

Downsyndroom en depressie

• Lianne E. Nijssen, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen
Universiteit Utrecht. Begeleidster: Drs. Jolien A.E. Kok-van Esterik.
Examinator: Prof. Dr. A.C.G. Egberts

Samenvatting

Downsyndroom is de meest voorkomende oorzaak van verstandelijke belemmering in Nederland en wordt veroorzaakt door een trisomie van chromosoom 21. De meeste mensen met Downsyndroom hebben een verstandelijke beperking. Bij Downsyndroom komen gedragsproblemen en psychische problemen vaker voor dan in de algemene populatie. Depressie komt bij Downsyndroom vaker voor dan bij andere mensen met een verstandelijke belemmering.

Een depressie is een stemmingsstoornis met als belangrijkste symptomen een sombere stemming en verlies van interesse of plezier. Er zijn verschillende soorten depressies. Bij een depressie is sprake van een functioneel mono-aminetekort, vooral van 5-HT. De belangrijkste antidepressiva zijn de TCA en SSRI's. Alle antidepressiva zorgen voor een toename van de hoeveelheid neurotransmitters in de synapsspleet.

Bij verstandelijke belemmering uit een depressie zich anders dan in de algemene populatie, met meer gedragsveranderingen in plaats van verbale symptomen. Om de diagnose te stellen, wordt meestal gebruik gemaakt van de DSM*-IV. De DSM is echter ontworpen voor gebruik in de algemene populatie. De waarde van de DSM is beperkt bij het diagnosticeren van depressie bij mensen met een verstandelijke belemmering. Ook is de diagnostiek bij mensen met een verstandelijke belemmering complexer dan in de algemene populatie. Dit heeft ertoe geleid dat er psychiatrische classificatiesystemen zijn ontworpen speciaal voor gebruik bij mensen met een verstandelijke belemmering, zoals de DC-LD, DASH-II en PIMRA. Hierbij is meer aandacht voor gedragsymptomen dan voor verbale symptomen.

Er zijn verschillende mogelijke oorzaken voor het feit dat volwassenen met Downsyndroom een grotere kans op depressie hebben. Zo spelen traumatische gebeurtenissen en genetische factoren een rol. Ook het biochemisch milieu als mogelijke oorzaak voor depressie is interessant. Hierbij staat 5-HT centraal. Een recente ontwikkeling met betrekking tot 5-HT is de relatie tussen de darmfunctie en de hersenen. Bij Downsyndroom is de darmfunctie vaak niet optimaal.

Er is vrij weinig onderzoek gedaan naar de effecten van antidepressiva bij Downsyndroom. Uit onderzoek bleek dat cita-

lopram goed getolereerd wordt en veilig en vrij effectief is als antidepressivum bij mensen met een verstandelijke belemmering met een affectieve stoornis. Ook fluoxetine en paroxetine zijn onderzocht. Van deze antidepressiva is de effectiviteit bij depressie nog niet onomwonden vastgesteld.

Uit casusbeschrijvingen blijkt, dat de complexe diagnostiek leidt tot een lange aanloop naar daadwerkelijke behandeling van een depressie. Ook herkenning en erkenning van depressie bij Downsyndroom spelen hierbij een rol. De diagnostische criteria die speciaal voor gebruik in de populatie met een verstandelijke belemmering zijn ontwikkeld, lijken helaas nog niet toegepast te worden in de praktijk.

Concluderend is men op de goede weg wat betreft depressie bij Downsyndroom, maar er is meer onderzoek nodig om in de toekomst tot optimale behandeling van de patiënt te kunnen komen.

Over de auteur

Lianne Nijssen heeft deze scriptie geschreven in het kader van haar bacheloropleiding Farmacie aan de faculteit Farmaceutische wetenschappen, Universiteit Utrecht. Zij werd begeleid door prof. dr. A.C.G. Egberts van de disciplinegroep Farmacoepidemiologie en -therapie en door drs. J.A.E. Kok - van Esterik van de Wetenschapswinkel Geneesmiddelen.
www.uu.nl/wetenschapswinkels/geneesmiddelen

De bijgaande literatuurstudie

is een enigszins verkorte versie van een oorspronkelijk onderzoek. Belangstellenden kunnen de volledige versie gratis downloaden vanaf www.downsyndroom.nl/archief.html. Om de verkorte versie nog steeds volledig te laten 'sporen' met de volledige versie op de website zijn de nummering van de paragrafen en de referenties niet aangepast. Dat verklaart waarom de bijgaande tekst begint met paragraaf 2 en referentie 9.

** Woorden met een sterretje (*) zijn terug te vinden in de verklarende woorden- en afkortingenlijst.*

Inhoudsopgave

Depressie en antidepressiva	3
<i>Klinisch beeld van een depressie</i>	
<i>Soorten depressie</i>	
<i>Het stellen van de diagnose</i>	
<i>Soorten antidepressiva</i>	
<i>Werkingsmechanismen en effecten van antidepressiva</i>	
<i>Doseringen en bijwerkingen van antidepressiva</i>	
<i>Het maken van een keuze</i>	
Depressie bij Downsyndroom	5
<i>Klinisch beeld bij verstandelijke belemmering</i>	
<i>Klinisch beeld bij Downsyndroom</i>	
<i>Het stellen van de diagnose bij verstandelijke handicap en Downsyndroom</i>	
<i>Prevalentie van depressie</i>	
<i>Oorzaken van depressie bij Downsyndroom</i>	
<i>Conclusie</i>	
Antidepressiva bij verstandelijke handicap en Downsyndroom	9
<i>Inleiding</i>	
<i>Citalopram</i>	
<i>Fluoxetine en paroxetine</i>	
Casusbeschrijvingen	11
<i>Inleiding</i>	
<i>Opsomming van patiënten met Downsyndroom en depressie</i>	
<i>Twee zelfmoordpogingen bij Downsyndroom en depressie</i>	
<i>Anorexia Nervosa, Depressie en OCD bij Downsyndroom</i>	
Discussie en Conclusie	13
Literatuur	14

Verklarende woorden- en afkortingenlijst

5-HIAA: 5-hydroxyindoleacetic acid
5-HT: 5-hydroxytryptamine of serotonine
5-OH-TRP: 5-hydroxytryptofaan
anhedonie: verlies van het bevrediging vinden in gewoonlijk plezierige bezigheden
affiniteit: bindingsneiging
baseline-gecontroleerd onderzoek: Baseline is situatie vóór het onderzoek. De resultaten van het onderzoek worden vergeleken met de baseline.
CBCL: Child Behavior Checklist
DA: dopamine
diurnaal: overdag plaatshebbend
DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
GVT: gezinsvervangend tehuis
hypothyreoïdie: onvoldoende productie van schildklierhormoon, gekenmerkt door vele verschijnselen van te laag metabolisme, vertraagde werking van organen, orgaansystemen, verminderde geestelijke prestaties en slijmzwellings van de huid
ICD: International Classification of Diseases
matching: De controlepersoon wordt voor relevant geachte kenmerken gelijk gemaakt aan de overeenkomstige patiënt.
NA: noradrenaline
OCD: obsessief-compulsieve stoornis
open onderzoek: Proefpersonen weten dat ze met de te onderzoeken stof behandeld worden.
PIMRA: Psychological Instruments for Mentally Retarded Adults

placebogecontroleerd onderzoek: Een placebo is een geneesmiddelvorm zonder geneeskrachtige stof. Bij placebogecontroleerd onderzoek worden de deelnemers in twee groepen verdeeld. De ene groep wordt behandeld met de te onderzoeken stof. De andere groep wordt behandeld met een placebo. De resultaten van beide groepen worden vergeleken.
prospectief onderzoek: Het onderzoek wordt gepland voordat er data worden geobserveerd. Het observeren van de data begint op het tijdstip dat het onderzoek aanvangt. Het onderzoek wordt voorwaarts in de tijd gedaan.
psycho-analepticum: synoniem psychotonicum, psychostimulans. Geneesmiddel met stimulerende invloed op psychische functies waardoor vermoeidheid wordt verminderd, bewegingsdrift wordt aangezet, waakzaamheid wordt opgewekt en slaapneiging wordt bedwongen.
psychofarmacon: geneesmiddel ter behandeling van psychische afwijkingen en stoornissen
REM: rapid-eye-movement
selectiviteitsratio: verhouding van voorkeur
serotoninesyndroom: symptomen hyperthermie, extrapiramidale verschijnselen, autonome functiestoornissen en bewustzijnsstoornis
SRI: serotonineheropnameremmer
SSRI: specifieke serotonineheropnameremmer
stereotypie: het voortdurend herhalen van dezelfde beweging, uiting of houding
TCA: tricyclische antidepressiva
TRP: tryptofaan

1. Inleiding

‘Hoe is dat nou, zo’n depressie?’, vroeg de dichter Adriaan Roland Holst ooit aan de in het duister op bed liggende Simon Vestdijk. Waarop Vestdijk met zachte stem antwoordde: ‘Niet leuk’. (Uit: Het is niet leuk. Ranne Hovius, de Volkskrant 02-04-2004.)

