. Agiovlasitis, „Weight management recommendations for youth with Down syndrome: Expert recommendations," Front. Pediatr., vol. 10, nr. 1064108. doi: 10.3389/fped.2022.1064108. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36819200/, 2023.

[105] C. de Winter, Cardiovascular Disease Risk Factors in Older People with Intellectual Disabilities. Proefschrift., Rotterdam: Erasmus Universiteit, 2014. Beschikbaar: https://repub.eur.nl/pub/76968/141008_Winter-Channa-Femke-de.pdf

[106] A. Coppus, H. Evenhuis, G. Verberne, F. Visser, B. Oostra, e.a., „Survival in elderly persons with Down syndrome," J Am Geriatr Soc., vol. 56, nr. 12, pp. 2311-6. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01999.x. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19093931/, 2008.

[107] B. Chicoine, „Weight Management in Adults with Down Syndrome," October 2021. [Online]. Beschikbaar: https://adscresources.advocatehealth.com/weight-management-in-adults-with-down-syndrome/. [Geopend 02 Februari 2023].

[108] S. Yahia, R. El-Farahaty, A. El-Hawary, A. El-Hussiny , H. Abdel-Maseih, e.a., „Leptin, insulin and thyroid hormones in a cohort of Egyptian obese Down syndrome children: a comparative study," BMC Endocr Disord., pp. 12:22. doi: 10.1186/1472-6823-12-22. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23067442/, 2012.

[109] S. Magge, K. O'Neill, J. Shults, V. Stallings en N. Stettler, „Leptin levels among prepubertal children with Down syndrome compared with their siblings," J Pediatr., vol. 152, nr. 3, pp. 321-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.08.008. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18280834/, 2008.

[110] S. Sridevi, N. Adalarasan, R. Babu, B. Sathyamurthi, A. Seeralar, e.a., „Serum Leptin Levels in Down's Syndrome Versus Normal Children," Int J Sci Stud., vol. 4, nr. 2, pp. 175-178 doi: 10.17354/ijss/2016/279, 2016. Beschikbaar: https://www.ijss-sn.com/uploads/2/0/1/5/20153321/ijss_may_oa39.pdf

[111] N. Tenneti, D. Dayal, S. Sharda, Panigrahi, M. Didi, e.a., „Concentrations of leptin, adiponectin and other metabolic parameters in non-obese children with Down syndrome," Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, vol. 30, nr. 8, pp. 831-837. doi: 10.1515/jar.12773, 2017. Beschikbaar: https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2016-0422/html

[112] M. Dierssen, M. Fructuoso, M. Martínez de Lagrán, M. Perluigi en E. Barone, „Down Syndrome Is a Metabolic Disease: Altered Insulin Signaling Mediates Peripheral and Brain Dysfunctions," Front Neurosci., vol. 14: 670. doi: 10.3389/fnins.2020.00670. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32733190/, 2020.

[113] K. Ricken en W. Iwena, „Ghrelin en het onstaan van diabetes mellitus type 2," in ENDOCRINOLOGIEBOEK 2017, 2017. Beschikbaar: https://www.rug.nl/research/pathology/medbiol/pdf/endocrinologieboek.pdf

[114] P. Delhanty, S. Neggers en A. van der Lely, „Mechanisms in endocrinology: Ghrelin: the differences between acyl- and des-acyl ghrelin," Eur J Endocrinol, vol. 167, nr. 5, pp. 601-8. doi: 10.1530/EJE-12-0456. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22898499, 2012.

[115] R. Barazzoni, M. Zanetti, C. Ferreira, P. Vinci, A. Pirulli, e.a., „Relationships between desacylated and acylated ghrelin and insulin sensitivity in the metabolic syndrome," J Clin Endocrinol Metab., vol. 92, nr. 10, pp. 3935-40. doi: 10.1210/jc.2006-2527. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17652221/, 2007.

[116] A. Rodríguez, J. Gómez-Ambrosi, V. Catalán, M. Gil, S. Becerril, e.a., „Acylated and desacyl ghrelin stimulate lipid accumulation in human visceral adipocytes," Int J Obes (Lond), vol. 33, nr. 5, pp. 541-52. doi: 10.1038/ijo.2009.40, 2009.

[117] E. Wernio, A. Kłosowska, A. Kuchta, A. Ćwiklińska, K. Sałaga-Zaleska, e.a., „Analysis of Dietary Habits and Nutritional Status of Children with Down Syndrome in the Context of Lipid and Oxidative Stress Parameters," Nutrients, vol. 14, nr. 12: 2390. doi: 10.3390/nu14122390. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35745122/, 2022.

[118] G. Roccatello, G. Cocchi, R. Dimastromatteo, A. Cavallo, G. Biserni, e.a., „Eating and Lifestyle Habits in Youth With Down Syndrome Attending a Care Program: An Exploratory Lesson for Future Improvements," Front Nutr., nr. 8:641112. doi: 10.3389/fnut.2021.641112. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34568399/, 2021.

[119] A. Chaudhary , „Relationship between dietary intake and prevalence of obesity in children with down's syndrome," Adv Obes Weight Manag Control, vol. 9, nr. 2, p. 40–42. doi: 10.15406/aowmc.2019.09.00271, 2019. Beschikbaar: https://medcraveonline.com/AOWMC/relationship-between-dietary-intake-and-prevalence-of-obesity-in-children-with-downrsquos-syndrome.html

[120] M. Magenis, A. Machado, A. Bongiolo, M. Silva, K. Castro, e.a., „Dietary practices of children and adolescents with Down syndrome," J Intellect Disabil., vol. 22, nr. 2, pp. 125-134. doi: 10.1177/1744629516686571. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28078918/, 2018.

[121] M. Grammatikopoulou, A. Manai, M. Tsigga , A. Tsiligiroglou-Fachantidou, A. Galli-Tsinopoulou, e.a., „Nutrient intake and anthropometry in children and adolescents with Down syndrome – a preliminary study," Dev Neurorehabil., vol. 11, nr. 4, pp. 260-267. doi: 10.1080/17518420802525526. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19031198/, 2008.

[122] A. Luke, M. Sutton, D. Schoeller en N. Roizen, „Nutrient intake and obesity in prepubescent children with Down syndrome," J Am Diet Assoc., vol. 96, nr. 12, pp. 1262-7. doi: 10.1016/S0002-8223(96)00330-6. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8948387/, 1996.

[123] T. Sharav en T. Bowman, „Dietary practices, physical activity, and body-mass index in a selected population of Down syndrome children and their siblings," Clin Pediatr (Phila), vol. 31, nr. 6, pp. 341-4. doi: 10.1177/000992289203100605. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1385771/, 1992.

[124] E. Hopman, C. Csizmadia, W. Bastiani, Q. Engels, E. de Graaf, e.a., „Eating habits of young children with Down syndrome in The Netherlands: adequate nutrient intakes but delayed introduction of solid food," J Am Diet Assoc., vol. 98, nr. 7, pp. 790-4. doi: 10.1016/s0002-8223(98)00178-3. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9664921/, 1998.

[125] A. Luke, N. Roizen, M. Sutton en D. Schoeller, „Energy expenditure in children with Down syndrome: correcting metabolic rate for movement," The Journal of pediatrics, vol. 125, nr. 5, pp. 829-838. doi: 10.1016/s0022-3476(94)70087-7. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7965444/, 1994.

[126] M. Polfuss, K. Sawin, P. Papanek, L. Bandini, B. Forseth, e.a., „Total energy expenditure and body composition of children with developmental disabilities," Disability and health journal, vol. 11, nr. 3, pp. 442-446. doi: 10.1016/j.dhjo.2017.12.009. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29329773/, 2018.

[127] R. DeLuccia, Growth and adiposity of children with Down syndrome: effect of total energy expenditure. Thesis submitted to the Faculty of the University of Delaware in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science in Human Nutrition, Delaware: University of Delaware, 2017. Beschikbaar: https://udspace.udel.edu/items/1aafb517-cdcd-4baf-a44b-b276d5dc8580

[128] J. Bauer, U. Teufel, C. Doege, G. Hans-Juergen, B. Beedgen, e.a., „Energy expenditure in neonates with Down syndrome," J Pediatr., vol. 143, nr. 2, pp. 264-6. doi: 10.1067/S0022-3476(03)00327-5. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12970644/, 2003.

[129] D. Hill, E. Parks, B. Zemel, J. Shults, V. Stallings, e.a., „Resting energy expenditure and adiposity accretion among children with Down syndrome: a 3-year prospective study," European journal of clinical nutrition, vol. 67, nr. 10, pp. 1087-1091. doi: 10.1038/ejcn.2013.137. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23900244/, 2013.

[130] B. Fernhall, A. Figueroa, S. Collier, S. Goulopoulou, I. Giannopoulou, e.a., „Resting metabolic rate is not reduced in obese adults with Down syndrome," Ment Retard., vol. 43, nr. 6, pp. 391-400. doi: 10.1352/0047-6765(2005)43[391:RMRIN-R]2.0.CO;2. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16266207/, 2005.

[131] M. Gilliat-Wimberly, M. Manore, K. Woolf, P. Swan en S. Carroll, „Gilliat-Wimberly M, Manore MM, Woolf K, Swan PD, Carroll SS. Effects of habitual physical activity on the resting metabolic rates and body compositions of women aged 35 to 50 years," J Am Diet Assoc. 2001 Oct;101(10):, vol. 101, nr. 10, pp. 1181-8. doi: 10.1016/S0002-8223(01)00289-9. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11678489/, 2001.

[132] G. Messina, C. Vicidomini, A. Viggiano, D. Tafuri, V. Cozza, e.a., „Enhanced parasympathetic activity of sportive women is paradoxically associated to enhanced resting energy expenditure," Autonomic Neuroscience, vol. 169, nr. 2, pp. 102-106. doi: 10.1016/j.autneu.2012.05.003. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22682704/ , 2012.

[133] J. Speakman en C. Selman, „Physical activity and resting metabolic rate," Proceedings of the Nutrition Society, vol. 62, nr. 3, pp. 621-634. doi: 10.1079/PNS2003282. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14692598/, 2003.

[134] E. Pitchford, C. Adkins, R. Hasson, J. Hornyak en D. Ulrich, „Association between Physical Activity and Adiposity in Adolescents with Down Syndrome," Med Sci Sports Exerc, vol. 50, nr. 4, pp. 667-674. doi: 10.1249/MSS.0000000000001502. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29210918/, 2018.

[135] M. Nordstrøm, B. Hansen, B. Paus en S. Kolset, „Accelerometer-determined physical activity and walking capacity in persons with Down syndrome, Williams syndrome and Prader-Willi syndrome," Res Dev Disabil, vol. 34, nr. 12, pp. 4395-403. doi: 10.1016/j.ridd.2013.09.021. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24139709/, 2013.

[136] B. Ballenger, E. Schultz, M. Dale, B. Fernhall, R. Motl, e.a., „Health Outcomes of Physical Activity Interventions in Adults With Down Syndrome: A Systematic Review," Adapt Phys Activ Q, nr. 1, pp. 1-25. doi: 10.1123/apaq.2022-0102. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36724790/, 2023.

[137] V. Fleming, B. Piro-Gambetti, B. Handen, B. Christian en A. Cohen, „Physical Activity and Physical and Mental Health in Middle-Aged Adults with Down Syndrome," J Policy Pract Intellect Disabil, vol. 19, nr. 4, pp. 408-418. doi: 10.1111/jppi.12434. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36570324/, 2022.

[138] A. Matute-Llorente, A. González-Agüero, A. Gómez-Cabello, G. Vicente-Rodríguez en J. Casajús, „Decreased levels of physical activity in adolescents with down syndrome are related with low bone mineral density: a cross-sectional study," BMC Endocr Disord, vol. 13, nr. 22. doi: 10.1186/1472-6823-13-22. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23826810/, 2013.

[139] K. Pitetti, T. Baynard en S. Agiovlasitis, „Children and adolescents with Down syndrome, physical fitness and physical activity," Journal of Sport and Health Science, vol. 2, nr. 1, pp. 47-57, https://doi.org/10.1016/j.jshs.2012.10.004, 2013.

[140] B. Fox, G. Moffett, C. Kinnison, G. Brooks en L. Case, „Physical Activity Levels of Children With Down Syndrome," Pediatr Phys Ther, vol. 31, nr. 1, pp. 33-41. doi: 10.1097/PEP.0000000000000556. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30507856/, 2019.

[141] K. Diaz, „Physical Activity and Sedentary Behavior Among U.S. Children With and Without Down Syndrome: The National Survey of Children's Health," Am J Intellect Dev Disabil, vol. 125, nr. 3, pp. 230-242. doi: 10.1352/1944-7558-125.3.230. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32357102/, 2020.

[142] M. Whitt-Glover, K. O'Neill en N. Stettler, „Physical activity patterns in children with and without Down syndrome," Pediatr Rehabil, vol. 9, nr. 2, pp. 158-64. doi: 10.1080/13638490500353202. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16449075/, 2006.

[143] N. Shields, K. Dodd en C. Abblitt, „Do children with Down syndrome perform sufficient physical activity to maintain good health? A pilot study," Adapt Phys Activ Q, vol. 26, nr. 4, pp. 307-20. doi: 10.1123/apaq.26.4.307. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19893069/, 2009.

[144] A. Matute-Llorente, A. González-Agüero, A. Gómez-Cabell, G. Vicente-Rodríguez en J. Casajús, „Physical activity and cardio-respiratory fitness in adolescents with Down syndrome," Nutr Hosp, vol. 28, nr. 4, pp. 1151-5. doi: 10.3305/nh.2013.28.4.6509. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23889635/, 2013.

[145] R. Izquierdo-Gomez, D. Martínez-Gómez, A. Acha, O. Veiga, A. Villagra, e.a., „Objective assessment of sedentary time and physical activity throughout the week in adolescents with Down syndrome. The UP&DOWN study," Res Dev Disabil, vol. 35, nr. 2, pp. 482-9. doi: 10.1016/j.ridd.2013.11.026. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24374601/, 2014.

[146] P. Esposito, M. MacDonald, J. Hornyak en D. Ulrich, „Physical activity patterns of youth with Down syndrome," Intellectual and Developmental Disabilities, vol. 50, nr. 2, pp. 109–119. doi: 10.1352/1934-9556-50.2.109. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22642965/, 2012.

[147] A. Phillips en A. Holland, „Assessment of objectively measured physical activity levels in individuals with intellectual disabilities with and without Down's syndrome," PLoS One, vol. 6, nr. 12, p. 6–12. doi: 10.1371/journal.pone.0028618. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22205957/, 2011.

[148] E. Yamanaka, T. Inayama, K. Okazaki, T. Nakada, M. Kojima, e.a., „The Amount of Light to Vigorous Physical Activity (Met's-Hours/Day) in Children with and without Down Syndrome Attending Elementary School in Japan," Int J Environ Res Public Health, vol. 20, nr. 2, p. 1293. doi: 10.3390/ijerph20021293. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36674048/, 2023.

[149] N. Shields, S. Plant, C. Warren, D. Wollersheim en C. Peiris, „Do adults with Down syndrome do the same amount of physical activity as adults without disability? A proof of principle study," J Appl Res Intellect Disabil, vol. 31, nr. 3, pp. 459-465. doi: 10.1111/jar.12416. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28960662/, 2018.

[150] T. Hilgenkamp, „Waarom sporten soms moeilijker is dan het lijkt. Autonome dysregulatie tijdens inspanning bij mensen met Down-syndroom," Down+Up (blad van de Stichting Downsyndroom), nr. 122, pp. 42-45, 2018. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/sport/

[151] G. Melo, I. Neto, E. da Fonseca, W. Stone en D. Nascimento, „Resistance training and Down Syndrome: A narrative review on considerations for exercise prescription and safety," Front Physiol, nr. 13, p. 948439. doi: 10.3389/fphys.2022.948439. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36237528/, 2022.