Een depressie wordt meestal geassocieerd met een sombere stemming. Voor een buitenstaander beschrijft de compacte opmerking ‘niet leuk’ echter beter wat een depressie werkelijk is. Wanneer iemand aan een depressie lijdt, verliest deze persoon namelijk alle plezier in het leven.

Sinds enkele jaren is er erkenning voor het feit dat ook mensen met een verstandelijke belemmering psychische stoornissen kunnen hebben. Zo is het bekend dat jongvolwassenen met Downsyndroom een verhoogde kans hebben op depressies, maar men weet niet waarom. Ook is uit de praktijk bekend, dat jongvolwassenen met Downsyndroom en depressie goed reageren op medicatie. Er zijn echter vele antidepressiva beschikbaar en het is niet duidelijk welke antidepressiva effectief zijn bij Downsyndroom.

In deze literatuurstudie wordt geprobeerd een antwoord te vinden op deze vragen. Het doel van deze studie is dan ook tweeledig. Ten eerste wordt nagegaan of de veronderstelling, dat jongvolwassenen met Downsyndroom een verhoogde kans hebben op depressies, juist is en waarom. Ten tweede wordt ingegaan op de invloed van antidepressiva op mensen met Downsyndroom. Omdat er op het gebied van Downsyndroom en depressie weinig onderzoek is gedaan, zijn ook studies met andere mensen met een verstandelijke belemmering opgenomen. Hierdoor kan een duidelijker beeld ontstaan.

Tabel 2.1 Enkele veel voorkomende symptomen bij een depressie^o

Belevingsaspecten van een depressie
Sombere stemming
Anhedonie*
Vermindering(/toename) van eetlust (en gewicht)
Verstoord slaappatroon (meestal vermindering van slaap)
Veranderde psychomotoriek (remming en/of agitatie)
Verminderd concentratievermogen
Zelfverwijt en schuldgevoelens
Gedachten aan dood en zelfmoord
Gevoelens van angst en paniek
Moeheid en uitputting
Verminderde seksuele gevoelens

2. Depressie en antidepressiva

Allereerst zullen de ziektebeelden Downsyndroom en depressie worden behandeld. Hierbij komen ook de antidepressiva aan de orde. Vervolgens zullen depressie bij Downsyndroom, psychofarmacagebruik door mensen met een verstandelijke belemmering en de invloed van antidepressiva bij Downsyndroom aan bod komen. Ook zijn nog enkele casusbeschrijvingen opgenomen, om de literatuur te illustreren. Ten slotte volgen de discussie en conclusie van dit onderzoek.

2.1 Klinisch beeld van een depressie

In Nederland zijn elk jaar ruim 600 duizend mensen tussen 18 en 65 jaar depressief. Hiervan heeft 30 procent een ernstige depressie.⁹ Een depressie wordt vooral gekenmerkt door een sombere, gedaalde stemming. Een depressie is dan ook een stemmingsstoornis. De symptomen van een depressie kunnen ver uiteenlopen. In tabel 2.1 zijn enkele veel voorkomende symptomen weergegeven. Deze hangen vaak met elkaar samen.¹⁰

De symptomen van een depressie ontstaan door een veranderde hersenactiviteit. Zo zijn delen van de voorste hersenschors minder actief dan normaal. Hierdoor neemt het gevoel van tevredenheid af bij depressieve mensen. Ook nemen ze minder initiatieven en kunnen ze hun aandacht minder makkelijk verleggen. Zo blijft een negatieve gedachte hangen, wat leidt tot overmatig piekeren. Andere hersendelen zijn bij een depressie juist meer actief, zoals de amandel-

Kader 2.1 Oorzaken van depressie en functionele tests

Waarvoor wordt een depressie bij de algemene populatie nu veroorzaakt? De voornaamste biochemische theorie achter een depressie is in 1965 ontstaan: de mono-amine hypothese van Schildkraut. Hierbij wordt gesteld dat een depressie wordt veroorzaakt door een functioneel tekort aan mono-aminetransmitters op bepaalde plaatsen in de hersenen. Dit wordt geïllustreerd in figuur 2.1. Manie wordt veroorzaakt door een functioneel overschot aan mono-aminetransmitters.¹¹

In de mono-amine hypothese staat 5-HT* centraal. Daarnaast speelt NA* een rol, vergelijkbaar met die van 5-HT. De hypothese wordt in het algemeen gesteund door farmacologisch bewijs, soms zijn er echter tegenstrijdigheden of werkt een antidepressivum niet overtuigend zoals verwacht.¹¹

Ook zijn er metabolismestudies gedaan om de mono-amine hypothese hard te maken, maar deze zijn moeilijk te interpreteren en de resultaten zijn vaak inconsistent en twijfelachtig. Vaak wordt er bij deze studies gekeken naar biochemische afwijkingen in de cerebrospinale vloeistof (CSF), het bloed en de urine. Er zijn echter twee fundamentele problemen bij het relateren van verschil in metabolietconcentraties aan een veranderde transmitterfunctie in de hersenen. Ten eerste zijn er veel secundaire factoren die de concentratie metaboliet beïnvloeden, zoals dieet, transport tussen CSF, bloed en urine en mono-amine-afgifte uit andere plaatsen dan de hersenen. Ten tweede staan depressieve patiënten vaak onder medicamenteuze behandeling, wat ook effect heeft op de metabolietconcentratie.¹¹

De voornaamste metaboliet van 5-HT is 5-HIAA*. Er is nog geen duidelijke correlatie gevonden tussen de 5-HIAA-concentratie in CSF en urine en het voorkomen van depressie. Wel zijn er verschillen gevonden in de plasmaconcentraties van L-tryptofaan. TRP* is de voorloper van 5-HT. De normale TRP-gehalten zijn niet zozeer lager, maar na toediening van TRP stijgt de TRP-plasmaconcentratie minder. Dit wijst op een lagere TRP-beschikbaarheid.¹¹

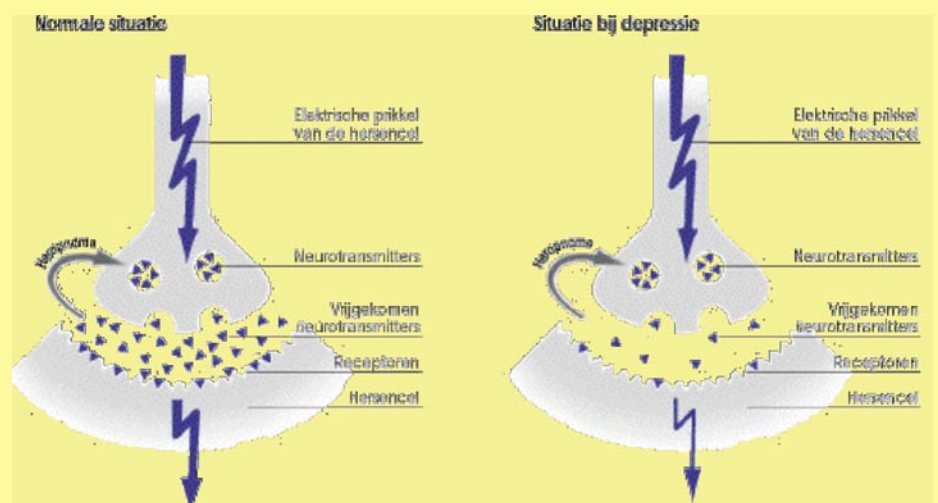
Er zijn ook nog andere pogingen gedaan om een functioneel mono-aminetekort te bewijzen. Hieruit is de dexamethason suppressietest (DST) voortgekomen: Zenuwen van de hypothalamus krijgen normaal signalen van 5-HT, waardoor de secretie van hypofysehormonen zoals ACTH gereguleerd wordt. Bij depressie zou dit regulatiemechanisme dus niet naar behoren werken; er is dan ook vaak sprake van een hoge plasmacortisolconcentratie. Wanneer een steroïde als dexamethason wordt gegeven, blijft de verwachte daling van de cortisolconcentratie uit. De DST geeft dus informatie over de functionele integriteit van de hypothalamus-hypofyse-adrenale as.^{11,12}

Echt sluitend bewijs voor de mono-amine hypothese is er eigenlijk niet. De mono-amine hypothese zou dan ook niet gezien moeten worden als de simpele verklaring voor depressie, maar meer als handvat voor de behandeling. Dit gezien het feit dat ingrijpen van antidepressiva op de mono-aminetransmissie de beste resultaten geeft.¹¹

Over het algemeen geeft de DST specifieke en accurate resultaten. Nonsuppressie als uitkomst van de test, gaat bijna altijd gepaard met een significant vroeg optreden van de eerste REM*-periode. De REM kan worden bepaald door het afnemen van een polysomnogram.