[152] G. Mendonca, F. Pereira en B. Fernhall, „Reduced exercise capacity in persons with Down syndrome: cause, effect, and management," Ther Clin Risk Manag, vol. 8, nr. 6, pp. 601-10. doi: 10.2147/TCRM.S10235. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21206759/, 2010.

[153] M. Barr en N. Shields, „Identifying the barriers and facilitators to participation in physical activity for children with Down syndrome," J Intellect Disabil Res, vol. 55, nr. 11, pp. 1020-33. doi: 10.1111/j.1365-2788.2011.01425.x. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21554468/, 2011.

[154] J. Mahy, N. Shields, N. Taylor en K. Dodd, „Identifying facilitators and barriers to physical activity for adults with Down syndrome," J Intellect Disabil Res, vol. 54, nr. 9, pp. 795-805. doi: 10.1111/j.1365-2788.2010.01308.x. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20712696/, 2010.

[155] N. Shields, P. Lim, D. Wollersheim, N. Nikolopoulos, J. Barrett, e.a., „Do foot posture, deformity, and footwear fit influence physical activity levels in children with Down syndrome? A prospective cohort study," Journal of Intellectual & Developmental Disability, vol. 42, nr. 4, pp. 332-338, 2017. Beschikbaar: https://eric.ed.gov/?q=shoes&ff1=souJournal+of+Intellectual+%26+Developmental+Disability&id=EJ1187883

[156] T. Hilgenkamp, S. Wee, E. Schroeder, T. Baynard en B. Fernhall, „Peripheral blood flow regulation in response to sympathetic stimulation in individuals with Down syndrome," Artery Res, nr. 24, pp. 16-21. doi: 10.1016/j.artres.2018.10.001. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31105801/, 2018.

[157] G. Mendonca, F. Pereira en B. Fernhall, „Heart rate recovery and variability following combined aerobic and resistance exercise training in adults with and without Down syndrome," Res Dev Disabil, vol. 34, nr. 1, pp. 353-61. doi: 10.1016/j.ridd.2012.08.023. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23006505/, 2013.

[158] F. Giagkoudaki, E. Dimitros, E. Kouidi en A. Deligiannis, „Effects of exercise training on heart-rate-variability indices in individuals with Down Syndrome," J Sport Rehabil, vol. 19, nr. 2, pp. 173-83. doi: 10.1123/jsr.19.2.173. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20543218/, 2010.

[159] M. Alesi en A. Pepi, „Physical Activity Engagement in Young People with Down Syndrome: Investigating Parental Beliefs," J Appl Res Intellect Disabil, vol. 30, nr. 1, pp. 71-83. doi: 10.1111/jar.12220. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26434558/, 2017.

[160] B. Chicoine, „Hunger and Satiety in People with Down Syndrome," October 2019. [Online]. Beschikbaar: https://adscresources.advocatehealth.com/hunger-and-satiety-in-people-with-down-syndrome/. [Geopend 1 March 2023].

[161] K. Menear, „Parents' perceptions of health and physical activity needs of children with Down syndrome," Down's Syndrome Research and Practice, vol. 12, nr. 1, p. 60–68. doi: 10.3104/reports.1996. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17692190/, 2007.

[162] S. Downs, L. Boddy, Z. Knowles, S. Fairclough en G. Stratton, „Exploring opportunities available and perceived barriers to physical activity engagement in children and young people with Down syndrome," European Journal of Special Nees Education, vol. 28, nr. 3, pp. 270-287. doi: 10.1080/08856257.2013.768453, 2013.

[163] A. Love en S. Agiovlasitis, „How Do Adults With Down Syndrome Perceive Physical Activity?," Adapt Phys Activ Q, vol. 33, nr. 3, pp. 253-70. doi: 10.1123/APAQ.2015-0042. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27623609/, 2016.

[164] A. Sollerhed en G. Hedov, „Active Parents-Active Children-A Study among Families with Children and Adolescents with Down Syndrome," Int J Environ Res Public Health, vol. 18, nr. 2, p. 660. doi: 10.3390/ijerph18020660. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33466714/, 2021.

[165] N. Oreskovic, S. Agiovlasitis, V. Patsiogiannis, S. Santoro, D. Nichols, e.a., „Brief report: Caregiver perceived physical activity preferences of adults with Down syndrome," J Appl Res Intellect Disabil., vol. 35, nr. 3, pp. 910-915. doi: 10.1111/jar.12979. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35106891/, 2022.

[166] A. van Trotsenburg, Early development and the thyroid hormone state in Down syndrome. Thesis, Amsterdam: University of Amsterdam, 2006. Beschikbaar: https://dare.uva.nl/search?identifier=75f9f670-6482-4cd9-bc70-e5c7ce22c766

[167] G. de Graaf, R. Borstlap en E. de Graaf, „De grote SDS-enquête. Deel 3: Medische aspecten bij Downsyndroom," Down+Up (blad van de Stichting Downsyndroom), nr. 92, pp. 40-52, 2010. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/medische-problemen/

[168] J. Marchal, H. Maurice-Stam, N. Ikelaar, F. Klouwer en K. Verhorstert, „Effects of early thyroxine treatment on development and growth at age 10.7 years: follow-up of a randomized placebo-controlled trial in children with Down's syndrome," J Clin Endocrinol Metab., vol. 99, nr. 12, pp. E2722-9. doi: 10.1210/jc.2014-2849. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25243574/, 2014.

[169] A. van Trotsenburg, T. Vulsma, S. Rugers van Rozenburg-Marres, e.a., „The effect of thyroxine treatment started in the neonatal period on development and growth of two-year-old Down syndrome children: A randomized clinical trial," J Clin Endocrinol Metab., vol. 90, nr. 6, pp. 3304-3311. doi: 10.1210/jc.2005-0130. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15755847/, 2005.

[170] M. Weijerman, A. van Furth, M. van der Mooren, M. van Weissenbruch, L. Rammeloo, e.a., „Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the neonate with Down syndrome. Eur J Pediatr. 2010 Oct;169(10):1195-9. doi: 10.1007/s00431-," Eur J Pediatr, vol. 169, nr. 10, pp. 1195-9. doi: 10.1007/s00431-010-1200-0. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20411274/, 2020.

[171] N. Blom, „Het hart bij Downsyndroom," Down+Up (blad van de Stichting Downsyndroom, nr. 129, pp. 44-48, 2020. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/hartproblemen/

[172] D. Appelo, „De kwaliteit van leven na chirurgische behandeling aan een aangeboren hartafwijking bij Downsyndroom," in R. Borstlap (red). Impuls. Ontwikkelingen rond aangeboren hartafwijkingen bij mensen met Downsyndroom. Down+Up special, bijlage bij Down+Up 78, Meppel, Stichting Downsyndroom, 2007. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/hartproblemen/

[173] R. Berger en M. Roofthooft, „Downsyndroom en pulmonale hypertensie," in R. Borstlap (red). Impuls. Ontwikkelingen rond aangeboren hartafwijkingen bij mensen met Downsyndroom. Down+Up special, bijlage bij Down+Up 78, Meppel, Stichting Downsyndroom, 2007. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/hartproblemen/

[174] D. Robbers-Visser, „Hartproblemen bij volwassenen met Downsyndroom," Down+Up (blad van de Stichting Downsyndroom, nr. 129, pp. 49-51, 2020. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/hartproblemen/

[175] J. Vis, R. de Bruin-Bon, B. Bouma, S. Huisman, L. Imschoot, e.a., „Congenital heart defects are under-recognised in adult patients with Down's syndrome," Heart, vol. 96, nr. 18, pp. 1480-4. doi: 10.1136/hrt.2010.197509. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20643661/, 2010.

[176] C. de Winter, L. Bastiaanse, T. Hilgenkamp, H. Evenhuis en M. Echteld, „Cardiovascular risk factors (diabetes, hypertension, hypercholesterolemia and metabolic syndrome) in older people with intellectual disability: results of the HA-ID study," Res Dev Disabil, vol. 33, nr. 6, pp. 1722-31. doi: 10.1016/j.ridd.2012.04.010. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22699246/, 2012.

[177] A. van Dissel, „Pulmonale hypertensie en het syndroom van Eisenmenger," Down+Up (blad van de Stichting Downsyndroom, nr. 129, p. 50, 2020. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/hartproblemen/

[178] M. Duffels, J. Vis en B. Mulder, „Epidemiologie van aangeboren hartafwijkingen," in R. Borstlap (red). Impuls. Ontwikkelingen rond aangeboren hartafwijkingen bij mensen met Downsyndroom. Down+Up special, bijlage bij Down+Up 78., Meppel, Stichting Downsyndroom, 2007. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/hartproblemen/

[179] D. Bush, C. Galambos, D. Ivy, S. Abman, K. Wolter-Warmerdam, e.a., „Clinical Characteristics and Risk Factors for Developing Pulmonary Hypertension in Children with Down Syndrome," J Pediatr, nr. Nov, pp. 202:212-219.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.06.031. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30025669/, 2018.

[180] G. de Graaf, „Slaap-apneu, een onderschat probleem. Aandoening goed behandelbaar bij mensen met Downsyndroom (interview met somnoloog Martijn Nuis),” Down+Up (blad van de Stichting Downsyndroom), nr. 120, pp. 16-19, 2017. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/slaapapneu/

[181] G. de Graaf, „Slaap-apneu, een onderschat probleem.Veel invloed op dagelijks functioneren (interview met AVG-arts en somnoloog Annelies Smits),” Down+Up (blad van de Stichting Downsyndroom), nr. 139, pp. 44-45, 2022.

[182] R. Santos, L. Costa, R. Linhares, M. Pradella-Hallinan, F. Coelho, e.a., „Sleep disorders in Down syndrome: a systematic review,” Arq Neuropsiquiatr, vol. 80, nr. 4, pp. 424-443. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2021-0242. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35293557/, 2022.

[183] M. Alma, R. Nijenhuis-Huls, Z. de Jong, A. Ulgiati, A. de Vries en A. Dekker, „Detecting sleep apnea in adults with Down syndrome using WatchPAT: A feasibility study,” Research in Developmental Disabilities, nr. 129, p. [104302]. doi: 10.1016/j.ridd.2022.104302. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35853354/, 2022.

[184] S. Shott, R. Amin, B. Chini, C. Heubi, S. Hotze, e.a., „Obstructive sleep apnea: Should all children with Down syndrome be tested?,” Arch Otolaryngol Head Neck Surg, vol. 132, nr. 4, pp. 432-6. doi: 10.1001/archotol.132.4.432. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16618913/, 2006.

[185] S. Gimenez, L. Videla, S. Romero, B. Benejam, S. Clos, e.a., „Prevalence of Sleep Disorders in Adults With Down Syndrome: A Comparative Study of Self-Reported, Actigraphic, and Polysomnographic Findings,” J Clin Sleep Med, vol. 14, nr. 10, pp. 1725-33. doi: 10.5664/jcsm.7382. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30353801/, 2018.

[186] J. Summer en A. Singh, „Apnea-Hypopnea Index (AHI),” 7 Juni 2023. [Online]. Beschikbaar: https://www.sleepfoundation.org/sleep-apnea/ahi#understanding-the-apnea-hypopnea-index-for-adults-and-children-3. [Geopend 22 Juni 2023].

[187] C. Marcus, L. Brooks, K. Draper, D. Gozal, A. Halbower, e.a., „Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome," Pediatrics, vol. 130, nr. 3, pp. e714-55. doi: 10.1542/peds.2012-1672. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22926176/, 2012.

[188] P. Peppard, T. Young, J. Barnet, M. Palta, E. Hagen, e.a., „Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults," Am J Epidemiol, vol. 177, nr. 9, pp. 1006-14. doi: 10.1093/aje/kws342. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23589584/, 2013.

[189] S. Ridore, S. Debbarma, R. Nazir, D. Bennett en K. Sedky, „Obstructive Sleep Apnea in Individuals with Down Syndrome: A Meta-Analytic Literature Review," Journal of Sleep and Sleep Disorder Research, vol. 1, nr. 2, pp. 1-15. https://doi.org/10.14302/issn.2574-4518.jsdr-17-1754, 2017.

[190] A. Halbower, M. Degaonkar, P. Barker, C. Earley, C. Marcus, e.a., „Childhood obstructive sleep apnea associates with neuropsychological deficits and neuronal brain injury," PLoS Med, vol. 3, nr. 8, p. e301. doi: 10.1371/journal.pmed.0030301. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16933960/, 2006.

[191] J. Breslin, G. Spanò, R. Bootzin, P. Anand, L. Nadel, e.a., „Obstructive sleep apnea syndrome and cognition in Down syndrome," Dev Med Child Neurol. 2014 Jul;56(7):, vol. 56, nr. 7, pp. 657-64. doi: 10.1111/dmcn.12376. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24471822/, 2014.

[192] A. Esbensen, E. Hoffman, D. Beebe, K. Byars en J. Epstein, „Links between sleep and daytime behaviour problems in children with Down syndrome," J Intellect Disabil Res, vol. 62, nr. 2, pp. 115-125. doi: 10.1111/jir.12463. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29282827/, 2018.

[193] A. Joyce en D. Dimitriou, „Sleep-disordered breathing and cognitive functioning in preschool children with and without Down syndrome," J Intellect Disabil Res, vol. 61, nr. 8, pp. 778-791. doi: 10.1111/jir.12387. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28612424/, 2017.

[194] L. Dumortier en V. Bricout, „Obstructive sleep apnea syndrome in adults with down syndrome: Causes and consequences. Is it a “chicken and egg” question?,” Neurosci Biobehav Rev, nr. 108, pp. 124-138. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.10.018. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31706958/, 2020.

[195] Federatie Medich Specialisten. NVKNO, „Startpagina - OSAS bij kinderen,” 1 mei 2013. [Online]. Beschikbaar: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/osas_bij_kinderen/osas_bij_kinderen_-_korte_beschrijving.html. [Geopend 23 juni 2023].

[196] P. Nerfeldt en A. Sundelin, „Obstructive sleep apnea in children with down syndrome - Prevalence and evaluation of surgical treatment,” Int J Pediatr Otorhinolaryngol, nr. 133, p. 109968. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.109968. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32126418/, 2020.

[197] J. Merrell en S. Shott, „OSAS in Down syndrome: T&A versus T&A plus lateral pharyngoplasty,” Int J Pediatr Otorhinolaryngol, vol. 71, nr. 8, pp. 1197-203. doi: 10.1016/j.ijporl.2007.04.009. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17532478/, 2007.

[198] E. Propst, R. Amin, N. Talwar, M. Zaman, A. Zweerink, e.a., „Midline posterior glossectomy and lingual tonsillectomy in obese and nonobese children with down syndrome: Biomarkers for success,” Laryngoscope, vol. 127, nr. 3, pp. 757-763. doi: 10.1002/lary.26104. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27345007/, 2017.

[199] C. Wootten en S. Shott, „Evolving Therapies to Treat Retroglossal and Base-of-Tongue Obstruction in Pediatric Obstructive Sleep Apnea,” Arch Otolaryngol Head Neck Surg, vol. 136, nr. 10, p. 983–987. doi: 10.1001/archoto.2010.178. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20956744/, 2010.

[200] C. Cockerill, C. Frisch, S. Rein en L. Orvidas, „Supraglottoplasty outcomes in children with Down syndrome,” Int J Pediatr Otorhinolaryngol, nr. 87, pp. 87-90. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.05.022. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27368449/, 2016.

[201] S. Sawyer, J. Stoner en G. Digoy, „Sleep Apnea in Children with Down Syndrome and Laryngomalacia: Objective Outcomes after Supraglottoplasty,” Otolaryngology–Head and Neck Surgery, nr. 149, p. 251. https://doi.org/10.1177/0194599813496044a331, 2013.

[202] S. Zaghi, J. Holty, V. Certal, J. Abdullatif, C. Guilleminault, e.a., „Maxillomandibular Advancement for Treatment of Obstructive Sleep Apnea: A Meta-analysis," JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, vol. 142, nr. 1, p. 58–66. doi: 10.1001/jamaoto.2015.2678. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26606321/, 2016.

[203] F. Hernández-Alfaro, P. Montes-Fernández-Micheltorena, G. Molins-Ballabriga, M. Giralt-Hernando, A. Mayoral-Trias, e.a., „Airway Volume Changes after Orthognathic Surgery in Patients with Down Syndrome: A Diagnostic-Therapeutic Algorithm," J Otolaryng Head Neck Surg, vol. 7, nr. 54 doi: 10.24966/OHNS-010X/100054, 2021. Beschikbaar: https://www.heraldopenaccess.us/openaccess/airway-volume-changes-after-orthognathic-surgery-in-patients-with-down-syndrome-a-diagnostic-therapeutic-algorithm

[204] P. Pirelli, M. Saponara en C. Guilleminault, „Rapid maxillary expansion (RME) for pediatric obstructive sleep apnea: a 12-year follow-up," Sleep Med, vol. 16, nr. 8, pp. 933-5. doi: 10.1016/j.sleep.2015.04.012. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26141004/, 2015.

[205] M. Park, Y. Kim en Y. Chung, „Obstructive Sleep Apnea in a 2-Year-Old Down Syndrome Child: Successful Management With Adenotonsillectomy Followed by Rapid Maxillary Expansion Treatment," Sleep Med Res, vol. 13, nr. 2, pp. 108-111. https://doi.org/10.17241/smr.2022.01319, 2022.

[206] A. Kim, H. Cho, E. Choi en Y. Choi, „Improvement in obstructive sleep apnea in a child with Down syndrome with rapid palatal expansion," J Clin Sleep Med, vol. 18, nr. 7, pp. 1885-1888. doi: 10.5664/jcsm.9968. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35332867/, 2022.

[207] C. de Moura, F. Vales, D. Andrade, L. Cunha, H. Barros, e.a., „Rapid maxillary expansion and nasal patency in children with Down syndrome," Rhinology, vol. 43, nr. 2, pp. 138-42. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16008071/, 2005.

[208] C. de Moura, F. Vales, D. Andrade, L. Cunha, M. Tavares, e.a., „Down syndrome: otolaryngological effects of rapid maxillary expansion," J Laryngol Otol, vol. 122, nr. 12, pp. 1318-24. doi: 10.1017/S002221510800279X. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18577269/, 2008.

[209] W. Yu, K. Sarber, J. Howard, G. Huang, M. Hossain, e.a., „Children with Down syndrome and mild OSA: treatment with medication versus observation," J Clin Sleep Med, vol. 16, nr. 6, pp. 899-906. doi: 10.5664/jcsm.8358. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043964/, 2020.

[210] J. Howard, K. Sarber, W. Yu, D. Smith, R. Tikhtman, e.a., „Outcomes in children with down syndrome and mild obstructive sleep apnea treated non-surgically," Laryngoscope, vol. 130, nr. 7, pp. 1828-1835. doi: 10.1002/lary.28325. Epub 2019 Oct 11. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31603543/, 2020.

[211] T. Lackey, K. Tholen, K. Pickett en N. Friedman, „Residual OSA in Down syndrome: does body position matter?," J Clin Sleep Med, vol. 19, nr. 1, pp. 171-177. doi: 10.5664/jcsm.10288. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36081330/, 2023.

[212] S. Giménez, A. Farre, F. Morente, L. Videla, M. Gutiérrez, e.a., „Feasibility and Long-Term Compliance to Continuous Positive Airway Pressure Treatment in Adults With Down Syndrome, a Genetic Form of Alzheimer's Disease," Front Neurosci, nr. 16, p. 838412 doi: 10.3389/fnins.2022.838412. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35431793/, 2022.

[213] Apneu Vereniging, „MRA," 2023. [Online]. Beschikbaar: https://apneuvereniging.nl/ik-heb-apneu/uitgebreide-informatie-over-de-mra/?cn-reloaded=1. [Geopend 23 juni 2023].

[214] Kenniscentrum Slaapaandoeningen, „Mandibulair Repositie Apparaat (MRA). Beugel tegen snurken en Slaapapneu," [Online]. Beschikbaar: https://slaapcentrum.slingeland.nl/mandibulair-repositie-apparaat-mra.

[215] G. de Graaf, „Tandheelkunde bij Downsyndroom (interview met tandartsen gehandicaptenzorg Marjolein van Loon en Sonja Kalf)," Down+Up (blad van de Stichting Downsyndroom), nr. 142, pp. 42-43, 2023.

[216] B. Demko, „Oral appliance treatment in a patient with down syndrome," Journal of Dental Sleep Medicine, vol. 1, nr. 1, p. 25–26, 2014. Beschikbaar: https://aadsm.org/docs/JDSM.1.1.25.pdf

[217] Federatie Medisch Specialisten. NVALT / NVKNO, „Richtlijnendatabase. Obstructief slaapapneu (OSA) bij volwassenen," 1 juni 2018. [Online]. Beschikbaar: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/osa_bij_volwassenen/startpagina_-_obstructief_slaapapneu_osa.html. [Geopend 23 juni 2023].

[218] P. Liu, W. Kong, C. Fang, K. Zhu, X. Dai, e.a., „Hypoglossal nerve stimulation in adolescents with down syndrome and obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis," Front Neurol, nr. 13, p. 1037926. doi: 10.3389/fneur.2022.1037926. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36388229/, 2022.

[219] P. Yu, M. Stenerson, S. Ishman, S. Shott, N. Raol, e.a., „Evaluation of Upper Airway Stimulation for Adolescents With Down Syndrome and Obstructive Sleep Apnea," JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2022;148(6):, vol. 148, nr. 6, pp. 522-528. doi: 10.1001/jamaoto.2022.0455. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35446411/, 2022.

[220] J. Grieco, C. Hartnick, B. Skotko, P. Yu en M. Pulsifer, „Preliminary Neurocognitive Results Post Hypoglossal Nerve Stimulation in Patients With Down Syndrome," Laryngoscope, vol. 131, nr. 12, pp. 2830-2833. doi: 10.1002/lary.29808. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34363400/, 2021.

[221] G. Bethell, A. Long, M. Knight, N. Hall en BAPS-CASS, „The impact of trisomy 21 on epidemiology, management, and outcomes of congenital duodenal obstruction: a population-based study," Pediatr Surg Int, vol. 36, nr. 4, pp. 477-483. doi: 10.1007/s00383-020-04628-w. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32114651/, 2020.

[222] C. Tiwari, N. Borkar, S. Singh, S. Mane en C. Sinha, „Delayed presentation of duodenal atresia," Afr J Paediatr Surg , vol. 20, nr. 2, pp. 97-101. doi: 10.4103/ajps.ajps_66_21. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36960502/, 2023.

[223] E. Altamimi, M. Karrar, E. Mukhtar, O. Musadag, D. Bani-Eisa, e.a., „Late diagnosis of duodenal obstruction associated with down syndrome: Similar presentation of different pathologies," Journal of Pediatric Surgery Case Reports, nr. 63, p. 101666. https://doi.org/10.1016/j.epsc.2020.101666, 2020.

[224] E. Brooymans, „Kinderarts: 'Je hebt gewoon een spugertje, leer er mee leven' Renske's darmprobleem werd pas na 2 jaar ontdekt," Down+Up (blad van de Stichting Downsyndroom), nr. 89, pp. 12-13, 2010. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/darmproblemen/

[225] M. de Groot-van der Mooren, B. Scheerman, L. Rammeloo, H. van Wieringen, A. van Wermeskerken, e.a., „Neonatal mortality and morbidity in Down syndrome in the time of prenatal aneuploidy testing: a retrospective cohort study," Eur J Pediatr, vol. 182, nr. 1, pp. 319-328. doi: 10.1007/s00431-022-04686-3. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36350406/, 2023.

[226] J. Morris, E. Garne, D. Wellesley, M. Addor, L. Arriola, e.a., „Major congenital anomalies in babies born with Down syndrome: a EUROCAT population-based registry study," Am J Med Genet A, vol. 164A, nr. 12, pp. 2979-86. doi: 10.1002/ajmg.a.36780. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25257471/, 2014.

[227] S. Freeman, C. Torfs, P. Romitti, M. Royle, C. Druschel, e.a., „Congenital gastrointestinal defects in Down syndrome: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects," Clin Genet, vol. 75, nr. 2, pp. 180-4. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01110.x. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19021635/, 2009.

[228] M. Weijerman, A. Van Marceline, A. Vonk Noordegraaf, J. van Wouwe en R. Gemke, „Prevalence, Neonatal Characteristics, and First-Year mortality of Down Syndrome: A National Study," The Journal of Pediatrics, vol. 152, nr. 1, pp. 15-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.09.045. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18154890/, 2008.

[229] A. van Trotsenburg, H. Heymans, J. Tijssen, J. de Vijlder en T. Vulsma, „Comorbidity, hospitalization, and medication use and their influence on mental and motor development of young infants with Down syndrome," Pediatrics, vol. 118, nr. 4, pp. 1633-9. doi: 10.1542/peds.2006-1136. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17015556/, 2006.

[230] D. Heinke, J. Isenburg, E. Stallings, T. Short, M. Le, e.a., „Prevalence of structural birth defects among infants with Down syndrome, 2013-2017: A US population-based study," Birth Defects Res, vol. 113, nr. 2, pp. 189-202. doi: 10.1002/bdr2.1854. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33348463/, 2021.

[231] M. Cleves, C. Hobbs, P. Cleves, J. Tilford, T. Bird, e.a., „Congenital defects among liveborn infants with Down syndrome," Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, vol. 79, nr. 9, pp. 657-63. doi: 10.1002/bdra.20393. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17696161/, 2007.

[232] European Platform on Rare Disease Registration, „Prevalence charts and tables," 3 Juni 2022. [Online]. Beschikbaar: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence/export/. [Geopend 27 Juni 2023].

[233] R. Borstlap, „Vraagbaak: Mijn zoontje spuugt nog steeds," Down+Up (blad van de Stichting Downsyndroom), nr. 70, p. 56, 2005. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/reflux/

[234] F. Macchini, E. Leva, M. Torricelli en A. Valadè, „Treating acid reflux disease in patients with Down syndrome: pharmacological and physiological approaches," Clin Exp Gastroenterol, nr. 4, pp. 19-22. doi: 10.2147/CEG.S15872. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21694868/, 2011.

[235] R. Borstlap, „Medische vraagbaak: Pijn op de borst, onbegrepen gedrag? Denk aan maagzuur!," Down+Up (tijdschrift van de Stichting Downsyndroom), nr. 65, p. 55, 2004. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/reflux/

[236] B. Bermudez, C. de Oliveira, M. de Lima Cat, N. Magdalena en A. Celli, „Gastrointestinal disorders in Down syndrome," Am J Med Genet Part A, p. 1–6. doi: 10.1002/ajmg.a.61258. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31183986/, 2019.

[237] Federatie Medisch Specialisten. NVK, „Richtlijnen database. GORZ bij kinderen van 0-18 jaar. Startpagina - Gastro-oesofageale reflux(ziekte) (GORZ)," 1 juli 2019. [Online]. Beschikbaar: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/gastro-oesofageale_reflux_ziekte_gorz_bij_kinderen_van_0-18_jaar/gastro-oesofageale_reflux_-_korte_beschrijving.html. [Geopend 29 juni 2023].

[238] R. Scheffer, A. Bredenoord en A. Smout, „Richtlijn gastro-oesofageale refluxziekte van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen," oktober 2010. [Online]. Beschikbaar: https://www.mdl.nl/sites/www.mdl.nl/files/richlijnen/Richtlijn_GORZ_MDL-format_FINAL.pdf. [Geopend 29 juni 2023].

[239] R. Borstlap, „Vraagbaak: Hoe verhelpen we die obstipatie?," Down+Up (tijdschrift van de Stichting Downsyndroom), nr. 72, p. 47, 2005. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/darmproblemen/

[240] G. de Graaf, „Diëtetiek voor mensen met Downsyndroom (interview met diëtist VG, Kaylee Peeters)," Down+Up (tijdschrift van de Stichting Downsyndroom), nr. 134, pp. 8-11, 2021.

[241] J. Diemel, A. Van den Hurk, J. Muris, M. Pijpers, A. Verheij en M. Kurver, „NHG-Standaard Obstipatie," Huisarts Wet, vol. 53, nr. 9, pp. 484-98. https://www.henw.org/artikelen/nhg-standaard-obstipatie, 2010.

[242] A. Saathof, „Bram had ziekte van Hirschsprung," Down+Up (tijdschrift van de Stichting Downsyndroom), nr. 52, pp. 18-19, 2000. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/darmproblemen/

[243] H. Hingstman en L. Hingstman, „Wij hebben veel meegemaakt," Down+Up (tijdschrift van de Stichting Downsyndroom), nr. 40, pp. 42-45, 1997. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/darmproblemen/

[244] M. Verheij-van Vliet, „Ook Roy heeft een PGB nodig," Down+Up (tijdschrift van de Stichting Downsyndroom), nr. 37, pp. 7-8, 1997. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/darmproblemen/

[245] L. de Groot, „Verstopping tijdens de vakantie," Down+Up (tijdschrift van de Stichting Downsyndroom), nr. 23, pp. 33-34, 1993. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/darmproblemen/

[246] M. Weijerman, „Consequenties van Downsyndroom voor patiënt en familie," Down+Up (blad van Stichting Downsyndroom), nr. 98, pp. 37-41, 2012. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/medische-problemen/

[247] S. Vriezinga, R. Auricchio, E. Bravi, G. Castillejo, A. Chmielewska, e.a., „Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease," N Engl J Med, vol. 371, nr. 14, pp. 1304-15. doi: 10.1056/NEJMoa1404172. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25271603/, 2014.

[248] E. George en L. Mearin, „Onderzoek naar tarwe-overgevoeligheid in Zuid-Holland," Down+Up (blad van de Stichting Downsyndroom), nr. 29, pp. 34-35, 1995. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/coeliakie/

[249] Federatie Medisch Specialisten. NVMDL, „Richtlijnen database. Startpagina richtlijn Coeliakie en glutengerelateerde aandoeningen," 19 februari 2023. [Online]. Beschikbaar: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/coeliakie_en_glutengerelateerde_aandoeningen/startpagina_richtlijn_coeliakie_en_glutengerelateerde_aandoeningen.html. [Geopend 2 juli 2023].

[250] A. Saksida, D. Brotto, G. Pizzamiglio, E. Bianco, S. Bressan, e.a., „The Influence of Hearing Impairment on Mental Age in Down Syndrome: Preliminary Results," Front Pediatr, vol. 20, nr. 9, p. 752259. doi: 10.3389/fped.2021.752259. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34746062/, 2021.

[251] G. Laws en A. Hall, „Early hearing loss and language abilities in children with Down syndrome," Int J Lang Commun Disord, vol. 49, nr. 3, pp. 333-42. doi: 10.1111/1460-6984.12077. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24655309/. Epub 2014 Mar 21, 2014.