Het eerder optreden van de eerste REM-periode is niet specifiek voor depressie, maar wordt wel teruggevonden in alle gepubliceerde studies die met depressieve patiënten zijn gedaan. Behalve een eerdere REM, hebben DST-nonsuppressors minder slow-wave slaap en een langere waaktijd dan DST-suppressors. Zowel een verkorte periode tot de eerste REM als DST-nonsuppressie komen meer voor bij het endogene subtype van depressie. Alle onderzochte patiënten waren gediagnosticeerd als endogeen vitaal depressief.¹²

Een andere test die wordt gebruikt om soorten depressie te onderscheiden is de thyrotropin-releasing hormone stimulation test (TRHST). Er waren indicaties dat de TSH-respons op TRH een biologische marker was voor endogene depressie. Recente studies tonen echter inconsistente resultaten, doordat leeftijd en geslacht mogelijke confounders waren in de eerdere studies. Ook wordt de bruikbaarheid van de test in twijfel getrokken doordat de gevoeligheid voor het vaststellen van endogene depressie vrij laag is. Met de TRHST kan het verschil tussen endogene en nonendogene depressie wel significant aangetoond worden.¹²



figuur 2.1 Bij depressie is er sprake van een mono-aminetekort in de synapspleet.¹³

Tabel 2.2 Overzicht van de antidepressiva¹⁴

Antidepressiva	Voorbeelden
TCA	amitriptyline, doxepine, clomipramine, nortriptyline
Niet-tricyclische antidepressiva	
SRI's	
SSRI's	citalopram, fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine
Niet-specifieke serotonineheropnameremmers	trazodon, nefazodon
Overige niet-tricyclische stoffen	mianserine, mirtazapine, moclobemide

kernen. Daardoor hebben depressieve mensen een somberder kijk op de wereld en zijn ze te veel bezig met het verwerken van emotionele gebeurtenissen.⁹ (Zie Tabel 2.1)

2.2 Soorten depressie

Door de verscheidenheid aan symptomen zijn er vele soorten depressieve stoornissen gekarakteriseerd. Grofweg is een depressieve stoornis in twee soorten in te delen. Er is de *unipolaire depressieve stoornis*, waarbij de gemoedstoestand verandert in één richting. Bij de *bipolaire depressie* komen zowel depressieve als manische perioden voor. Er zijn verscheidene tests beschikbaar als indicatie om de soort depressie vast te stellen, hierover later meer.¹¹

De unipolaire depressie komt verreweg het meest voor. Driekwart van de unipolaire stoornissen is niet familiair en wordt geassocieerd met stressvolle gebeurtenissen. Er treden symptomen als angst en agitatie op. De resterende 25 procent van de unipolaire depressies zijn endogene depressies. De *endogene depressie* vertoont een familiair patroon en is niet gerelateerd aan externe stress. Klinisch wordt er onderscheid gemaakt tussen deze twee vormen van unipolaire depressie, er is echter weinig bewijs dat antidepressiva selectiviteit tussen beide vormen vertonen.¹¹

Een bipolaire depressie komt veel minder vaak voor dan een unipolaire depressie. Een bipolaire depressie ontstaat meestal bij jongvolwassenen en vertoont een sterk erfelijke tendens. Gedurende weken treden afwisselend manische en depressieve perioden op.¹¹

Niet alle verschillende vormen van depressie zijn hier relevant. Omdat een bipolaire depressie relatief weinig voorkomt, zal de nadruk komen te liggen op de unipolaire depressieve stoornis.

(Voor meer informatie over de oorzaken van een depressie en het vaststellen van een depressie met behulp van functionele tests, zie kader 2.1.)

2.3 Het stellen van de diagnose

Een classificatie van depressieve symptomen is terug te vinden in de DSM[®]-IV. De DSM-IV kan gezien worden als een vrij algemene ingang om psychiatrische stoornissen te classificeren en is veelal

toonaangevend op dit gebied. Een vitale depressie wordt gekarakteriseerd door ten minste twee weken van depressieve episodes en interesseverlies.¹²

Er moet aan vijf criteria worden voldaan om de diagnose (vitale) depressieve stoornis (DSM-IV) te stellen.

2.4 Soorten antidepressiva

De antidepressiva worden onderverdeeld in twee farmacologische hoofdgroepen: TCA* en verwante verbindingen en de niet-tricyclische antidepressiva. Deze verdeling vindt plaats op grond van het bijwerkingenprofiel en de ernst van de bijwerkingen. De niet-tricyclische antidepressiva worden vervolgens ook onderverdeeld in twee groepen: de SRI's* en de overige niet-tricyclische stoffen. De groep van de SRI's tenslotte bestaat uit de SSRI's* en de niet-specifieke serotonineheropnameremmers. Zie tabel 2.2 voor een overzicht van de verschillende antidepressiva met enkele voorbeelden van antidepressiva in elke groep. Van de antidepressiva zijn de TCA het oudst; deze zijn al meer dan 40 jaar beschikbaar. Hierdoor is er het meeste bewijs voor de effectiviteit van TCA.^{14,15}

Om te kunnen begrijpen hoe antidepressiva hun werking uitoefenen, worden in kader 2.2 de aangrijpingspunten van de meest gebruikte antidepressiva besproken.

2.5 Werkingsmechanismen en effecten van antidepressiva

Het klinisch effect van antidepressiva is het normaliseren van de stemming en van andere kenmerken van een depressie, zoals interesseverlies en schuldgevoelens. De werking van antidepressiva wordt pas merkbaar na twee tot vier weken; bijwerkingen kunnen echter enkele uren na de eerste inname al optreden.¹⁴

Om de werkzaamheid van een antidepressivum vast te stellen, wordt vaak gebruik gemaakt van de 17- of 21-punten Hamilton Depressie Schaal (HAMD) en de Åsberg Depressie Rating Schaal (MADRS). Hierbij wordt vaak gekeken naar het percentage respons. Respons op de behandeling wordt gedefinieerd als ten minste 50 procent vermindering van de HAMD-score na zes weken behandeling. Uit kortdurende placebogecontroleerde onderzoeken bleek dat de respons op an-

tidepressiva tussen de 40 en 65 procent ligt.¹⁴

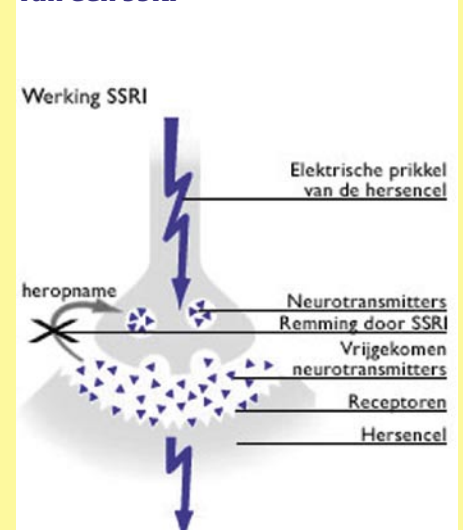
Er zijn geen significante verschillen in werkzaamheid tussen de verschillende antidepressiva. Ook is het niet te voorspellen welke patiënt beter zal reageren op een overwegend serotonerg of noradrenerg werkend antidepressivum.

Het exacte werkingsmechanisme van antidepressiva is onbekend. Alle antidepressiva zorgen op korte termijn voor een toename van de hoeveelheid transmitters (NA, 5-HT en DA*) in de synapspleet. De TCA en de SRI's zorgen voor heropnameremming van voornamelijk NA en/of 5-HT uit de synapspleet. Hierdoor wordt de actie van 5-HT en NA versterkt. SSRI's inhiberen selectief de heropname van 5-HT in de synaps. Dit is schematisch weergegeven in figuur 2.2. Niet-specifieke serotonineheropnameremmers en mianserine en mirtazapine zorgen voor postsynaptische blokkade van de 5-HT₂-receptor. De betekenis hiervan is onduidelijk in het kader van de antidepressieve werking; mogelijk speelt het aangrijpen op deze receptor een rol bij de bijwerkingen.^{14,15} (Zie fig. 2.2)

De SSRI's en de serotonerge TCA hebben, naast en los van het antidepressieve effect, ook een anxiolytische werking. Deze middelen hebben dan ook een breder toepassingsgebied: ze zijn ook werkzaam bij paniekstoornis, OCD, sociale fobie, gegeneraliseerde angststoornis en post-traumatische stressstoornis.¹⁴

Heropnameremming ten gevolge van heropnameremmers treedt direct op. Toch is het antidepressief effect pas merkbaar na enkele weken. Er wordt verondersteld dat bij langdurig gebruik van antidepressiva postsynaptische receptor-modificatie optreedt en dat dit in grote mate verantwoordelijk is voor het antidepressief effect. Op lange termijn is er ook sprake van down-regulatie van het aantal 5-HT₂-receptoren.¹⁴

Figuur 2.2 Schematische werking van een SSRI¹⁶



Tabel 3.1 Mate van verstandelijke belemmering gerelateerd aan verschillende symptomen⁸

Mate van verstandelijke belemmering	Atypische symptomen
matig	Huilerigheid Stemmingsvariaties overdag Energieverlies Interesseverlies
gemiddeld	Weinig zelfwaardering Sociale isolatie Zelfverwondend gedrag Gewichtsverlies
ernstig	Gillen Agressie Zelfverwondend gedrag

2.6 Doseringen en bijwerkingen van antidepressiva

Normale doses van TCA liggen tussen de 75 en 150 mg. Voor alle TCA geldt dat amine-heropname in zenuwuiteinden geblokkeerd wordt door competitie met de bindingsplaats van het dragereiwit. Bij de TCA zijn de bijwerkingen het gevolg van het aangrijpen op de verschillende receptoren en neurotransmittersystemen. Door het antagoneren van de muscarine-receptor zijn de parasympholytische effecten het belangrijkste. Deze effecten zijn bijvoorbeeld een droge mond, duizeligheid, obstipatie, erectiestoornis, tachycardie en sterke transpiratie bij geringe inspanning. Door blokkade van de α_1 -receptor kunnen orthostatische hypotensie en duizeligheid ontstaan. Door de antihistaminerge werking kan hypnose-datie optreden. Verder neemt het gewicht vaak toe door gebruik van TCA; dit is een bijwerking met onbekende achtergrond. Ook wordt de REM-slaap onderdrukt. Er zijn aanwijzingen dat bij het plotseling stoppen van TCA onttrekkingsverschijnselen kunnen optreden. Veel symptomen hiervan worden toegeschreven aan 'rebound' cholinerge activatie.^{13,14}

Bij de SSRI's ligt een normale dosis tussen de 20 en 60 mg en hoger voor fluvoxamine en sertraline. Het voordeel van de meeste SSRI's is dat deze meer of minder vervelende bijwerkingen vertonen dan de TCA. Het bijwerkingenprofiel van de SSRI's citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline en venlafaxine wordt over het algemeen veroorzaakt door serotoninepotentiëring en omvat o.a. maagdarmlaatsen (misselijkheid, overgeven, diarree), hoofdpijn, anorexie, agitatie, slapeloosheid en bloedingen. Andere bijwerkingen van SSRI's zijn slaperigheid, tremoren, autonome effecten (zoals droge mond en transpiratie) en seksuele stoornissen. Soms kan het gewicht toe- of afnemen. Misselijkheid wordt veroorzaakt door stimulatie van de 5-HT₃-receptor. Stimulatie van de 5-HT₂-receptor leidt tot de bijwerkingen alertheid, slapeloosheid, motorische onrust en mogelijk ook angst. De hoofdpijn

ontstaat waarschijnlijk door de remming van de serotonineheropname.^{14,15}

De frequentie van bijwerkingen door SSRI's verschilt onderling weinig, er zijn echter wel aanwijzingen dat fluvoxamine minder goed wordt verdragen dan de rest. Verder treden bij paroxetine vaker onttrekkingsverschijnselen op dan bij de andere SSRI's.¹⁴

Van de niet-specifieke serotonineheropnameremmers zorgen trazodon en nefazodon door blokkade van de α_1 -receptor voor slaperigheid als belangrijkste bijwerking. Mirtazapine en mianserine heb-

3. Depressie bij Downsyndroom

3.1 Klinisch beeld bij verstandelijke belemmering

Er is vrij weinig onderzoek gedaan naar depressie bij Downsyndroom. Daarom zal depressie bij verstandelijke belemmering in het algemeen gedeeltelijk als handvat worden gebruikt.

Bij mensen met een verstandelijke belemmering is de symptoompresentatie van een depressie anders dan bij de algemene populatie. Uit enkele onderzoeken is gebleken dat depressieve symptomen in zekere mate variëren met de mate van verstandelijke belemmering. Hoe milder de verstandelijke belemmering, hoe meer de depressieve symptomen lijken op de symptomen zoals die voorkomen in de algemene populatie. Mensen met een ernstige verstandelijke belemmering vertonen bij een depressie meer atypische symptomen, zoals irritatie, psychomotorische agitatie en meer gedragsproblemen, dan mensen met een matige verstandelijke belemmering. Op basis van de mate van verstandelijke belemmering vertonen de patiënten zowel de algemene symptomen zoals depressieve stemming en slaapstoornissen, als enkele atypische symptomen. Voor een overzicht van atypische symptomen gebaseerd op mate van verstandelijke belemmering, zie tabel 3.1.8.

ben ook slaperigheid als belangrijkste bijwerking; in dit geval komt dat door onder andere de antihistaminerge werking.¹⁴

2.7 Het maken van een keuze

De keuze voor een bepaald antidepressivum wordt gemaakt op grond van de ernst van de depressie, comorbiditeit, bijwerkingen, ervaringen en de kosten:

- Ernst van de depressie: bij een ernstige depressie en bij patiënten opgenomen in een kliniek gaat de voorkeur uit naar TCA. Bij ernstige depressie met melancholische en/of psychotische kenmerken zijn de TCA duidelijk het meest effectief gebleken.
- Comorbiditeit: bij depressies met duidelijke angstsymptomen hebben serotonerge TCA zoals clomipramine en imipramine en SSRI's de voorkeur.
- Bijwerkingen en ervaringen: Het bijwerkingenprofiel van de SSRI's is gewoonlijk minder (vervelend) dan dat van de TCA. Nog een nadeel van de TCA is het gevaar van toxiciteit bij overdosering. Verder zijn er aanwijzingen dat de therapietrouw slechter is bij TCA en dat de uitval bij de behandeling groter is dan bij de SSRI's.
- Prijs: TCA zijn verreweg de goedkoopste antidepressiva. Niet-tricyclische antidepressiva zijn zo'n 3 tot 9 keer zo duur.¹⁴

3.2 Klinisch beeld bij Downsyndroom

Bij Downsyndroom zijn de meest beschreven symptomen en tekenen van depressie de volgende:

- depressieve stemming
- verlies van eetlust
- slaapstoornis
- psychomotorische vertraging
- sociale terugtrekking
- anhedonie
- huilerigheid
- energieverlies
- regressie van zelfverzorging
- hypochondrie
- agressie
- verminderde spraak

Minder frequent voorkomende symptomen zijn gedachten aan de dood, gevoelens van waardeloosheid en schuld. De depressieve symptomen uiteten zich dus vooral als gedragsveranderingen.⁸

3.3 Het stellen van de diagnose bij verstandelijke belemmering en Downsyndroom

Het stellen van de diagnose depressie levert nogal eens problemen op bij mensen met een verstandelijke belemmering, door de complexe psychiatrie in deze groep. Dit is bij mensen met Downsyndroom niet anders, omdat die immers ook een verstandelijke belemmering hebben.

Het aantal studies dat gedaan is onder groepen met Downsyndroom, is beperkt. De grootste moeilijkheid bij het bestuderen van depressie bij Downsyndroom is het gebrek aan algemene diagnostische criteria.⁸

Bij het stellen van de diagnose wordt meestal gebruik gemaakt van schalen als de DSM-IV en ICD*-10. Beide zijn oorspronkelijk ontworpen voor gebruik in de algemene populatie, en de criteria voor het vaststellen van depressie berusten meestal op zelfrapportering van subjectieve gevoelens, zoals verbale expressie van gevoelens van droefheid. Mensen met een verstandelijke belemmering kunnen hun gedachten en gevoelens echter minder goed onder woorden brengen, doordat bij hen de verbale vaardigheden, het denkvermogen en het totale cognitieve functioneren op een lager niveau liggen dan in de algemene populatie het geval is. De validiteit en betrouwbaarheid van deze schalen is dan ook onvoldoende bestudeerd wanneer er sprake is van verstandelijke belemmering.