[252] R. Chapman, H. Seung, S. Schwartz en E. Bird, „Predicting language production in children and adolescents with Down syndrome: the role of comprehension," J Speech Lang Hear Res, vol. 43, nr. 2, pp. 340-50. doi: 10.1044/jslhr.4302.340. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10757688/, 2000.

[253] Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, „Gehoortest bij baby's," [Online]. Beschikbaar: https://www.pns.nl/neonatale-screeningen/gehoortest-baby. [Geopend 7 September 2023].

[254] I. Pradilla, A. Sarmiento-Buitrago, I. Carvajalino-Monje, A. Vélez-Van-Meerbeke en C. Talero-Gutiérrez, „Prevalence of hearing loss in a population of schoolchildren with Down syndrome from Bogotá, Colombia," Arch Argent Pediatr, vol. 118, nr. 1, pp. e1-e7. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2020.eng.e1. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31984695/, 2020.

[255] L. de Schrijver, V. Topsakal, M. Wojciechowski, P. Van de Heyning en A. Boudewyns, „Prevalence and etiology of sensorineural hearing loss in children with down syndrome: A cross-sectional study," Int J Pediatr Otorhinolaryngol, nr. 116, pp. 168-172. doi: 10.1016/j.ijporl.2018.10.048. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30554691/. Epub 2018 Nov 3, 2019.

[256] K. Kreicher, F. Weir, S. Nguyen en T. Meyer, „Characteristics and Progression of Hearing Loss in Children with Down Syndrome," J Pediatr, nr. 193, pp. 27-33.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.09.053. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29174076/. Epub 2017 Nov 22, 2018.

[257] G. Bernardi, C. Pires, N. Oliveira en R. Nisihara, „Prevalence of pressure equalization tube placement and hearing loss in children with down syndrome," Int J Pediatr Otorhinolaryngol, nr. 98, pp. 48-52. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.04.041. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28583503/. Epub 2017 Apr 27, 2017.

[258] E. Nightengale, P. Yoon, K. Wolter-Warmerdam, D. Daniels en F. Hickey, „Understanding Hearing and Hearing Loss in Children With Down Syndrome," Am J Audiol, vol. 26, nr. 3, pp. 301-308. doi: 10.1044/2017_AJA-17-0010. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28854301/, 2017.

[259] V. Manickam, G. Shott, D. Heithaus en S. Shott, „Hearing loss in Down Syndrome revisited - 15 years later," Int J Pediatr Otorhinolaryngol, nr. 88, pp. 203-7. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.07.012. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27497415/. Epub 2016 Jul 14, 2016.

[260] W. Lau, C. Ko en W. Cheng, „Prevalence and parental awareness of hearing loss in children with Down syndrome," Chin Med J (Engl), vol. 128, nr. 8, pp. 1091-5. doi: 10.4103/0366-6999.155105. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25881605/, 2015.

[261] M. Austeng, H. Akre, F. Øverland, M. Abdelnoor, e.a., „Hearing level in children with Down syndrome at the age of eight," Res Dev Disabil, vol. 34, nr. 7, pp. 2251-6. doi: 10.1016/j.ridd.2013.04.006. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23644229/. Epub 2013 May 2, 2013.

[262] P. Raut, B. Sriram, A. Yeoh, K. Hee, S. Lim, e.a., „High prevalence of hearing loss in Down syndrome at first year of life," Ann Acad Med Singap, vol. 40, nr. 11, pp. 493-8. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22206065/, 2011.

[263] B. McPherson, S. Lai, K. Leung en I. Ng, „Hearing loss in Chinese school children with Down syndrome," Int J Pediatr Otorhinolaryngol, vol. 71, nr. 12, pp. 1905-15. doi: 10.1016/j.ijporl.2007.09.003. Epub 2007 Oct 23. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17936369/, 2007.

[264] S. Shott, A. Joseph en D. Heithaus, „Hearing loss in children with Down syndrome," Int J Pediatr Otorhinolaryngol 200161(3), vol. 61, nr. 3, pp. 199-205. doi: 10.1016/s0165-5876(01)00572-9. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11700189/, 2001.

[265] H. Kattan, R. Jarrar en Z. Mahasin, „A pilot study of the relationship between Down's syndrome and hearing loss," Saudi Med J, vol. 21, nr. 10, pp. 931-3. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11369955/, 2000.

[266] F. Venail, Q. Gardiner en M. Mondain, „ENT and speech disorders in children with Down's syndrome: an overview of pathophysiology, clinical features, treatments, and current management," Clin Pediatr (Phila), vol. 43, nr. 9, pp. 783-91. doi: 10.1177/000992280404300902. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15583773/, 2004.

[267] C. Chin, M. Khami en M. Husein, „A general review of the otolaryngologic manifestations of Down Syndrome," International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, vol. 78, nr. 6, pp. 899-904. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.03.012. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24704318/, 2014.

[268] S. Shott, „Down syndrome: common otolaryngologic manifestations," Am J Med Genet C Semin Med Genet, vol. 142C, nr. 3, pp. 131-40. doi: 10.1002/ajmg.c.30095. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16838306/, 2006.

[269] M. Selikowitz, „Short-term efficacy of tympanostomy tubes for secretory otitis media in children with Down syndrome," Dev Med Child Neurol, vol. 35, nr. 6, pp. 511-5. doi: 10.1111/j.1469-8749.1993.tb11681.x. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8504893/, 1993.

[270] P. Picciotti, A. Carfi, R. Anzivino, G. Paludetti, G. Conti, e.a., „Audiologic Assessment in Adults With Down Syndrome," Am J Intellect Dev Disabil, vol. 122, nr. 4, pp. 333-341. doi: 10.1352/1944-7558-122.4.333. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28654410/, 2017.

[271] H. Evenhuis, „Veel voorkomende, maar weinig onderkende aandoeningen bij volwassenen met het Syndroom van Down," Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, nr. 35, pp. 1581-84, 1991. Beschikbaar: https://www.ntvg.nl/artikelen/veel-voorkomende-maar-weinig-onderkende-aandoeningen-bij-volwassenen-met-het-syndroom-van

[272] D. Smith, „Health care management of adults with Down syndrome," Am Fam Physician, vol. 64, nr. 6, pp. 1031-8, 2001. Beschikbaar: https://www.globaldownsyndrome.org/wp-content/uploads/2011/08/11-2001-American-Family-Physician-Guidelines-For-Adults-with-DS.pdf

[273] A. Meuwese-Jongejeugd, M. Vink, B. van Zanten, H. Verschuure, E. Eichhorn, e.a., „Prevalence of hearing loss in 1598 adults with an intellectual disability: cross-sectional population based study," Int J Audiol, vol. 45, nr. 11, pp. 660-9. doi: 10.1080/14992020600920812. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17118908/, 2006.

[274] W. Veraart, M. Mul en A. Bierman, „Slechthorendheid bij mensen met een verstandelijke handicap die in een gezinsvervangend tehuis wonen," Nederlands Tijdschrift voor de Zorg aan Verstandelijk Gehandicapten , vol. 24, nr. 1, pp. 3-13, 1998.

[275] A. Haseeb, E. Huynh, R. ElSheikh, A. ElHawary, C. Scelfo, e.a., „Down syndrome: a review of ocular manifestations," Ther Adv Ophthalmol, p. 14:25158414221101718. doi: 10.1177/25158414221101718. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35795721/, 2022.

[276] E. Sun en C. Kraus, „The Ophthalmic Manifestations of Down Syndrome," Children (Basel), vol. 10, nr. 2, p. 341. doi: 10.3390/children10020341. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36832470/, 2023.

[277] C. de Weger, Beyond improving visual acuity in children with Downsyndrome. The effects of bifocals, Nijmegen. Proefschrift. Donders series, 2022. Beschikbaar: https://repository.ubn.ru.nl/handle/2066/273917

[278] M. Cregg, J. Woodhouse, R. Stewart, V. Pakeman, N. Bromham, e.a., „Development of refractive error and strabismus in children with Down syndrome," Invest Ophthalmol Vis Sci, vol. 44, nr. 3, pp. 1023-30. doi: 10.1167/iovs.01-0131. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12601024/, 2003.

[279] C. de Weger, „Bifocale bril helpt kinderen met Downsyndroom," Down+Up (blad van Stichting Downsyndroom), nr. 141, pp. 48-53, 2023.

[280] C. de Weger, N. Boonstra en J. Goossens, „Bifocals reduce strabismus in children with Down syndrome: Evidence from a randomized controlled trial," Acta Ophthalmol, vol. 98, nr. 1, pp. 89-97. doi: 10.1111/aos.14186. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31313886/, 2020.

[281] K. Nandakumar, M. Evans, K. Briand en S. Leat, „Bifocals in Down syndrome study (BiDS): analysis of video recorded sessions of literacy and visual perceptual skills," Clin Exp Optom, vol. 94, nr. 6, pp. 575-85. doi: 10.1111/j.1444-0938.2011.00650.x. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21950779/, 2011.

[282] M. Al-Bagdady, R. Stewart, P. Watts, P. Murphy en J. Woodhouse, „Bifocals and Down's syndrome: correction or treatment?," Ophthalmic Physiol Opt, vol. 29, nr. 4, pp. 416-21. doi: 10.1111/j.1475-1313.2009.00646.x. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19470088/, 2009.

[283] R. Stewart, M. Woodhouse en L. Trojanowska, „In focus: the use of bifocal spectacles with children with Down's syndrome," Ophthalmic Physiol Opt, vol. 25, nr. 6, pp. 514-22. doi: 10.1111/j.1475-1313.2005.00326.x. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16343127/, 2005.

[284] C. de Weger, N. Boonstra en J. Goossens, „Kinderen met Downsyndroom zien beter met een bifocale bril," Down+Up (blad van Stichting Downsyndroom), nr. 128, pp. 42-49, 2019. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/oogafwijkingen/

[285] C. de Weger, N. Boonstra en J. Goossens, „One-year effects of bifocal and unifocal glasses on executive functions in children with Down syndrome in a randomized controlled trial," Sci Rep, vol. 11, nr. 1, pp. 16893. doi: 10.1038/s41598-021-96308-5. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34413362/, 2021.

[286] M. Woodhouse, „Brillen en kinderen met Downsyndroom," Down+Up (blad van Stichting Downsyndroom), nr. 102, pp. 42-44, 2013. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/oogafwijkingen/

[287] R. Borstlap, H. Breetvelt en J. Slooff, „Gezichtsvermogen bij mensen met Downsyndroom," Down+Up (blad van Stichting Downsyndroom), nr. 76, pp. 49-52, 2006. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/oogafwijkingen/

[288] G. de Graaf, „Dossier keratoconus. Het belang van tijdige onderkenning en behandeling. Interview met oogarts Annemiek Rijneveld," Down+Up (blad van Stichting Downsyndroom), nr. 138, pp. 40-43, 2022.

[289] O. Kristianslund en L. Drolsum, „Prevalence of Keratoconus in Persons With Down Syndrome in a National Registry in Norway," JAMA Netw Open, vol. 4, nr. 3, p. e210814. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0814. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33666660/, 2021.

[290] N. Soeters, E. Bennen en R. Wisse, „Performing corneal cross-linking under local anaesthesia in patients with Down syndrome," Int Ophthalmol, vol. 38, nr. 3, pp. 917-922. doi: 10.1007/s10792-017-0535-1. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28424993/, 2018.

[291] M. Kusters, „Het afweersysteem van kinderen met Downsyndroom," Down+Up (blad van Stichting Downsyndroom), nr. 108, pp. 44-46, 2014. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/immuunsysteem/

[292] B. Bloemers, „Downsyndroom en RSV: het respiratoir syncytieel virus," Down+Up (blad van Stichting Downsyndroom), nr. 92, pp. 37-40, 2010. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/immuunsysteem/

[293] I. van Ditzhuijsen, P. van der Vossen en E. de Vries, „Afwijkingen in het afweersysteem," Down+Up (blad van Stichting Downsyndroom) Down+Update, nr. 63, pp. 7-8, 2003. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/immuunsysteem/

[294] B. Bloemers, A. van Furth, M. Weijerman, R. Gemke, K. Broers, e.a., „Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis a prospective birth-cohort study," Pediatrics, vol. 120, nr. 4, pp. 1076-81 doi: 10.1542/peds.2007-0788. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17908728/, 2007.

[295] B. Bloemers, C. Broers, L. Bont, M. Weijerman, R. Gemke en A. van Furth, „Increased risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered immune system," Microbes Infect, vol. 12, nr. 11, pp. 799-808. doi: 10.1016/j.micinf.2010.05.007. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20685340/, 2010.

[296] N. Eijsvoogel, R. Verstegen, G. van Well, R. van Hout en E. de Vries, „Increased rate of respiratory symptoms in children with Down syndrome: a 2-year web-based parent-reported prospective study," Eur J Pediatr, vol. 181, nr. 12, pp. 4079-4089. doi: 10.1007/s00431-022-04634-1. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36192547/, 2022.

[297] L. Manikam, A. Schilder, M. Lakhanpaul, P. Littlejohns, C. Alexander en A. Hayward, „Respiratory tract infection-related healthcare utilisation in children with Down's syndrome," Infection, vol. 48, nr. 3, pp. 403-410. doi: 10.1007/s15010-020-01408-5. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32172511/, 2020.

[298] T. Illouz, A. Biragyn, M. Iulita, L. Flores-Aguilar, M. Dierssen, e.a., „Immune Dysregulation and the Increased Risk of Complications and Mortality Following Respiratory Tract Infections in Adults With Down Syndrome," Front Immunol, nr. 12, p. 621440. doi: 10.3389/fimmu.2021.621440. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34248930/, 2021.

[299] R. Verstegen, K. Chang en M. Kusters, „Clinical implications of immune-mediated diseases in children with Down syndrome," Pediatr Allergy Immunol, vol. 31, nr. 2, pp. 117-123. doi: 10.1111/pai.13133. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31599041/, 2020.

[300] L. Manikam, M. Lakhanpaul, A. Schilder, P. Littlejohns, M. Cupp, e.a., „Effect of antibiotics in preventing hospitalizations from respiratory tract infections in children with Down syndrome," Pediatr Pulmonol, vol. 56, nr. 1, pp. 171-178. doi: 10.1002/ppul.25100. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997386/, 2021.

[301] R. Verstegen, M. Kusters, E. Gemen en E. de Vries, „Down syndrome B-lymphocyte subpopulations, intrinsic defect or decreased T-lymphocyte help," Pediatr Res, vol. 67, nr. 5, pp. 563-9. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181d4ecc1. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20098344/, 2010.

[302] D. Huggard, A. Worrall, C. Kirkham, F. McGrane, R. Mandira, e.a., „Immune screening in children with Down Syndrome," Acta Paediatr, vol. 111, nr. 10, pp. 2025-2028. doi: 10.1111/apa.16489. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35842744/, 2022.

[303] D. Huggard, D. Doherty en E. Molloy, „Immune Dysregulation in Children With Down Syndrome," Front Pediatr, vol. 8, nr. 73, pp. 1-10. doi: 10.3389/fped.2020.00073. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32175298/, 2020.

[304] G. Ram en J. Chinen, „Infections and immunodeficiency in Down syndrome," Clin Exp Immunol, vol. 164, nr. 1, pp. 9-16. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04335.x. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21352207/, 2011.

[305] NOS, „NOS Nieuws: Tweede vaccinatie tegen RE-virus goedgekeurd: 'Gaat veel opnames voorkomen'," 21 Juli 2023. [Online]. Beschikbaar: https://nos.nl/artikel/2483716-tweede-vaccinatie-tegen-rs-virus-goedgekeurd-gaat-veel-opnames-voorkomen. [Geopend 21 juli 2023].