Bovendien maakt de ICD-10 geen onderscheid tussen gedragsproblemen voortkomend uit verstandelijke belemmering of secundair aan een psychiatrische stoornis. Deze factoren beperken de waarde van de DSM-IV en de ICD-10 bij het diagnosticeren van een depressie bij mensen met een verstandelijke belemmering.^{8,17,19}

Dit kan leiden tot een verkeerde diagnose, zoals die van een psychotische stoornis. Het is niet ongevoerd dat er zich psychotische symptomen manifesteren bij depressie bij Downsyndroom, zoals hallucinatie-achtig tegen zichzelf spreken [*Noot van de redactie: op zich is in zichzelf praten heel gewoon bij mensen met Downsyndroom, zie daarvoor o. a. 'Het "in zichzelf praten" van volwassenen met Down syndroom' van McGuire, Chicoine & Greenbaum in nummer 41 van dit blad (lente 1998)*], verlies van vaardigheden en terugtrekking. Complicaties in de diagnostiek treden verder op door medische condities die bij Downsyndroom veel voorkomen, zoals hypothyreoïdie* en vitamine B12-deficiëntie. Deze kunnen symptomen vertonen die op die van depressie lijken.¹⁸

Het stellen van de diagnose depressie wordt bovendien bemoeilijkt door het probleem onderscheid te maken tussen depressie en de ziekte van Alzheimer. Depressie en Alzheimer kunnen samen bestaan bij Downsyndroom, en de symptoompresentatie is gedeeltelijk gelijk. Symptomen die bij beide voor kunnen komen, zijn een verstoorde slaapcyclus, eetlustveranderingen, apathie, humeurigheid, irritatie, agressie, psychomotorische agitatie of vertraging en geheugenverlies. Hierdoor wordt een depressie vaak verondersteld Alzheimer te zijn en treedt dus verkeerde interpretatie van de depressie op.^{8,18,19}

Behalve het stellen van een verkeerde diagnose, kan de depressie over het hoofd gezien worden, doordat de symptomen worden geïnterpreteerd als 'gewoon' horend bij Downsyndroom. Dit is het fenomeen van de 'diagnostische overschaduw': sommige emotionele problemen lijken minder ernstig dan ze in werkelijkheid zijn, als ze in de context van de effecten van de verstandelijke belemmering gezien worden. Dit is een belangrijk fenomeen, omdat dit naast de complexiteit bij het stellen van de diagnose, nog een extra barrière oplevert op de weg naar passende behandeling.

Verder werd in het verleden wel gedacht dat verstandelijke belemmering en psychopathologie niet samen bestonden. Dit leidde ertoe dat mensen met een verstandelijke belemmering slechts aarzelend werden gediagnosticeerd met een emotionele stoornis, ook al waren de symptomen aanwezig. Recentelijk is het optreden van beide problemen naast elkaar meer geaccepteerd.^{17,20,21}

Bij diagnostische overschaduw treedt in feite onderschatting van problemen op. Als tegenhanger hiervan kan ook overschatting van problemen ontstaan,

door het optreden van pathoplastieiteit. Dit is het verschijnsel dat de ernst van de verstandelijke belemmering invloed heeft op de symptomatologie en de manier waarop de stoornis zich manifesteert, verandert. Hierdoor kan het voorkomen dat sommige symptomen niet optreden (bijv. schuld) in tegenstelling tot in de algemene populatie, terwijl andere, die men minder terugvindt in de algemene populatie, veel voorkomen (bijv. agressie). Door de DSM-IV worden sommige gedragingen ten gevolge hiervan als pathologisch gezien, terwijl deze normaal kunnen zijn bij aanwezige verstandelijke belemmering.¹⁷

De beperkte bruikbaarheid van de normale classificatiesystemen als de DSM-IV heeft ertoe geleid dat er psychiatrische classificatiesystemen zijn ontworpen, specifiek voor gebruik bij mensen met een verstandelijke belemmering. Enkele hiervan zullen worden besproken.

De DC-LD (Diagnostic Criteria for Psychiatric Disorders for Use with Adults with Learning Disabilities/Mental Retardation) is een nieuw psychiatrisch classificatiesysteem, specifiek ontworpen voor gebruik bij volwassenen met gemiddelde tot ernstige verstandelijke belemmering. In

Kader 3.1 Evaluatie van de DASH-II en vergelijking met de DSM-IV

Ter validatie is de DASH-II vergeleken met de DSM-IV. Het onderzoek is gedaan onder een groep bestaande uit 57 personen met een ernstige verstandelijke belemmering, die vervolgens in drie groepen is verdeeld. Groep 1 bestond uit 18 personen met een DSM-IV diagnose van depressie. Groep 2 en 3 waren de controlegroepen, bestaande uit respectievelijk 19 personen met een DSM-IV diagnose van autisme en 20 personen zonder DSM-IV diagnose (geen psychische problemen). Groep 2 is opgenomen in het onderzoek om vast te stellen dat de depressiesubschaal gebruikt kan worden om depressie van andere vormen van psychopathologie te onderscheiden.²¹

Van de 18 personen in de depressieve groep, kwamen er 4 niet in de depressieve subschaal terecht. Drie van deze 'missers' konden verklaard worden door medicatiegebruik en bipolariteit. Dit in aanmerking genomen, werd 93,3% van de depressieve personen juist gediagnosticeerd door de DASH-II. Na het heroverwegen van de criteria (waar verder niet op ingegaan zal worden), kwam uit groep 2 100% in de autisme-subschaal terecht.²¹

Om ook de depressie-subschaal op zich te valideren, is vervolgens gekeken naar gerelateerde psychopathologiesymptomen. De kernsymptomen en geassocieerde symptomen, evenals comorbiditeit met de diagnose, werden geëvalueerd. De procedure was als bij het eerste onderdeel van het onderzoek. Er kwamen in totaal 15 kern- en geassocieerde symptomen uit het onderzoek, waarbij 6 kernsymptomen eruit sprongen omdat deze bij meer dan 45% van de patiënten voorkwamen. Deze kernsymptomen waren vooral nonverbaal en besloegen slaap- en eetproblemen, psychomotorische moeilijkheden en irritatie. Het is niet verbazingwekkend dat de kernsymptomen overwegend nonverbaal van aard zijn, omdat alle personen een ernstige verstandelijke belemmering hadden. Verder had meer dan 40% van de onderzochte patiënten een stijging in de manie- en impulsstoornis-subschalen. Verhoging op de manie-subschaal is niet vreemd, omdat er sprake kan zijn van een bipolaire stoornis. Impulsmoeilijkheden zijn moeilijk te verklaren als symptoom van depressie.²¹

Al met al lijkt de DASH-II een valide indicator voor depressie – vastgesteld met behulp van de DSM-IV- te zijn. De DSM-IV blijft in gebreke bij ernstige verstandelijke belemmering; de DASH-II kan tot hulp zijn om het diagnostische plaatje compleet te maken. De DASH-II is de enige schaal voor depressie voor personen met ernstige verstandelijke belemmering, waarvan het verband met de DSM-IV gelegd is. Dit is belangrijk bij het bestuderen van depressie bij mensen met een ernstige verstandelijke belemmering.²¹

de DC-LD is dan ook meer aandacht voor gedragsmanifestaties dan voor de expressie van emoties via verbale vaardigheden. Bij milde verstandelijke belemmering zouden de DSM-IV en ICD-10 meer geschikt kunnen zijn. De DC-LD is gebaseerd op bestaande literatuur en de kennis en ervaring van psychiaters die in de praktijk werken met mensen met een verstandelijke belemmering.

Kennis van de pathoplastische effecten van verstandelijke belemmering op de psychopathologie is ingebouwd in de criteria. De criteria en classificatie zijn getest op 709 klinische gevallen; in 96,3 procent van de gevallen kwam de diagnose volledig overeen met de klinische opinie. De DC-LD is niet op kinderen getest. Gebruik wordt alleen aanbevolen aan professionals (net als voor de DSM-IV en de ICD-10 overigens). De structuur is hiërarchisch van opbouw.

Zoals eerder genoemd, is ook de DASH-II (Diagnostic Assessment for the Severely Handicapped II) ontwikkeld, speciaal voor het diagnostiseren van depressie bij ernstig mensen met een verstandelijke belemmering. De DASH-II bestaat uit 84 items, verdeeld over 13 diagnostische categorieën. De 13 subschalen zijn:

1. stereotyperingen en tics
2. zelfverwondend gedrag
3. pervasieve ontwikkelingsstoornissen
4. orgaansyndromen
5. angst
6. depressie/stemming
7. manie
8. schizofrenie
9. eliminiatiestoornissen
10. eetstoornissen
11. slaapstoornissen
12. seksuele stoornissen
13. impulscontrole en ander veelzijdig gedrag

Elk item krijgt een 0, 1 of 2 voor frequentie, duur en ernst van de gedragssymptomen.²¹ Voor een verdere, diepgaande evaluatie van de DASH-II en een vergelijking met de DSM-IV zie kader 3.1.

Ook zijn er criteria voor depressie voorgesteld voor gebruik in de Downsyndroom-populatie: de Kettering/Leicester-criteria.

Er zijn nog enkele andere lijsten die worden gebruikt om psychiatrische diagnoses te stellen bij mensen met een verstandelijke belemmering. Zo zijn er de PIMRA*, CBCL* en Zung Self-rating Depression Scale. De PIMRA is gebaseerd op de DSM-III en wordt vaak gebruikt bij adolescenten en volwassenen met verschillende mate van verstandelijke belemmering. De PIMRA bestaat uit 56 items verdeeld over 8 schalen, te weten schizofrenie, affectieve stoornis, psychoseksuele stoornis, aanpassingsstoornis, persoonlijkheidsstoornis en inadequate (sociale) aanpassing. Elke schaal bestaat uit 7 symptomen. Om een stoornis te kunnen vaststellen,

moeten er 4 van de 7 symptomen aanwezig zijn. Er zijn twee versies van de PIMRA beschikbaar: een zelfbeoordelingsversie en een informantensversie.^{19,22}

De CBCL is een gestandaardiseerde lijst, gecompleteerd door ouders, om gedragsproblemen bij kinderen van 4 tot 16 jaar vast te stellen. Bij de CBCL zijn 118 gedragsproblemen verdeeld over 8 subschalen, zowel aan interne als externe problemen gerelateerd. Zung Self-rating Depression Scale bestaat uit 20 items, waarvan elk wordt gewaardeerd op een vijfpunten schaal. Uit een onderzoek met 50 adolescenten met milde en gemiddelde verstandelijke belemmering met een DSM-IV-diagnose van depressie, is gebleken dat de validiteit van de PIMRA en de CBCL hoog is.¹⁹

Het blijkt dat er verschillende hulpmiddelen zijn ontwikkeld om depressie te kunnen vaststellen bij mensen met een verstandelijke belemmering. Al deze lijsten en schalen hebben hun nut. Grofweg volgen alle handleidingen hetzelfde patroon: een indeling in schalen, welke in items zijn onderverdeeld. Ondanks deze overeenkomst zijn er veel verschillende methoden ontwikkeld. Alleen dit feit geeft al aan dat de diagnostiek complex is. Het is daarom moeilijk één sluitende methode te ontwikkelen om depressie vast te stellen bij verstandelijke belemmering. Een combinatie van verschillende schalen kan uitkomst bieden bij de diagnosestelling.

3.4 Prevalentie van depressie

Onder mensen met een verstandelijke belemmering komen meer psychiatrische stoornissen voor dan in de algemene populatie. De prevalentie wordt geschat als drie tot vier keer zo hoog als in de algemene populatie.^{19,23}

De prevalentie van een depressie wordt in de algemene populatie geschat op 10 tot 25 procent voor vrouwen en 5 tot 12 procent voor mannen. Uit een studie met volwassenen met een verstandelijke belemmering die klinisch patiënt bij een psychiatrische kliniek waren, bleek dat 9,1 procent een depressie had. De oorzaken van een depressie zijn bij beide populaties gelijk.⁸

Bepaalde vormen van primaire verstandelijke belemmering kunnen een predispositie geven voor de ontwikkeling van bepaalde psychiatrische stoornissen. Zo zijn er duidelijke associaties tussen de verstandelijke belemmering bij Downsyndroom en het optreden van psychische ziekte. Mensen met Downsyndroom hebben dan ook meer gedragsproblemen en psychiatrische problemen dan mensen in de algemene populatie. Mensen met Downsyndroom lijken wel minder kwetsbaar voor psychische stoornissen dan mensen met een verstandelijke belemmering van andere aard.

Daarentegen komt depressie meer voor

bij mensen met Downsyndroom dan bij andere mensen met een verstandelijke belemmering. Het spectrum van psychische stoornissen bij Downsyndroom verschilt dus van dat bij andere groepen mensen met een verstandelijke belemmering. Bij Downsyndroom komen depressie en dementie vaker voor; terwijl bij andere mensen met een verstandelijke belemmering vaker geleidingsstoornissen, persoonlijkheidsstoornissen of schizofrenie/paranoïde stoornissen voorkomen; zo blijkt uit onderzoek gedaan in 1992.^{23,24,25}

Uit studies waarin de prevalentie van psychiatrische ziekten en depressie bij Downsyndroom zijn onderzocht, komen veelal overeenkomstige percentages.

In 1991 is er onderzoek gedaan in een groep klinische patiënten met Downsyndroom jonger dan 20 (261 personen) en met een groep klinische patiënten met Downsyndroom ouder dan 20 (164 personen). Psychiatrische diagnoses werden gesteld volgens DSM-III-R-criteria. De totale frequentie psychiatrische stoornissen was 22,1 procent; dit is lager dan bij andere groepen mensen met een verstandelijke belemmering.

Van de groep jonger dan 20 jaar had 17,6 procent een psychiatrische stoornis. Deze stoornissen omvatten meestal gedragsstoornissen met opstandigheid en agressie, aandachtsproblemen, angststoornissen, repetitief en vernielend gedrag en gastro-intestinale problemen. Bij de volwassen groep (ouder dan 20 jaar) had 25,6 procent een psychiatrische stoornis en in deze groep kwam depressie significant vaker voor: 6,1 procent had een depressieve stoornis.^{24,25}

Het eerder genoemde onderzoek in 1992 werd gedaan in een groep van 371 volwassenen met Downsyndroom. Psychiatrische diagnoses werden gesteld volgens ICD-9-criteria. De groep werd vergeleken (d.m.v. matching*) met een groep volwassenen met een verstandelijke belemmering van andere aard, op grond van geslacht, leeftijd en woonsituatie. Vervolgens werd de psychiatrische morbiditeit onderzocht in beide groepen. Bij Downsyndroom had 11,3 procent een of meer depressieve perioden; bij de controlegroep lag dit percentage slechts op 4,3 procent.²³

3.5 Oorzaken van depressie bij Downsyndroom

Waardoor komt het nu dat volwassenen met Downsyndroom een grotere kans op depressie hebben? Hiervoor zijn verschillende mogelijke verklaringen, hard bewijs is er echter (nog) niet.

Zoals eerder beschreven, wordt unipolaire depressie in de algemene populatie geassocieerd met stress. De relatie tussen stress en depressie wordt extra interessant als er sprake is van verstandelijke belemmering. In het leven van mensen

met een verstandelijke belemmering treden namelijk vaker traumatische gebeurtenissen op, zoals het gescheiden worden van ouders/verzorgers. Ook komen seksueel misbruik en mishandeling voor. Uit een studie onder mensen met een verstandelijke belemmering met een depressie is gebleken dat één tot drie maanden voordat de depressie begon, er een hoge frequentie van zulke traumatische gebeurtenissen was. Deze gebeurtenissen worden dan ook geassocieerd met het optreden van depressie bij deze groep mensen.⁸

Behalve levenservaringen zijn er nog andere omgevingsfactoren waarmee depressie bij volwassenen met Downsyndroom wordt geassocieerd, zoals genetische erfelijkheid en het biochemisch milieu. Inzake de erfelijkheid worden bepaalde genetische factoren, die een relatie hebben met trisomie 21, geassocieerd met het vaker optreden van depressie bij Downsyndroom. Ook een combinatie van deze genetische factoren en stress is een mogelijkheid.^{8,25}

Het biochemisch milieu als mogelijke oorzaak voor depressie is een zeer interessante. De spil in dit verhaal is 5-HT. Hierover is meer te vinden in kader 3.2.

Een nieuwe ontwikkeling met betrek-

king tot 5-HT is dat het functioneren van de darm niet los kan worden gezien van de hersenfunctie. De darmfunctie wordt mede beïnvloed door het brein; dit wordt de hersen/darm-as genoemd. [Noot van de redactie: zie hierover bijvoorbeeld ook 'Over darmproblemen, vaccinaties en autisme', De Graaf, Down+Up nr 63 (herfst 2003).]

Dit verband is gelegd doordat bij IBS (Irritable Bowel Syndrome) in de algemene populatie een veel hoger percentage aan depressieve stoornissen en overmatige angstbeleving voorkomt dan bij de rest van de bevolking. Blijkbaar is hier dus sprake van een combinatie van een psychisch/psychotisch en een somatisch probleem en is er een relatie tussen de hersenen en de darm. 5-HT komt zowel in de hersenen als in de darm voor. In de hersenen is 5-HT een belangrijke regulator van o.a. stemmings- en angststoornissen. In de darm zorgt 5-HT voor signaaloverdracht naar cellen betrokken bij de darmmotiliteit.²⁷

Er is groeiend bewijs dat coeliakie, een spijsverteringsstoornis door overgevoeligheid voor gluten, meer voorkomt bij Downsyndroom (4,6-7,1%) dan bij de algemene populatie. Ook hebben personen met Downsyndroom verlaagde metabole

snelheden in rust.²⁴ In het licht van de ontdekte verbanden tussen de darm en hersenen, zou het dus kunnen dat mensen met Downsyndroom een grotere kans hebben op depressie doordat hun spijsvertering en/of darmfunctie niet optimaal is.

De verlaagde metabole snelheden bij Downsyndroom dragen bij aan meer overgewicht in deze populatie. Bij volwassenen met Downsyndroom correleert een lager gewicht met levensstijlvariabelen in de zin van meer bevrediging in vriendschappen en betere toegang tot recreatie- en sociale mogelijkheden.²⁴ Het is dus ook een mogelijkheid dat de kans op depressie toeneemt bij Downsyndroom, doordat er in deze groep meer overgewicht voorkomt.