[306] European Medicines Agency, „ European Medicines Agency: Abrysvo," 2023 7 21. [Online]. Beschikbaar: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo. [Geopend 2023 9 19]

[307] R. Baksh, A. Strydom, S. Pape, L. Chan en M. Gulliford, „Susceptibility to COVID-19 Diagnosis in People with Down Syndrome Compared to the General Population: Matched-Cohort Study Using Primary Care Electronic Records in the UK," J Gen Intern Med, vol. 37, nr. 8, pp. 2009-2015. doi: 10.1007/s11606-022-07420-9. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35386043/, 2022.

[308] J. Ku, M. Levin, Y. Luo, A. Florea, I. Lin, e.a., „Risk of Severe Coronavirus Disease 2019 Disease in Individuals With Down Syndrome: A Matched Cohort Study From a Large, Integrated Health Care System," J Infect Dis, vol. 226, nr. 5, pp. 757-765. doi: 10.1093/infdis/jiac236. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35749312/, 2022.

[309] L. Malle, C. Gao, C. Hur, H. Truong, N. Bouvier, e.a., „Individuals with Down syndrome hospitalized with COVID-19 have more severe disease," Genet Med, vol. 23, nr. 3, pp. 576-580. doi: 10.1038/s41436-020-01004-w. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33060835/, 2021.

[310] A. Hüls, A. Costa, M. Dierssen, R. Baksh, S. Bargagna, e.a., „Medical vulnerability of individuals with Down syndrome to severe COVID-19-data from the Trisomy 21 Research Society and the UK ISARIC4C survey," EClinicalMedicine, nr. 33, p. 100769. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100769. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33644721/, 2021.

[311] A. Clift, C. Coupland, R. Keogh, H. Hemingway en J. Hippisley-Cox, „COVID-19 Mortality Risk in Down Syndrome: Results From a Cohort Study of 8 Million Adults," Ann Intern Med, vol. 174, nr. 4, pp. 572-576. doi: 10.7326/M20-4986. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33085509/, 2021.

[312] M. Sali, A. Carfi, A. Di Paola, M. Pereyra Boza, G. Zampino, e.a., „SARS-CoV-2 vaccine humoral response in adults with Down syndrome," Clin Microbiol Infect, vol. 28, nr. 8, pp. 1155. e1-1155.e4. doi: 10.1016/j.cmi.2022.04.008. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35461998/, 2022.

[313] B. Streng, M. Bont, E. Delemarre, R. Binnendijk, G. Smit, e.a., „Decreased Antibody Response After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccination in Patients With Down Syndrome," J Infect Dis, vol. 226, nr. 4, pp. 673-677. doi: 10.1093/infdis/jiac235. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35748853/, 2022.

[314] J. Hippisley-Cox, C. Coupland, N. Mehta, R. Keogh, K. Diaz-Ordaz, e.a., „Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study," BMJ, nr. 374, p. n2244. doi: 10.1136/bmj.n2244. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34535466/, 2021.

[315] A. Yarci-Carrión, L. Esparcia-Pinedo, G. Mateo-Jiménez, A. Alfranca, D. Real de Asúa en A. Gutiérrez-Cobos, „Effect of a SARS-CoV-2 booster vaccine dose on the immune response of adults with Down syndrome," J Infect, vol. 86, nr. 2, pp. 154-225. doi: 10.1016/j.jinf.2022.11.014. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36417985/, 2023.

[316] L. Esparcia-Pinedo, A. Yarci-Carrión, G. Mateo-Jiménez, N. Ropero, L. Gómez-Cabañas, e.a., „Development of an Effective Immune Response in Adults With Down Syndrome After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccination," Clin Infect Dis, vol. 76, nr. 3, pp. e155-e162. doi: 10.1093/cid/ciac590. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35869848/, 2023.

[317] A. Hüls, P. Feany, S. Zisman, A. Costa, M. Dierssen, e.a., „COVID-19 Vaccination of Individuals with Down Syndrome-Data from the Trisomy 21 Research Society Survey on Safety, Efficacy, and Factors Associated with the Decision to Be Vaccinated," Vaccines (Basel), vol. 4, nr. 10, p. 530. doi: 10.3390/vaccines10040530. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35455279/, 2022.

[318] D. Valentini, N. Cotugno, V. Scoppola, C. Di Camillo, L. Colagrossi, e.a., „Safety and Long-Term Immunogenicity of BNT162b2 Vaccine in Individuals with Down Syndrome," J Clin Med, vol. 11, nr. 3, p. 694. doi: 10.3390/jcm11030694. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35160144/, 2022.

[319] Gezondheidsraad, „Gezondheidsraad. Advies Structureel vaccinatieprogramma tegen COVID-19. Nr. 2023/10," Gezondheidsraad, Den Haag, 2023. Beschikbaar: https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2023/06/28/advies-structureel-vaccinatieprogramma-tegen-covid-19

[320] M. Ferrari en S. Stagi, „Autoimmunity and Genetic Syndromes: A Focus on Down Syndrome," Genes (Basel), vol. 12, nr. 2, p. 268. doi: 10.3390/genes12020268. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33668420/, 2021.

[321] G. Marcovecchio, I. Bortolomai, F. Ferrua, E. Fontana en L. Imberti, „Thymic Epithelium Abnormalities in DiGeorge and Down Syndrome Patients Contribute to Dysregulation in T Cell Development," Front Immunol, nr. 10, p. 447. doi: 10.3389/fimmu.2019.00447. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30949166/, 2019.

[322] S. Cetiner, O. Demirhan, T. Inal, D. Tastemir en Y. Sertdemir, „Analysis of peripheral blood T-cell subsets, natural killer cells and serum levels of cytokines in children with Down syndrome," Int J Immunogenet, vol. 37, nr. 4, pp. 233-7. doi: 10.1111/j.1744-313X.2010.00914.x. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20477881/, 2010.

[323] B. Bloemers, G. van Bleek, J. Kimpen en L. Bont, „Distinct abnormalities in the innate immune system of children with Down syndrome," J Pediatr, vol. 156, nr. 5, pp. 804-9, 809.e1-809.e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.12.006. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20172534/, 2010.

[324] K. Sullivan, D. Evans, A. Pandey, T. Hraha, K. Smith, e.a., „Trisomy 21 causes changes in the circulating proteome indicative of chronic autoinflammation," Sci Rep, vol. 7, nr. 1, pp. 14818. doi: 10.1038/s41598-017-13858-3. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29093484/, 2017.

[325] L. Malle, M. Martin-Fernandez, S. Buta, A. Richardson, D. Bush, e.a., „Excessive negative regulation of type I interferon disrupts viral control in individuals with Down syndrome," Immunity, vol. 55, nr. 11, pp. 2074-2084.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2022.09.007. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36243008/, 2022.

[326] L. Malle, R. Patel, M. Martin-Fernandez, O. Stewart, Q. Philippot, S. Buta, e.a., „Autoimmunity in Down's syndrome via cytokines, CD4 T cells and CD11c+ B cells," Nature, vol. 615, nr. 7951, pp. 305-314. doi: 10.1038/s41586-023-05736-y. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36813963/, 2023.

[327] K. Lambert, K. Moo, A. Arnett, G. Goel, A. Hu, e.a., „Deep immune phenotyping reveals similarities between aging, Down syndrome, and autoimmunity," Sci Transl Med, vol. 14, nr. 627, p. eabi4888. doi: 10.1126/scitranslmed.abi4888. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35020411/, 2022.

[328] Y. Zhang, M. Che, J. Yuan, Y. Yu, C. Cao, e.a., „Aberrations in circulating inflammatory cytokine levels in patients with Down syndrome: a meta-analysis," Oncotarget, vol. 19, nr. 8, pp. 84489-84496. doi: 10.18632/oncotarget.21060. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29137441/, 2017.

[329] L. Tarani, V. Carito, G. Ferraguti, C. Petrella, A. Greco, e.a., „Neuroinflammatory Markers in the Serum of Prepubertal Children with Down Syndrome," J Immunol Res, p. 6937154. doi: 10.1155/2020/6937154. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32280719/, 2020.

[330] M. Galbraith, A. Rachubinski, K. Smith, P. Araya, K. Waugh, e.a., „Multidimensional definition of the interferonopathy of Down syndrome and its response to JAK inhibition," Sci Adv, vol. 9, nr. 26, p. eadg6218. doi: 10.1126/sciadv.adg6218. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37379383/, 2023.

[331] K. Waugh, R. Minter, J. Baxter, C. Chi, M. Galbraith, e.a., „Triplication of the interferon receptor locus contributes to hallmarks of Down syndrome in a mouse model," Nat Genet, vol. 55, nr. 6, pp. 1034-1047. doi: 10.1038/s41588-023-01399-7. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37277650/, 2023.

[332] K. Tuttle, K. Waugh, P. Araya, R. Minter, D. Orlicky, e.a., „JAK1 Inhibition Blocks Lethal Immune Hypersensitivity in a Mouse Model of Down Syndrome," Cell Rep, vol. 33, nr. 7, p. 108407. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108407. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33207208/, 2020.

[333] K. Waugh, P. Araya, A. Pandey, K. Jordan, K. Smith, e.a., „Mass Cytometry Reveals Global Immune Remodeling with Multi-lineage Hypersensitivity to Type I Interferon in Down Syndrome," Cell Rep, vol. 29, nr. 7, pp. 1893-1908.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.10.038. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31722205/, 2019.

[334] W. Griffin en S. Barger, „Neuroinflammatory Cytokines-The Common Thread in Alzheimer's Pathogenesis," US Neurol, vol. 6, nr. 2, pp. 19-27. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22408651/, 2010.

[335] J. Santoro, N. Spinazzi, R. Filipink, P. Hayati-Rezvan, R. Kammeyer, e.a., „Immunotherapy Responsiveness and Risk of Relapse in Down Syndrome Regression Disorder," Res Sq [Preprint], pp. rs.3.rs-2521595. doi: 10.21203/rs.3.rs-2521595/v1. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36824719/, 2023.

[336] M. Kusters, H. Verstegen, E. Gemen en E. de Vries, „Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review," Clinical and Experimental Immunology, vol. 156, nr. 2, pp. 189–193, doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.03890.x. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19250275/, 2009.

[337] H. Verstegen en A. Kusters, „Inborn Errors of Adaptive Immunity in Down Syndrome)," J Clin Immunol, vol. 40, nr. 6, pp. 791-806 doi: 10.1007/s10875-020-00805-7. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32638194/, 2020.

[338] M. Kusters, R. Verstegen en E. de Vries, „Down syndrome: is it really characterized by precocious immunosenescence?," Aging Dis, vol. 2, nr. 6, pp. 538-45. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22396900/, 2011.

[339] B. Bloemers, L. Bont, R. de Weger, S. Otto, J. Borghans, e.a., „Decreased thymic output accounts for decreased naive T cell numbers in children with Down syndrome," J Immunol, vol. 186, nr. 7, pp. 4500-7. doi: 10.4049/jimmunol.1001700. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21346234/, 2011.

[340] Marder, L; Down Syndrome Medical Interest Group, „Sexual Health and Puberty," Januari 2021. [Online]. Beschikbaar: https://www.dsmig.org.uk/information-resources/by-topic/sexual-health/. [Geopend 28 September 2023].

[341] Gezondheidsraad, „Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling 2021. Nr. 2021/39," Den Haag, 2021. Beschikbaar: https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2021/09/20/advies-griepvaccinatie

[342] M. Osuna-Marco, M. López-Barahona, B. López-Ibor en Á. Tejera, „Ten Reasons Why People With Down Syndrome are Protected From the Development of Most Solid Tumors -A Review," Front Genet, nr. 12, p. 749480. doi: 10.3389/fgene.2021.749480. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34804119/, 2021.

[343] D. Satgé en M. Seidel, „The Pattern of Malignancies in Down Syndrome and Its Potential Context With the Immune System," Front Immunol, nr. 9, p. 3058. doi: 10.3389/fimmu.2018.03058. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30631328/, 2018.

[344] A. Baruchel, J. Bourquin, J. Crispino, S. Cuartero, H. Hasle, e.a., „Down syndrome and leukemia: from basic mechanisms to clinical advances," Haematologica, vol. 108, nr. 10, pp. 2570-81. doi: 10.3324/haematol.2023.283225. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37439336/, 2023.

[345] H. Hasle, I. Clemmensen en M. Mikkelsen, „Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome," Lancet, vol. 355, nr. 9, pp. 165-9. doi: 10.1016/S0140-6736(99)05264-2. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10675114/, 2000.

[346] E. Marlow, J. Ducore, M. Kwan, S. Cheng, E. Bowles, e.a., „Leukemia Risk in a Cohort of 3.9 Million Children with and without Down Syndrome," J Pediatr, nr. 234, pp. 172-180.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.03.001. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33684394/, 2021.

[347] G. de Graaf, „Verhoogd risico op zaadbalkanker bij Downsyndroom. Controleer regelmatig op zaadbalkanker (interview met kinderarts Eveline Schell-Feith)," Down+Up (blad van Stichting Downsyndroom), nr. 140, p. 38, 2022.

[348] E. Weatherford en J. Wang, „The clinical presentation, diagnosis, treatment and long term outcome of germ cell tumor in 85 patients with Down syndrome," Journal of Clinical Oncology, vol. 36, nr. no. 6_suppl, p. 554 . doi: 10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.554, 2018. Beschikbaar: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.554

[349] J. Choi, „Hematopoietic disorders in Down syndrome," Int J Clin Exp Pathol, vol. 1, nr. 5, pp. 387-95. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18787621/, 2008.

[350] A. Kosmidou, A. Tragiannidis en E. Gavriilaki, „Myeloid Leukemia of Down Syndrome," Cancers (Basel), vol. 15, nr. 13, p. 3265. doi: 10.3390/cancers15133265. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37444375/, 2023.

[351] E. Marlow, J. Ducore, M. Kwan, S. Cheng, E. Bowles, e.a., „Leukemia Risk in a Cohort of 3.9 Million Children with and without Down Syndrome," J Pediatr, nr. 234, pp. 172-180.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.03.001. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33684394/, 2021.

[352] UMC Utrecht, „AML (Acute myeloïde leukemie)," [Online]. Beschikbaar: https://www.umcutrecht.nl/nl/ziekte/aml-acute-myeloide-leukemie. [Geopend 28 September 2023].

[353] A. Verma, P. Lupo, N. Shah, J. Hitzler en K. Rabin, „Management of Down Syndrome-Associated Leukemias: A Review," JAMA Oncol, vol. 9, nr. 9, pp. 1283-1290. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.2163. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37440251/, 2023.

[354] I. Roberts, „Leukemogenesis in infants and young children with trisomy 21," Hematology Am Soc Hematol Educ Program, vol. 2022, nr. 1, pp. 1-8. doi: 10.1182/hematology.2022000395. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36485097/, 2022.

[355] A. Gupte, E. Al-Antary, H. Edwards, Y. Ravindranath, Y. Ge, e.a., „The paradox of Myeloid Leukemia associated with Down syndrome," Biochem Pharmacol, nr. 201, p. 115046. doi: 10.1016/j.bcp.2022.115046. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35483417/, 2022.

[356] B. Goemans, S. Noort, M. Blink, Y. Wang, S. Peters, e.a., „Sensitive GATA1 mutation screening reliably identifies neonates with Down syndrome at risk for myeloid leukemia," Leukemia, vol. 35, nr. 8, pp. 2403-2406. doi: 10.1038/s41375-021-01128-1. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33483616/, 2021.