Nog een verklaring voor de verhoogde prevalentie van depressie bij Downsyndroom is de mogelijkheid dat een vermeende depressie eigenlijk een vroeg stadium van de ziekte van Alzheimer is, omdat bij de algemene populatie de ontwikkeling van Alzheimer voorafgegaan kan worden door depressieve symptomen als terugtrekking, desinteresse en inactiviteit. Uit onderzoek bleek echter dat de gemiddelde leeftijd bij een groep depressieve Downsyndroom-patiënten 29 jaar

Kader 3.2 Het biochemisch milieu als mogelijke oorzaak voor depressie

Het biochemisch milieu als mogelijke oorzaak voor depressie

5-HT is een belangrijke neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel. In de periferie komt 5-HT voor in de darmwand. Hier bevindt het grootste deel van de 5-HT zich in enterochromaffinecellen. In het bloed komt 5-HT in hoge concentratie voor in bloedplaatjes. Bij aggregatie van bloedplaatjes op plaatsen van weefselbeschadiging wordt 5-HT hieruit afgegeven.¹¹

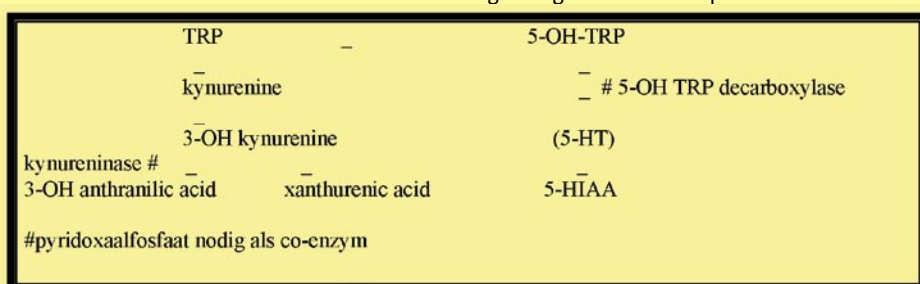
De voorloper van 5-HT is TRP uit het dieet. TRP wordt na inname opgenomen in de zenuwen, waar eerst omzetting plaatsvindt tot 5-OH-TRP* door tryptofaan hydroxylase. Tryptofaan hydroxylase doet dit alleen in de zenuwen en chromaffinecellen. Zie voor het tryptofaanmetabolisme figuur 3.1. 5-HT-synthese wordt vooral gereguleerd door de beschikbaarheid van TRP en de activiteit van tryptofaan hydroxylase.¹¹

Bij verscheidene vormen van verstandelijke belemmering is er sprake van een veranderde serotonine-activiteit, waaronder bij Downsyndroom. Bij Downsyndroom is het tryptofaanmetabolisme op verschillende plaatsen abnormaal. In 1965 werd het effect van een dosis TRP op het serotoninegehalte in het bloed onderzocht bij 12 adolescenten met Downsyndroom en 10 controles. Ook is de rol van vitamine B6 (pyridoxine) onderzocht, omdat dit een belangrijk co-enzym is bij verschillende stappen in de TRP-degradatie. Dit werd gedaan door de pyridoxine-antagonist DL-penicillamine toe te dienen.²⁶ Het basis-bloedserotoninegehalte bij Downsyndroom lag significant lager dan bij de controles en na een dosis TRP stegen de bloedserotoninegehalten niet. Na DL-penicillamine daalde het serotoninegehalte significant bij Downsyndroom. Pyridoxaalfosfaat werd dus inderdaad geantagoneerd door DL-penicillamine. Dan is na

grote daling in 5-HT-vorming als toename van xanthurenine acid te verwachten. Er trad echter een relatief grotere daling van 5-HT op en een relatief grotere stijging van xanthurenine acid. Op grond hiervan kan pyridoxinedeficiëntie worden verondersteld. Decarboxylatie van 5-OH-TRP is dus waarschijnlijk verminderd bij Downsyndroom.²⁶

Ook andere studies suggereren dat er bij Downsyndroom een staat van relatieve hyposerotonergie is, waarbij vooral de bloedplaatjes geen 5-HT lijken kunnen op te slaan door defecten in membraantransportmechanismen. Bloedplaatjes hebben normaal een 5-HT-opnamemechanisme met hoge affiniteit. Als bloedplaatjes de intestinale circulatie passeren, worden ze opgeladen met 5-HT. Bij Downsyndroom is er dus een defect in dit opnamemechanisme.^{8,11} Het is niet moeilijk voor te stellen dat het bloedserotoninegehalte hierdoor lager wordt.

Verminderde decarboxylatie van 5-OH-TRP bij Downsyndroom leidt tot een verminderde TRP-beschikbaarheid. Verminderde TRP-beschikbaarheid is gecorreleerd aan depressie. Volgens de mono-amine hypothese wordt een depressie veroorzaakt door een functioneel mono-amine tekort. Het lijkt dus een zeer plausibele verklaring dat bij Downsyndroom een grotere kans op depressie bestaat vanwege verminderde TRP-beschikbaarheid en hieruit voortkomende lage (bloed)serotoninegehalte.



Figuur 3.1 het tryptofaanmetabolisme²⁶

was, terwijl de gemiddelde leeftijd voor het optreden van klinische dementie op 54 jaar ligt. Dit verschil in leeftijd van 25 jaar was statistisch significant.^{23,25}

Daarom is het begin van dementie niet waarschijnlijk als reden voor het meer voorkomen van depressie bij Downsyndroom, te meer omdat de diagnose depressie juist vaak gemist wordt, doordat de symptomen voor Alzheimer worden aangezien. Het is dus niet logisch dat de depressieprevalentie door beginnende Alzheimer omhoog zou gaan.

Ten slotte wordt in de algemene volwassen populatie depressie soms causaal gerelateerd aan hypothyreoïdie. Hypothyreoïdie komt bij Downsyndroom veel voor (1:141 geboorten vergeleken met 1:4000 in de normale populatie). Bij depressieve Downsyndroom-patiënten is echter geen verhoogde prevalentie van hypothyreoïdie vastgesteld.²³

Duidelijk moge dan ook zijn dat antidepressiva (en andere psychofarmaca) relatief veel gebruikt worden door mensen met een verstandelijke belemmering. Antidepressiva worden echter lang niet altijd voorgeschreven omdat een depressieve stoornis is geconstateerd. Ze worden ook gebruikt bij andere symptomen, zoals slechte impulscontrole of zelfverwondend gedrag en zelfs soms als helemaal geen sprake is van een diagnose. Het verband tussen specifieke symptomen en het psychofarmacagebruik is dus lang niet altijd duidelijk, wat de behandeling niet ten goede komt.

Om een duidelijk causaal verband tussen symptomen en behandeling met psychofarmaca te bepalen, is daarom meer onderzoek nodig. Hierbij moeten gegevens over de effectiviteit van psychofarmacagebruik worden verzameld.²²

5. Antidepressiva bij verstandelijke belemmering en Downsyndroom

5.1 Inleiding

Er is vrij weinig onderzoek gedaan naar de effecten van antidepressiva (op een depressie) bij mensen met een verstandelijke belemmering en/of Downsyndroom. Hier is dan ook weinig over bekend.

Wat betreft de farmacologische behandeling van affectieve stoornissen worden bij mensen met een verstandelijke belemmering dezelfde strategieën gevolgd als bij de algemene populatie.²⁶ Deze strategieën omvatten farmacotherapeutische behandeling, gedragstherapie, omgevingsfactoren en identificatie van fysieke problemen.⁸

Anticholinerge en motorische bijwerkingen, delirium, interacties, toxische reacties en het serotoninesyndroom* komen in de praktijk echter vaker voor bij mensen met een verstandelijke belemmering. Dit zou moeten worden meegenomen in de praktijk.^{8,29}

Om meer inzicht te krijgen in de effecten van antidepressiva (al dan niet bij depressie) bij verstandelijke belemmering en/of Downsyndroom, zullen de gevonden onderzoeken met antidepressiva beschreven worden.

5.2 Citalopram

Er is in 2001 een onderzoek gedaan met citalopram. Allereerst een kort profiel van citalopram: het is een SSRI en remt dus selectief de serotonineheropname in de zenuw. Het transport van neurotransmitters terug de cel in wordt geblokkeerd door citalopram met de volgende affiniteit*: NA 0,025, 5-HT 86, DA 0,0036. De selectiviteitsratio* 5-HT/NA ligt op 3500 voor citalopram. Dit maakt citalopram de meest selectieve serotonineheropname-remmer die er is. Er is geen relatie tussen plasmaconcentratie en werking of bijwerkingen aangetoond. Citalopram is geïndiceerd bij depressie, vooral die met vitale kenmerken.