[357] J. Li en M. Kalev-Zylinska, „Advances in molecular characterization of myeloid proliferations associated with Down syndrome," Front Genet, nr. 13, p. 891214. doi: 10.3389/fgene.2022.891214. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36035173/, 2022.

[358] A. Boucher, K. Caldwell, J. Crispino en J. Flerlage, „Clinical and biological aspects of myeloid leukemia in Down syndrome," Leukemia, vol. 35, nr. 12, pp. 3352-3360. doi: 10.1038/s41375-021-01414-y. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34518645/, 2021.

[359] S. Triarico, G. Trombatore, M. Capozza, A. Romano, S. Mastrangelo, e.a., „Hematological disorders in children with Down syndrome," Expert Rev Hematol, vol. 15, nr. 2, pp. 127-135. doi: 10.1080/17474086.2022.2044780. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35184659/, 2022.

[360] S. Al-Kershi, R. Golnik, M. Flasinski, K. Waack, M. Rasche, e.a., „Recommendations for Diagnosis and Treatment of Children with Transient Abnormal Myelopoiesis (TAM) and Myeloid Leukemia in Down Syndrome (ML-DS)," Klin Padiatr, vol. 233, nr. 6, pp. 267-277 doi: 10.1055/a-1532-2016. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407551/, 2021.

[361] M. Czogala, K. Pawinska-Wasikowska, T. Ksiazek, B. Sikorska-Fic, M. Matysiak, e.a., „Retrospective Analysis of the Treatment Outcome in Myeloid Leukemia of Down Syndrome in Polish Pediatric Leukemia and Lymphoma Study Group From 2005 to 2019," Front Pediatr, nr. 8, p. 277. doi: 10.3389/fped.2020.00277. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32637384/, 2020.

[362] N. Raghuram, K. Nakashima, S. Ab Rahman, E. Antoniou, T. Skajaa, e.a., „Survival Outcomes of Children with Relapsed or Refractory Myeloid Leukemia Associated with Down syndrome," Blood Adv, nr. 3, p. bloodadvances.2022009381. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009381. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36735769/, 2023.

[363] M. Flasinski, K. Scheibke, M. Zimmermann, U. Creutzig, K. Reinhardt, e.a., „Low-dose cytarabine to prevent myeloid leukemia in children with Down syndrome: TMD Prevention 2007 study," Blood Adv, vol. 2, nr. 13, pp. 1532-1540. doi: 10.1182/bloodadvances.2018018945. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29959152/, 2018.

[364] UMC Utrecht, „ALL (Acute lymfatische leukemie)," [Online]. Beschikbaar: https://www.umcutrecht.nl/nl/ziekte/all-acute-lymfatische-leukemie. [Geopend 28 September 2023].

[365] S. Li, P. Sok, K. Xu, I. Muskens, N. Elliott, e.a., „Epigenome-wide association study of acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome," Blood Adv, vol. 6, nr. 14, pp. 4132-4136. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007098. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35588500/, 2022.

[366] T. Buitenkamp, S. Izraeli, M. Zimmermann, E. Forestier, N. Heerema, e.a., „Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group," Blood, vol. 123, nr. 1, pp. 70-7. doi: 10.1182/blood-2013-06-509463. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24222333/, 2014.

[367] E. Lockett, „Acute Myeloid Leukemia (AML) Vs. Acute Lymphocytic Leukemia (ALL): What's the Difference?," 20 September 2021. [Online]. Beschikbaar: https://www.healthline.com/health/leukemia/aml-vs-all. [Geopend 3 Oktober 2023].

[368] W. Liao en Y. Liu, „Treatment outcomes in children with Acute lymphoblastic leukemia with versus without coexisting Down's syndrome: A systematic review and meta-analysis," Medicine (Baltimore), vol. 99, nr. 29, p. e21015. doi: 10.1097/MD.0000000000021015. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32702842/, 2020.

[369] M. Hennequin, C. Morin en J. Feine, „Pain expression and stimulus localisation in individuals with Down's syndrome," Lancet, vol. 356, nr. 9245, pp. 1882-7. doi: 10.1016/s0140-6736(00)03259-1. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11130384/, 2000.

[370] J. Olson, J. Bender, J. Levinson, A. Oestreich en D. Lovell, „Arthropathy of Down syndrome," Pediatrics, vol. 86, nr. 6, pp. 931-6. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2147471/, 1990.

[371] H. Juj en H. Emery, „The arthropathy of Down syndrome: an underdiagnosed and under-recognized condition," J Pediatr, vol. 154, nr. 2, pp. 234-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.07.056. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18783795/, 2009.

[372] J. Jones, N. Talib, D. Lovell en M. Becker, „Clinical Features and Treatment of Down Syndrome Arthropathy: Experience from Two US Tertiary Hospitals," Paediatr Drugs, vol. 21, nr. 1, pp. 33-39 doi: 10.1007/s40272-018-0322-0. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30547384/, 2019.

[373] C. Foley, D. Deely, E. MacDermott en O. Killeen, „Arthropathy of Down syndrome: an under-diagnosed inflammatory joint disease that warrants a name change," RMD Open, vol. 5, nr. 1, pp. e000890. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000890. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31245048/, 2019.

[374] F. Prince, J. van den Berg en J. Swart, „Medicamenteuze behandeling van JIA in: 2014," in Werkboek Kinderreumatologie van de Sectie Reumatologie-immunologie van de Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde, Amsterdam, VU University Press, 2014, pp. 206-218. Beschikbaar: https://www.nvk.nl/themas/kwaliteit/werkboeken

[375] W. Armbrust, „Algemene behandelaspecten," in Werkboek Kinderreumatologie van de Sectie Reumatologie-immunologie van de Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde, Amsterdam, VU University Press, 2014, pp. 203-205. Beschikbaar: https://www.nvk.nl/themas/kwaliteit/werkboeken

[376] C. Foley en O. Killeen, „Musculoskeletal anomalies in children with Down syndrome: an observational study," Arch Dis Child, vol. 104, nr. 5, pp. 482-487. doi: 10.1136/archdischild-2018-315751. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30472668/, 2019.

[377] G. de Graaf, „Pak heupproblemen op tijd aan (Interview met kinderorthopedisch chirurg en kindertraumatoloog Gert Bessems over heup-, knie- en voetproblemen)," Down+Up (blad van de Stichting Downsyndroom), nr. 131, pp. 34-38, 2020. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/orthopedische-problemen/

[378] C. Calvo-Lobo, A. Ramos García, M. Losa Iglesias, D. López-López, D. Rodríguez-Sanz, e.a., „The Relationship between Shoe Fitting and Foot Health of Persons with Down Syndrome: A Case Control Study," Int J Environ Res Public Health, vol. 15, nr. 5, p. 983. doi: 10.3390/ijerph15050983. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29757962/, 2018.

[379] D. Maranho, K. Fuchs, Y. Kim en E. Novais, „Hip Instability in Patients With Down Syndrome," J Am Acad Orthop Surg, vol. 26, nr. 13, pp. 455-462. doi: 10.5435/JAAOS-D-17-00179. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29851695/, 2018.

[380] J. Schoenecker, „Pathologic hip morphology in cerebral palsy and Down syndrome," J Pediatr Orthop, vol. 33, nr. Suppl 1, pp. S29-32. doi: 10.1097/BPO.0b013e3182860034. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23764790/, 2013.

[381] F. Mulder, L. Bok, F. van Douveren, H. Pruijs en A. Zeegers, „Effect of the Sharrard procedure on hip instability in children with Down syndrome: a retrospective study," J Child Orthop, vol. 15, nr. 5, pp. 488-495. doi: 10.1302/1863-2548.15.210052. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34858536/, 2021.

[382] W. Sankar, J. Schoenecker, M. Mayfield, Y. Kim en M. Millis, „Acetabular retroversion in Down syndrome," J Pediatr Orthop, vol. 32, nr. 3, pp. 277-81. doi: 10.1097/BPO.0b013e31824b27fc. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22411334/, 2012.

[383] A. van Gijzen, E. Rouers, F. van Douveren, J. Dieleman, J. Hendriks, e.a., „Developmental dysplasia of the hip in children with Down syndrome: comparison of clinical and radiological examinations in a local cohort," Eur J Pediatr, vol. 178, nr. 4, pp. 559-564. doi: 10.1007/s00431-019-03322-x. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30710155/, 2019.

[384] J. Ploegmakers, „Heupproblemen bij mensen met Downsyndroom. Totale heupprothese (THP) soms goede oplossing," Down+Up (blad van Stichting Downsyndroom), nr. 116, pp. 12-13, 2016. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/orthopedische-problemen/

[385] M. Zywiel, M. Mont, J. Callaghan, J. Clohisy, Y. Kosashvili, e.a., „Surgical challenges and clinical outcomes of total hip replacement in patients with Down's syndrome," Bone Joint J, vol. 95, nr. B (11 Suppl A), pp. 41-5. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.32901. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24187350/, 2013.

[386] D. Amanatullah, S. Rachala, R. Trousdale en R. Sierra, „Total hip replacement in patients with Down syndrome and degenerative osteoarthritis of the hip," Bone Joint J, vol. 96, nr. B (11), pp. 1455-8. doi: 10.1302/0301-620X.96B11.34089. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25371456/, 2014.

[387] M. Duque Orozco, O. Abousamra, B. Chen, K. Rogers, J. Sees, e.a., „Knee Deformities in Children With Down Syndrome: A Focus on Knee Malalignment," J Pediatr Orthop, vol. 38, nr. 5, pp. 266-273. doi: 10.1097/BPO.0000000000000814. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27328121/, 2018.

[388] Maxima MC, „Kinderorthopedie," 2023. [Online]. Beschikbaar: https://www.mmc.nl/kinderorthopedie/aandoeningen-en-behandelingen/x-benen/. [Geopend 25 oktober 2023].

[389] T. Cros, R. Linares, A. Castro en F. Mansilla, „Estudio radiológico de las alteraciones cervicales en el síndrome de Down. Nuevos hallazgos mediante tomografía computarizada y reconstrucciones tridimensionales [in Spanish]," Rev Neurol, vol. 30, nr. 12, pp. 1101-7. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10935231/, 2000.

[390] M. El-Khouri, M. Mourão, A. Tobo, L. Battistella, C. Herrero, e.a., „Prevalence of atlanto-occipital and atlantoaxial instability in adults with Down syndrome," World Neurosurg, vol. 82, nr. 1-2, pp. 215-8. doi: 10.1016/j.wneu.2014.02.006. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24530459/, 2014.

[391] M. Angulo Carrere, J. Campos Castelló, M. Ferrando Lucas, S. Angulo Gómez de Cadiñanos en F. López García, „Incidencia de la inestabilidad occipito-cervical en el síndrome de Down [in Spanish]," Arch Neurobiol (Madr), vol. 53, nr. 1, pp. 33-37. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2144107/, 1990.

[392] Y. Matsuda, N. Sano, S. Watanabe, S. Oki en T. Shibata, „Atlanto-occipital hypermobility in subjects with Down's syndrome," Spine (Phila Pa 1976), vol. 20, nr. 21, pp. 2283-6. doi: 10.1097/00007632-199511000-00004. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8553114/, 1995.

[393] M. Cremers, L. Ramos, E. Bol en J. van Gijn, „Radiological assessment of the atlantoaxial distance in Down's syndrome," Arch Dis Child, vol. 69, nr. 3, pp. 347-50. doi: 10.1136/adc.69.3.347. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8215544/, 1993.

[394] K. Selby, R. Newton, S. Gupta en L. Hunt, „Clinical predictors and radiological reliability in atlantoaxial subluxation in Down's syndrome," Arch Dis Child, vol. 66, nr. 7, pp. 876-8. doi: 10.1136/adc.66.7.876. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1830735/, 1991.

[395] R. Morton, M. Khan, C. Murray-Leslie en S. Elliott, „Atlantoaxial instability in Down's syndrome: a five year follow up study," Arch Dis Child, vol. 72, nr. 2, pp. 115-119. doi: 10.1136/adc.72.2.115. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7702371/, 1995.

[396] B. Chicoine, A. Rivelli, V. Fitzpatrick, L. Chicoine, G. Jia, e.a., „Prevalence of Common Disease Conditions in a Large Cohort of Individuals With Down Syndrome in the United States," J Patient Cent Res Rev, vol. 8, nr. 2, pp. 86-97. doi: 10.17294/2330-0698.1824. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33898640/, 2021.

[397] Vereniging van scoliosepatiënten, „Wat is Scoliose?," 2023. [Online]. Beschikbaar: https://scoliose.nl/wat-is-scoliose/. [Geopend 27 october 2023].

[398] T. Milbrandt en C. Johnston, „Down syndrome and scoliosis: a review of a 50-year experience at one institution," Spine (Phila Pa 1976), vol. 30, nr. 18, pp. 2051-5. doi: 10.1097/01.brs.0000179100.54453.72. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16166894/, 2005.

[399] O. Abousamra, M. Duque Orozco, M. Er, K. Rogers, J. Sees, e.a., „Scoliosis in Down's syndrome," J Pediatr Orthop B, vol. 26, nr. 4, pp. 383-387. doi: 10.1097/BPB.0000000000000378. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27548438/, 2017.

[400] M. Hansdorfer, S. Mardjetko, P. Knott en S. L. Thompson, „Spondylolysis and Spondylolisthesis in Down Syndrome: A Cross-sectional Study at One Institution," Spine Deform, vol. 1, nr. 5, pp. 382-388. doi: 10.1016/j.jspd.2013.05.011. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27927397/, 2013.

[401] F. Ali, M. Al-Bustan, W. Al-Busairi, F. Al-Mulla en E. Esbaita, „Cervical spine abnormalities associated with Down syndrome," Int Orthop, vol. 30, nr. 4, pp. 284-9. doi: 10.1007/s00264-005-0070-y. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16525818/, 2006.

[402] R. Costa, A. Gullón, R. De Miguel, D. de Asúa, A. Bautista, e.a., „Bone Mineral Density Distribution Curves in Spanish Adults With Down Syndrome," J Clin Densitom, vol. 21, nr. 4, pp. 493-500. doi: 10.1016/j.jocd.2018.03.001. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29681439/, 2018.

[403] R. Costa, R. De Miguel, C. García, D. de Asúa, S. Castañeda, e.a., „Bone Mass Assessment in a Cohort of Adults With Down Syndrome: A Cross-Sectional Study," Intellect Dev Disabil, vol. 55, nr. 5, pp. 315-324. doi: 10.1352/1934-9556-55.5.315. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28972872/, 2017.

[404] A. Carfi, R. Liperoti, D. Fusco, S. Giovannini, V. Brandi, e.a., „Bone mineral density in adults with Down syndrome," Osteoporos Int, vol. 28, nr. 10, pp. 2929-2934. doi: 10.1007/s00198-017-4133-x. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28685282/, 2017.

[405] M. García Hoyos, L. Humbert, Z. Salmón, J. Riancho en C. Valero, „Analysis of volumetric BMD in people with Down syndrome using DXA-based 3D modeling," Arch Osteoporos, vol. 14, nr. 1, pp. 98. doi: 10.1007/s11657-019-0645-7. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31494745/, 2019.

[406] S. Milberger, B. LeRoy, L. Lachance en G. Edelson, „Osteoporosis and women with Down syndrome," Journal of Intellectual & Developmental Disability, vol. 27, nr. 4, pp. 273-280, doi: 10.1080/1366825021000055808, 2002. Beschikbaar: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1366825021000055808

[407] L. Roselló, R. Torres, T. Boronat, R. Llobet en E. Puerto, „Osteoporosis prevalence in a Down syndrome population, measuring different parameters," Revista Médica Internacional sobre el Síndrome de Down, vol. 8, nr. 2, pp. 18-22, 2004. Beschikbaar: https://www.researchgate.net/publication/289814855_Osteoporosis_prevalence_in_a_Down_syndrome_population_measuring_different_parameters

[408] J. Tang, H. Luo, G. Wong, M. Lau, G. Joe, e.a., „Bone mineral density from early to middle adulthood in persons with Down syndrome," J Intellect Disabil Res, vol. 63, nr. 8, pp. 936-946. doi: 10.1111/jir.12608. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30775821/, 2019.

[409] K. McKelvey, T. Fowler, N. Akel, J. Kelsay, D. Gaddy, e.a., „Low bone turnover and low bone density in a cohort of adults with Down syndrome," Osteoporos Int, vol. 24, nr. 4, pp. 1333-8. doi: 10.1007/s00198-012-2109-4. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22903293/, 2013.

[410] N. Sarafrazi, E. Wambogo en J. Shepherd, „Osteoporosis or low bone mass in older adults: United States, 2017–2018," NCHS Data Brief, nr. 405, pp. 1-8. doi: https://dx.doi.org/10.15620/cdc:103477. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34029181/, 2021.

[411] M. García-Hoyos, J. Riancho en C. Valero, „Bone health in Down syndrome," Med Clin (Barc), vol. 149, nr. 2, pp. 78-82. doi: 10.1016/j.medcli.2017.04.020. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28571965/, 2017.

[412] M. García-Hoyos, M. García-Unzueta, D. de Luis, C. Valero en J. Riancho, „Diverging results of areal and volumetric bone mineral density in Down syndrome," Osteoporos Int, vol. 28, nr. 3, pp. 965-972. doi: 10.1007/s00198-016-3814-1. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27838733/, 2017.

[413] M. Guijarro, C. Valero, B. Paule, J. Gonzalez-Macias en J. Riancho, „Bone mass in young adults with Down syndrome," J Intellect Disabil Res, vol. 52, nr. Pt 3, pp. 182-9. doi: 10.1111/j.1365-2788.2007.00992.x. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18261017/, 2008.

[414] V. Lizondo, J. Caplliure-Llopis, D. Escrivá, J. De La Rubia en C. Barrios, „Bone quality in young adults with intellectual disability involved in adapted competitive football," Eur J Sport Sci, vol. 19, nr. 6, pp. 850-859. doi: 10.1080/17461391.2018.1563633. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30624162/, 2019.

[415] N. Kaczorowska, K. Kaczorowski, J. Laskowska en M. Mikulewicz, „Down syndrome as a cause of abnormalities in the craniofacial region: A systematic literature review," Adv Clin Exp Med, vol. 28, nr. 11, pp. 1587-1592. doi: 10.17219/acem/112785. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31778604/, 2019.

[416] D. Klingel, A. Hohoff, R. Kwiecien, D. Wiechmann en T. Stamm, „Growth of the hard palate in infants with Down syndrome compared with healthy infants-A retrospective case control study," PLoS One, vol. 12, nr. 8, p. e0182728. doi: 10.1371/journal.pone.0182728. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28796822/, 2017.

[417] A. Alessandri-Bonetti, F. Guglielmi, A. Mollo, L. Sangalli en P. Gallenzi, „Prevalence of Malocclusions in Down Syndrome Population: A Cross-Sectional Study," Medicina (Kaunas), vol. 59, nr. 9, p. 1657. doi: 10.3390/medicina59091657. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37763776/, 2023.

[418] F. Scalioni, C. Carrada, M. Tavares, L. Abreu, R. Ribeiro, e.a., „Oral health characteristics in children and adolescents with Down syndrome," Spec Care Dentist, nr. June 4. doi: 10.1111/scd.12883. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37271587/, 2023.

[419] A. Syed Mohamed, T. Wei, C. Sean en T. Rosli, „Comparison of the malocclusion and orthodontic treatment needs of Down syndrome and non-syndromic subjects by using the dental aesthetics index," Spec Care Dentist, vol. 43, nr. 5, pp. 554-560. doi: 10.1111/scd.12790. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36269010/, 2023.

[420] H. Alkawari, „Down Syndrome Children, Malocclusion Characteristics and the Need for Orthodontic Treatment Needs (IOTN): A Cross-Sectional Study," Children (Basel), vol. 8, nr. 10, p. 888. doi: 10.3390/children8100888. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34682153/, 2021.

[421] A. Díaz-Quevedo, H. Castillo-Quispe, K. Atoche-Socola en L. Arriola-Guillén, „Evaluation of the craniofacial and oral characteristics of individuals with Down syndrome: A review of the literature," J Stomatol Oral Maxillofac Surg, vol. 122, nr. 6, pp. 583-587. doi: 10.1016/j.jormas.2021.01.007. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33484855/, 2021.

[422] P. Doriguêtto, C. Carrada, F. Scalioni, L. Abreu, K. Devito, e.a., „Malocclusion in children and adolescents with Down syndrome: A systematic review and meta-analysis," Int J Paediatr Dent, vol. 29, nr. 4, pp. 524-541. doi: 10.1111/ipd.12491. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30834602/, 2019.

[423] P. Van der Werf, „Orofaciale Regulatietherapie. Hulp voor het aangezicht," Down+Up (blad van de Stichting Downsyndroom), nr. 109, pp. 44-47, 2015. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/gebit/

[424] F. Javed, Z. Akram, A. Barillas, S. Kellesarian, H. Ahmed, e.a., „Outcome of orthodontic palatal plate therapy for orofacial dysfunction in children with Down syndrome: A systematic review," Orthod Craniofac Res, vol. 21, nr. 1, pp. 20-26. doi: 10.1111/ocr.12211. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29232055/, 2018.

[425] H. Svensson en I. Eriksson, Oral motor therapy with palatal plates in children with Down syndrome. A systematic review. (Master Thesis in Odontology), Malmö: Malmö University, 2017. Beschikbaar: https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:1479581/FULLTEXT01.pdf

[426] G. Kelly, M. Pritchard en S. Thompsom, „The use of orofacial regulation therapy, including Palatal Plate Therapy, in the management of orofacial dysfunction in patients with Down syndrome," Journal of Disability and Oral Health 14 (1) , 15-24, vol. 14, nr. 1, pp. 15-24, 2012. https://www.stephenhancocks.com/download.php?op=view_article&article_id=1185

[427] B. Bäckman, A. Grevér-Sjölander, K. Bengtsson, J. Persson en I. Johansson, „Children with Down syndrome: oral development and morphology after use of palatal plates between 6 and 48 months of age," Int J Paediatr Dent, vol. 17, nr. 1, pp. 19-28. doi: 10.1111/j.1365-263X.2006.00781.x. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17181575/, 2007.

[428] P. Palaska en G. Antonarakis, „Prevalence and patterns of permanent tooth agenesis in individuals with Down syndrome: a meta-analysis," Eur J Oral Sci, vol. 124, nr. 4, pp. 317-28. doi: 10.1111/eos.12282. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27311636/, 2016.

[429] C. Gallo, I. Pastore, M. Beghetto en C. Mucignat-Caretta, „Symmetry of dental agenesis in Down Syndrome children," J Dent Sci, vol. 14, nr. 1, pp. 61-65. doi: 10.1016/j.jds.2018.04.003. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30988881/, 2019.

[430] G. de Graaf, „Tandheelkunde bij Downsyndroom (Interview met tandartsen Bijzondere Tandheelkunde, Marjolein van Loon en Sonja Kalf)," Down+Up (blad van Stichting Downsyndroom), nr. 142, pp. 42-43, 2023.

[431] S. Möhlhenrich, P. Schmidt, S. Chhatwani, K. Kniha, A. Tsipkis, e.a., „Orofacial findings and orthodontic treatment conditions in patients with down syndrome - a retrospective investigation," Head Face Med, vol. 19, nr. 1, pp. 15. doi: 10.1186/s13005-023-00362-5. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37149612/, 2023.

[432] M. Nadolinski, M. Schlenz, A. Rahman, N. Krämer en N. Schulz-Weidner, „A comparative retrospective study on the prevalence and therapeutic treatment of dental agenesis between healthy children and children with systemic disease or congenital malformation," BMC Pediatr, vol. 23, nr. 1, pp. 322. doi: 10.1186/s12887-023-04138-3. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37355575/, 2023.

[433] S. Najeeb, Z. Khurshid, F. Siddiqui, S. Zohaib en M. Zafar, „Outcomes of Dental Implant Therapy in Patients With Down Syndrome: A Systematic Review," J Evid Based Dent Pract, vol. 17, nr. 4, pp. 317-323. doi: 10.1016/j.jebdp.2017.05.003. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29197433/, 2017.

[434] P. Sales, A. Barros, d. L. F. A. Carvalho en J. Leão, „Is Down syndrome a risk factor or contraindication for dental implants? A systematic review," J Prosthet Dent, vol. 129, nr. 4, pp. 531-537. doi: 10.1016/j.prosdent.2021.06.031. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34332773/, 2023.

[435] H. De Bruyn, M. Glibert, L. Matthijs, M. Filip, V. Christiaens, e.a., „Clinical Guidelines for Implant Treatment in Patients with Down Syndrome," Int J Periodontics Restorative Dent, vol. 39, nr. 3, p. 361–368. doi: 10.11607/prd.3284. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29590223/, 2019.

[436] M. Baus-Domínguez, R. Gómez-Díaz, D. Torres-Lagares, J. Gutiérrez-Pérez, G. Machuca-Portillo, e.a., „Retrospective Case-Control Study Genes Related to Bone Metabolism That Justify the Condition of Periodontal Disease and Failure of Dental Implants in Patients with Down Syndrome," Int J Mol Sci, vol. 24, nr. 9, p. 7723. doi: 10.3390/ijms24097723. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37175429/, 2023.

[437] M. Baus-Domínguez, R. Gómez-Díaz, J. Gutiérrez-Pérez, D. Torres-Lagares en G. Machuca-Portillo, „Metallothioneins in Dental Implant Treatment Failure and Periodontitis in Patients with Down's Syndrome: Validation of Results," Genes (Basel), vol. 13, nr. 6, p. 1028. doi: 10.3390/genes13061028. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35741790/, 2022.

[438] M. Baus-Domínguez, R. Gómez-Díaz, J. Corcuera-Flores, D. Torres-Lagares, J. Ruiz-Villandiego, e.a., „Using Genetics in Periodontal Disease to Justify Implant Failure in Down Syndrome Patients," J Clin Med, vol. 9, nr. 8, p. 2525. doi: 10.3390/jcm9082525. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32764374/, 2020.

[439] A. Mubayrik, „The Dental Needs and Treatment of Patients with Down Syndrome," Dent Clin North Am, vol. 60, nr. 3, pp. 613-26. doi: 10.1016/j.cden.2016.02.003. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27264854/, 2016.

[440] T. Deps, G. Angelo, C. Martins, S. Paiva, I. Pordeus, e.a., „Association between Dental Caries and Down Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis," PLoS One, vol. 10, nr. 6, p. e0127484. doi: 10.1371/journal.pone.0127484. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26086498/, 2015.

[441] R. Elrefadi, H. Beaayou, K. Herwis en A. Musrati, „Oral health status in individuals with Down syndrome," Libyan J Med, vol. 17, nr. 1, p. 2116794. doi: 10.1080/19932820.2022.2116794. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36040407/, 2022.

[442] M. Martins, P. Mascarenhas, J. Evangelista, I. Barahona en V. Tavares, „The Incidence of Dental Caries in Children with Down Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis," Dent J (Basel), vol. 10, nr. 11, p. 205. doi: 10.3390/dj10110205. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36354650/, 2022.

[443] M. Silva, M. Lyra, H. Almeida, A. F. A. M. Heimer, e.a., „Caries experience in children and adolescents with Down Syndrome: A systematic review and meta-analysis," Arch Oral Biol, nr. 115, p. 104715. doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.104715. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32422361/, 2020.

[444] K. Discepolo, C. Herzog, N. Anderson en N. Chandwani, „Comparison of Contributing Risk Factors for Primary Tooth Caries in Down Syndrome and Non-Special Health Needs Children," Pediatr Dent, vol. 44, nr. 5, pp. 355-362. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36309787/, 2022.

[445] V. T, Y. Cavalcanti, S. de Sousa, B. Santiago, L. Oliveira, e.a., „Tooth wear prevalence in individuals with Down syndrome: a systematic review," Clin Oral Investig, vol. 27, nr. 3, pp. 943-953. doi: 10.1007/s00784-022-04856-5. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36629964/, 2023.

[446] M. Hyder, I. Tanboga, I. Kalyoncu, H. Arain en L. Marks, „Are Down syndrome children more vulnerable to tooth wear?," J Intellect Disabil Res, vol. 63, nr. 11, pp. 1324-1333. doi: 10.1111/jir.12673. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31342584/, 2019.

[447] M. Nuernberg, C. Ivanaga, A. Haas, A. Aranega, R. Casarin, e.a., „Periodontal status of individuals with Down syndrome: sociodemographic, behavioural and family perception influence," J Intellect Disabil Res, vol. 63, nr. 10, pp. 1181-1192. doi: 10.1111/jir.12629. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31062454/, 2019.

[448] N. Ahmed en D. Arul, „Matrix Metalloproteinase Activity in Gingival Crevicular Fluid and Periodontal Health Status in Down Syndrome Patients: A Comparative Study," Cureus, vol. 15, nr. 6, p. e40280. doi: 10.7759/cureus.40280. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37448427/, 2023.

[449] H. Chandra, J. Johnson, L. Sagar, M. Naveen, S. Ziauddin, e.a., „A Comparative Evaluation of Physical Parameters of Saliva and Correlation with Periodontal Condition in Down Syndrome Children and Healthy Controls," J Contemp Dent Pract, vol. 24, nr. 6, pp. 372-380. doi: 10.5005/jp-journals-10024-3481. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37534503/, 2023.

[450] C. Vocale, M. Montevecchi, G. D'Alessandro, M. Gatto, G. Piana, e.a., „Subgingival periodontal pathogens in Down syndrome children without periodontal breakdown. A case-control study on deciduous teeth," Eur J Paediatr Dent. 2021 22(4):, vol. 22, nr. 4, pp. 309-313. doi: 10.23804/ejpd.2021.22.04.9. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35034460/, 2021.

[451] A. Scott, W. Reed, S. Ajwani en T. Parmenter, „Panoramic radiographs and dental patients with Down syndrome: A scoping review," Spec Care Dentist, vol. 43, nr. 2, pp. 199-220. doi: 10.1111/scd.12762. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35941085/, 2023.

[452] P. Kammer, J. Moro, J. Soares, C. Massignan, C. Phadraig, e.a., „Prevalence of tooth grinding in children and adolescents with neurodevelopmental disorders: A systematic review and meta-analysis," J Oral Rehabil, vol. 49, nr. 6, pp. 671-685. doi: 10.1111/joor.13315. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35218239/, 2022.

[453] E. Luconi, L. Togni, M. Mascitti, A. Tesei, A. Nori, e.a., „Bruxism in Children and Adolescents with Down Syndrome: A Comprehensive Review," Medicina (Kaunas), vol. 57, nr. 3, p. 224. doi: 10.3390/medicina57030224. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33804484/, 2021.

[454] M. Alam, A. Alsharari, M. Shayeb, S. Elfadil, G. Cervino, e.a., „Prevalence of bruxism in down syndrome patients: A systematic review and meta-analysis," J Oral Rehabil, vol. 50, nr. 12, pp. 1498-1507 doi: 10.1111/joor.13563. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37507203/, 2023.

[455] E. Machado, C. Dal-Fabbro, P. Cunali en O. Kaizer, „Prevalence of sleep bruxism in children: a systematic review," Dental Press J Orthod, vol. 19, nr. 6, pp. 54-61. doi: 10.1590/2176-9451.19.6.054-061.oar. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25628080/, 2014.

[456] P. Wetselaar, E. Vermaire, F. Lobbezoo en A. Schuller, „The prevalence of awake bruxism and sleep bruxism in the Dutch adolescent population," J Oral Rehabil, vol. 48, nr. 2, pp. 143-149. doi: 10.1111/joor.13117. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33070349/, 2021.

[457] N. Ruy Carneiro, I. de Castro Souza, T. Duda Deps Almeida, J. Serra-Negra, I. Almeida Pordeus, e.a., „Risk factors associated with reported bruxism among children and adolescents with Down Syndrome," Cranio, vol. 38, nr. 6, pp. 365-369. doi: 10.1080/08869634.2018.1557430. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30560722/, 2020.

[458] R. López-Pérez, P. López-Morales, S. Borges-Yáñez, G. Maupomé en G. Parés-Vidrio, „Prevalence of bruxism among Mexican children with Down syndrome," Downs Syndr Res Pract, vol. 12, nr. 1, pp. 45-9. doi: 10.3104/reports.1995. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17692187/, 2007.

[459] L. Giannasi, M. Meira e Cruz, T. Rezende, M. Dutra, S. Nacif, e.a., „Sleep Bruxism, Awake Bruxism and Sleep Related Breathing Disorders in Adults with Down Syndrome," Sleep, nr. 43(Supplement_1), pp. A306-A306. https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa056.800, 2020.

[460] A. Khan, T. Afrose, F. Nuha, M. Islam en M. Ahmad, „Bruxism management in individuals with autism spectrum disorder and down syndrome - A systematic review," Spec Care Dentist, nr. Epub ahead of print. doi: 10.1111/scd.12931. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37817388/, 2023.

[461] M. Scarff, Functional Analysis and Treatment of Bruxism in Children with Autism Spectrum Disorder (Thesis), USF Tampa Graduate Theses and Dissertations, 2016. Beschikbaar: https://digitalcommons.usf.edu/etd/6581/

[462] N. Neil en E. Jones, „Repetitive behavior in children with Down Syndrome: Functional analysis and intervention," Journal of Developmental and Physical Disabilities, vol. 28, nr. 2, pp. 267-288. doi: 10.1007/s10882-015-9465-x., 2016. Beschikbaar: https://core.ac.uk/download/pdf/215382589.pdf

[463] R. Baksh, S. Pape, L. Chan, A. Aslam, M. Gulliford, e.a., „Multiple morbidity across the lifespan in people with Down syndrome or intellectual disabilities: a population-based cohort study using electronic health records," Lancet Public Health, vol. 8, nr. 6, pp. e453-e462. doi: 10.1016/S2468-2667(23)00057-9. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37119823/, 2023.

[464] M. Altuna, S. Giménez en J. Fortea, „Epilepsy in Down Syndrome: A Highly Prevalent Comorbidity," J Clin Med, vol. 10, nr. 13, p. 2776. doi: 10.3390/jcm10132776. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34202784/, 2021.

[465] D. Kats, K. Roche en B. Skotko, „Epileptic spasms in individuals with Down syndrome: A review of the current literature," Epilepsia Open, vol. 5, nr. 3, pp. 344-353. doi: 10.1002/epi4.12412. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32913943/, 2020.

[466] J. Levin, A. Hasan, I. Alejandre, I. Lorenzi, V. Mall, e.a., „Diseases Affecting Middle-Aged and Elderly Individuals With Trisomy 21," Dtsch Arztebl Int, vol. 120, nr. 1-2, pp. 14-24. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0371. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36468261/, 2023.

[467] M. Rahman en K. Fatema, „Seizures in Down Syndrome: An Update," Mymensingh Med J, vol. 28, nr. 3, pp. 712-715. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31391451/, 2019.

[468] R. Arya, M. Kabra en S. Gulati, „Epilepsy in children with Down syndrome," Epileptic Disord, vol. 13, nr. 1, pp. 1-7. doi: 10.1684/epd.2011.0415. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21398208/, 2011.

[469] J. Robertson, C. Hatton, E. Emerson en S. Baines, „Prevalence of epilepsy among people with intellectual disabilities: A systematic review," Seizure, nr. 29, pp. 46-62. doi: 10.1016/j.seizure.2015.03.016. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26076844/, 2015.

[470] A. Verrotti, R. Cusmai, F. Nicita, A. Pizzolorusso, M. Elia, e.a., „Electroclinical features and long-term outcome of cryptogenic epilepsy in children with Down syndrome," J Pediatr, vol. 163, nr. 6, pp. 1754-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.07.022. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23992680/, 2013.

[471] S. Harvey, N. Allen, M. King, B. Lynch, S. Lynch, e.a., „Response to treatment and outcomes of infantile spasms in Down syndrome," Dev Med Child Neurol, vol. 64, nr. 6, pp. 780-788. doi: 10.1111/dmcn.15153. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35092693/, 2022.

[472] J. Schieving, „Het syndroom van West," 1 februari 2023. [Online]. Beschikbaar: https://www.kinderneurologie.eu/ziektebeelden/epilepsie/west.php. [Geopend 30 november 2023].

[473] M. Eisermann, A. DeLaRaillère, G. Dellatolas, E. Tozzi, R. Nabbout, e.a., „Infantile spasms in Down syndrome--effects of delayed anticonvulsive treatment," Epilepsy Res, vol. 55, nr. 1-2, pp. 21-7. doi: 10.1016/s0920-1211(03)00088-3. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12948613/, 2003.

[474] O. Sanmaneechai, Y. Sogawa, W. Silver, K. Ballaban-Gil, S. Moshé, e.a., „Treatment outcomes of West syndrome in infants with Down syndrome," Pediatr Neurol, vol. 48, nr. 1, pp. 42-7. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.09.006. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23290019/, 2013.

[475] C. Beatty, J. Wrede en H. Blume, „Diagnosis, treatment, and outcomes of infantile spasms in the Trisomy 21 population," Seizure, nr. 45, pp. 184-188. doi: 10.1016/j.seizure.2016.12.016. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28088035/, 2017.

[476] D. Barca, O. Tarta-Arsene, A. Dica, C. Iliescu, M. Budisteanu, e.a., „Intellectual disability and epilepsy in down syndrome," Maedica (Bucur), vol. 9, nr. 4, pp. 344-50. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25705303/, 2014.

[477] L. Souza, B. Bermudez, D. Bufara en A. Crippa, „A Retrospective Cohort Study of Combined Therapy in West Syndrome associated with Trisomy 21," Child Neurol Open, vol. 13, nr. 9, p. 2329048X221132639. doi: 10.1177/2329048X221132639. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36263394/, 2022.

[478] D. Armstrong en R. Said, „Outcomes of High-Dose Steroid Therapy for Infantile Spasms in Children With Trisomy 21," J Child Neurol, vol. 34, nr. 11, pp. 646-652. doi: 10.1177/0883073819850650. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31113280/, 2019.

[479] C. Corniello, F. Dono, G. Evangelista, S. Consoli, S. De Angelis, e.a., „Diagnosis and treatment of late-onset myoclonic epilepsy in Down syndrome (LOMEDS): A systematic review with individual patients' data analysis," Seizure, nr. 109, pp. 62-67. doi: 10.1016/j.seizure.2023.05.017. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37267668/, 2023.

[480] J. Aller-Alvarez, M. Menéndez-González, R. Ribacoba-Montero, M. Salvado, V. Vega, e.a., „Myoclonic epilepsy in Down syndrome and Alzheimer disease," Neurologia, vol. 32, nr. 2, pp. 69-73. doi: 10.1016/j.nrl.2014.12.008. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25661268/, 2017.

[481] M. Sangani, A. Shahid, S. Amina en M. Koubeissi, „Improvement of myoclonic epilepsy in Down syndrome treated with levetiracetam," Epileptic Disord, vol. 12, nr. 2, pp. 151-4. doi: 10.1684/epd.2010.0306. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20483713/, 2010.

[482] R. De Simone, X. Puig, P. Gélisse, A. Crespel en P. Genton, „Senile myoclonic epilepsy: delineation of a common condition associated with Alzheimer's disease in Down syndrome," Seizure, vol. 19, nr. 7, pp. 383-9. doi: 10.1016/j.seizure.2010.04.008. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20598585/, 2010.

[483] J. Rork, L. McCormack, K. Lal, K. Wiss en L. Belazarian, „Dermatologic conditions in Down syndrome: A single-center retrospective chart review," Pediatr Dermatol, vol. 37, nr. 5, pp. 811-816. doi: 10.1111/pde.14214. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32519435/, 2020.

[484] C. Ryan, K. Vellody, L. Belazarian en J. Rork, „Dermatologic conditions in Down syndrome," Pediatr Dermatol, nr. 38 Suppl 2, pp. 49-57. doi: 10.1111/pde.14731. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34418156/, 2021.

[485] A. Sechi, A. Guglielmo, A. Patrizi, F. Savoia, G. Cocchi, e.a., „Disseminate Recurrent Folliculitis and Hidradenitis Suppurativa Are Associated Conditions: Results From a Retrospective Study of 131 Patients With Down Syndrome and a Cohort of 12,351 Pediatric Controls," Dermatol Pract Concept, vol. 9, nr. 3, pp. 187-194. doi: 10.5826/dpc.0903a03. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31384491/, 2019.

[486] A. Garg, A. Strunk, M. Midura, V. Papagermanos en H. Pomerantz, „Prevalence of hidradenitis suppurativa among patients with Down syndrome: a population-based cross-sectional analysis," Br J Dermatol, vol. 178, nr. 3, pp. 697-703. doi: 10.1111/bjd.15770. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28662304/, 2018.

[487] J. Mekkes, „Seborroisch eczeem," 31 Mei 2023. [Online]. Beschikbaar: https://www.huidziekten.nl/folders/nederlands/seborroisch-eczeem.htm. [Geopend 7 December 2023].

[488] K. Noz, „Medische Vraagbaak: Mijn dochter heeft schrale wangen," Down+Up (blad van de Stichting Downsyndroom), nr. 58, p. 25, 2002. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/huidproblemen/

[489] K. Noz, „Wat doe je aan die kalknagels?," Down+Up (blad van de Stichting Downsyndroom), nr. 70, p. 56, 2005. Beschikbaar: https://downsyndroom.nl/onderwerp/huidproblemen/

[490] L. Souza, B. Bermudez, D. Bufara en A. Crippa, „A Retrospective Cohort Study of Combined Therapy in West Syndrome associated with Trisomy 21," Child Neurol Open, vol. 13, nr. 9, p. 2329048X221132639. doi: 10.1177/2329048X221132639. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36263394/, 2022.

[491] D. Armstrong en R. Said, „Outcomes of High-Dose Steroid Therapy for Infantile Spasms in Children With Trisomy 21," J Child Neurol, vol. 34, nr. 11, pp. 646-652. doi: 10.1177/0883073819850650. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31113280/, 2019.

[492] C. Corniello, F. Dono, G. Evangelista, S. Consoli, S. De Angelis, e.a., „Diagnosis and treatment of late-onset myoclonic epilepsy in Down syndrome (LOMEDS): A systematic review with individual patients' data analysis," Seizure, nr. 109, pp. 62-67. doi: 10.1016/j.seizure.2023.05.017. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37267668/, 2023.

[493] J. Aller-Alvarez, M. Menéndez-González, R. Ribacoba-Montero, M. Salvado, V. Vega, e.a., „Myoclonic epilepsy in Down syndrome and Alzheimer disease," Neurologia, vol. 32, nr. 2, pp. 69-73. doi: 10.1016/j.nrl.2014.12.008. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25661268/, 2017.

[494] M. Sangani, A. Shahid, S. Amina en M. Koubeissi, „Improvement of myoclonic epilepsy in Down syndrome treated with levetiracetam," Epileptic Disord, vol. 12, nr. 2, pp. 151-4. doi: 10.1684/epd.2010.0306. https://pubmed.ncbi.nlm.

OVER DE AUTEURS

Gert de Graaf, geboren in 1963, is wetenschappelijk medewerker en medewerker Onderwijs bij de Stichting Downsyndroom. Hij studeerde Pedagogiek aan de UVA van 1990 tot 1995. Gert de Graaf heeft diverse publicaties over opvoeding en integratie van kinderen met een verstandelijke beperking/Downsyndroom in wetenschappelijke en populair wetenschappelijke tijdschriften en boeken op zijn naam staan. Ook deed hij de research en redactie van een zestal films en één cd/rom over deze thematiek. In 2014 is hij gepromoveerd aan de Universiteit van Gent op het proefschrift:

Students with Down syndrome in primary education in the Netherlands: regular or special? Effects of school placement on the development and the social network of children with Down syndrome and conditions for inclusive education.

Gert de Graaf is vader van een in 2005 op vijftienjarige leeftijd onverwacht overleden dochter met Downsyndroom, Mirte. Haar geboorte heeft hem geïnspireerd om zich in Downsyndroom te verdiepen en inspireert hem nog steeds om zich voor de doelgroep in te zetten.

Regina Lamberts is sinds 2010 directeur bij de Stichting Downsyndroom. Nadat zij afgestudeerd was aan de Pedagogische academie als basisschool leerkracht, heeft zij de studie psychologie aan de Universiteit van Utrecht afgerond. De rode draad in haar carrière is het ondersteunen van mensen die hulp nodig hebben om zich te redden in de maatschappij. De SDS is een flexibele en kennisgerichte organisatie. De taken als directeur nemen slechts een deel van de tijd in beslag. De meeste tijd kan Regina besteden aan inhoudelijke onderwerpen met betrekking tot Downsyndroom. Regina geeft o.a. trainingen en schrijft voor het magazine. Gedrag bij mensen met Downsyndroom heeft haar speciale aandacht.

OVER DE STICHTING DOWNSYNDROOM

De Stichting Downsyndroom is het Nederlandse kenniscentrum op het gebied van Downsyndroom. Wij voorzien ouders en professionals van kennis over Downsyndroom zodat uiteindelijk de mensen met Downsyndroom zoveel mogelijk kunnen meedoen conform eigen talenten. De SDS bestaat uit 4 betaalde medewerkers en ruim 60 vrijwilligers. De medewerkers zorgen voor hoogwaardige informatie over Downsyndroom door wetenschappelijke artikelen te analyseren en toegankelijk te maken voor Nederlandse belangstellenden, door zelf onderzoek uit te voeren en door internationale en nationale samenwerking met instellingen, medici en andere experts. De vrijwilligers organiseren regionale bijeenkomsten waar de ouders en de kinderen elkaar kunnen ontmoeten, en waar herkenning en erkenning centraal staan.

Meer informatie over de SDS is te vinden op
WWW.DOWNSYNDROOM.NL

STICHTING Down syndroom

Algemeen Nut Beogende Instelling ANBI

CBF Erkend Goed Doel

Vademecum Downsyndroom is een digitale uitgave van de Stichting Downsyndroom (SDS) 2023

AUTEURS
dr. Gert de Graaf
drs. Regina Lamberts

VORMGEVING
Anouk Rodenburg

Copyright: het copyright van de tekst en foto's berust bij de SDS

VERANTWOORDING
Deze uitgave is financieel mogelijk gemaakt dankzij een bijdrage van Stichting Ds. Visschersfonds.

LANDELIJK BUREAU SDS
Industrieweg 5
7944 HT Meppel

WWW.DOWNSYNDROOM.NL
mail: info@downsyndroom.nl
tel.0522-281337
(op werkdagen van 9.00 tot 17.00)