Citalopram dient terughoudend te worden voorgeschreven bij epilepsie. Bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar is de effectiviteit en veiligheid niet vastgesteld. Citalopram is beschikbaar als tabletten van 20 mg en 40 mg. De effectieve dosis is 40 mg/dag. Soms is 20 mg/dag voldoende; er mag maximaal 60 mg/dag worden voorgeschreven. De behandeling wordt voortgezet, totdat de patiënt 4 tot 6 maanden symptomenvrij is.^{14,30}

Het onderzoek was baseline-gecontroleerd*, prospectief*, lange-termijn en open* opgezet. De studie werd niet placebogecontroleerd* uitgevoerd, omdat dit ethisch niet als verantwoord werd beschouwd. Bovendien is het moeilijk twee vergelijkbare groepen te maken vanwege de complexiteit en de heterogeniteit van

de patiënten en symptomen. De deelnemers waren twintig patiënten in een kliniek met milde tot ernstige verstandelijke belemmering. Alle twintig patiënten hadden abnormaal gedrag in de richting van een depressieve stoornis.

De meeste patiënten waren niet verbaal competent, waardoor er voor de diagnosestelling vooral naar de gedragscomponenten van een depressie is gekeken. De diagnose werd op grond van waarschijnlijkheid gesteld en was gebaseerd op identificatie van een periode gekarakteriseerd door veranderde affectiviteit (depressief affect, labiliteit, dysforie, huilerigheid, angsten), motivatie (energieverlies, interesseverlies, anhedonie, teruggetrokken gedrag), motorische activiteit (psychomotorische agitatie of vertraging, stereotypisch gedrag, agressie, zelfverwondend gedrag, gillen, irritatie, impulsiviteit) en vitale symptomen (verlies van eetlust, slaapstoornissen, diurnale* variaties).

Begeleidende medicatie werd ten minste drie maanden voor het onderzoek stabiel gehouden en werd niet veranderd gedurende de eerste twaalf weken van de behandeling. Bij een positieve therapeutische respons werd de medicatie gestopt, met uitzondering van anticonvulsiva gebruikt door epilepsiepatiënten. Bij alle patiënten begon de behandeling met citalopram met een dagelijkse dosis van 20 mg. Gedurende de eerste zes weken bleef deze medicatie onveranderd. Hierna werd de dosering afhankelijk van de respons aangepast, tot een maximum van 60 mg/dag.²⁹

De resultaten waren overwegend positief. Bij negen patiënten werd een follow-upperiode van een jaar vol gemaakt. Bij de andere elf patiënten werd de laatste evaluatie na zes maanden uitgevoerd. Eén patiënt ontwikkelde convulsies gedurende de eerste behandelperiode en een andere patiënt raakte in delirium na een dosisverhoging tot 60 mg. Verder waren er geen belangrijke bijwerkingen.

Verbetering werd vastgesteld aan de hand van vermindering van de symptomen op het gebied van affectiviteit, motivatie, motorische activiteit en vitale symptomen. Bij twaalf patiënten werd een gemiddelde tot duidelijke verbetering vastgesteld. Bij de andere acht patiënten was er geen respons. Tussen deze twee groepen waren geen verschillen wat betreft leeftijd, geslacht, of initieel symptomoprofiel. Er trad dus bij 60 procent klinische verbetering op; dit was bij een dagelijkse dosis citalopram van 20-40 mg.

Er was een significante relatie tussen dagelijkse dosis en respons, waarbij lagere doseringen met een betere respons

werden geassocieerd. Deze bevinding wordt echter beïnvloed door het feit dat bij non-responders de dosis werd verhoogd. Gedurende lange-termijnbehandeling met citalopram in effectieve doses, werd in de periode van een jaar geen terugkeren van symptomen gezien. Ook werden er geen farmacokinetische interacties met andere geneesmiddelen gezien. Er mag dan ook geconcludeerd worden dat citalopram goed wordt getolereerd en veilig is als antidepressivum bij mensen met een verstandelijke belemmering met een effectieve stoornis.²⁹

5.3 Fluoxetine en paroxetine

In 1992 is een onderzoek met zestien patiënten met stereotypie* gedaan met fluoxetine in doses variërend van 20-80 mg, gebruikt gedurende langer dan drie maanden. Van de zestien patiënten hadden er zes ook een diagnose van depressie. Bij tien van de patiënten trad gemiddelde tot duidelijke verbetering op. In 1993 is een onderzoek met twee patiënten met vitale depressie gedaan. Zij kregen gedurende vijf tot negen maanden fluoxetine in een dosis van 20-40 mg. De symptomen namen bijna volledig af.⁸

Na onderzoek in 1995 werd vastgesteld dat een depressie bij mensen met een verstandelijke belemmering wel degelijk reageert op antidepressiva en dat SSRI's beter worden getolereerd en minder bijwerkingen veroorzaken dan TCA. Daarom is in 1996 een retrospectieve analyse gedaan van het gebruik van SSRI's bij mensen met een verstandelijke belemmering met een affectieve stoornis. Hierbij werd gekeken naar fluoxetine en paroxetine.³¹

Fluoxetine heeft, net als citalopram, de hoogste affiniteit voor het blokkeren van serotonineheropname; de affiniteiten voor de verschillende systemen zijn 0,41 voor NA, 120 voor 5-HT en 0,028 voor DA. De 5-HT/NA-selectiviteitsratio is 300. Indicaties voor fluoxetine zijn depressie in engere zin, vooral die met vitale kenmerken en boulimia nervosa. Fluoxetine is beschikbaar als capsules en tabletten van 20 mg. De gebruikelijke dosering is 20 mg/dag; de maximale dosering ligt op 60 mg/dag.^{14,30}

Paroxetine heeft, buiten dat het een SSRI is, zwakke anticholinerge eigenschappen. Net als citalopram en fluoxetine heeft paroxetine de hoogste affiniteit voor het remmen van het transportsysteem voor serotonineheropname, namelijk 800. Affiniteiten voor het remmen van NA en DA zijn respectievelijk 2,5 en 0,20. De 5-HT/NA-selectiviteitsratio is 318. Paroxetine is geïndiceerd bij depressie in engere zin, vooral die met vitale kenmerken. Andere indicaties voor paroxetine zijn OCD*, paniekstoornis en angststoornis. De dosering is gewoonlijk 20 mg/dag; eventueel kan deze worden verhoogd naar 50 mg/dag. Er wordt behandeld tot de patiënt

vier tot zes maanden symptomvrij is.^{14,30}

Alle patiënten in bovengenoemd onderzoek hadden een ICD-9-diagnose depressie. Ze waren in de drie voorgaande jaren behandeld met fluoxetine of paroxetine. 34 depressieve periodes waren behandeld met fluoxetine, 22 met paroxetine. Fluoxetine en paroxetine bleken gelijk wat betreft werkzaamheid bij depressie. Voor een volledige respons was voor paroxetine een dagelijkse dosis nodig van 30 mg; voor fluoxetine was dit 20 mg. Ook de bijwerkingen waren vergelijkbaar voor beide SSRI's. Agitatie en hypomanie kwamen vaker voor dan in de algemene populatie. Onthoudingsverschijnselen kwamen alleen bij paroxetine voor en waren agitatie en rusteloosheid. Er waren geen duidelijke symptomen van depressie. Er lijkt behandeling met paroxetine gedurende drie tot vier maanden nodig te zijn voordat onthoudingsverschijnselen optreden; dit was hier ook het geval.³¹

In 1998 zijn de SSRI's fluoxetine en paroxetine onderzocht voor gebruik bij volhardend en slechtaanpassend gedrag bij mensen met een verstandelijke belemmering. Onder volhardend gedrag vallen bijvoorbeeld stereotypisch gedrag en (compulsieve) rituelen. Onder slechtaanpassend gedrag vallen bijvoorbeeld agressie en zelfverwonding.³² Zeker deze laatste twee kunnen ook symptomen van depressie zijn bij mensen met een verstandelijke belemmering.

Om volhardend en slechtaanpassend gedrag onder controle te krijgen, worden verscheidene typen geneesmiddelen voorgeschreven, waaronder opiaatantagonisten, antipsychotica en antidepressiva. Bevestiging van de werkzaamheid van deze middelen door goede gecontroleerde onderzoeken, ontbreekt echter. De reden dat antidepressiva gebruikt worden, is dat deze symptomen lijken op die van OCD. Vooral SSRI's zijn efficiënt gebleken bij de behandeling van OCD en zijn hiervoor geïndiceerd. Waarschijnlijk is net als bij depressie een serotoninemechanisme betrokken bij deze aandoeningen. In 1992 bleek uit onderzoek dat fluoxetine in dagelijkse doses van 20-80 mg leidde tot een verbetering bij 10 van de 16 mensen met een verstandelijke belemmering met volhardend en slechtaanpassend gedrag en bij 15 van de 23 personen met een autistische stoornis.³² De maximale dosis lag hier dus hoger dan 60 mg.

Het onderzoek was een retrospectieve analyse van 33 volwassenen met een verstandelijke belemmering. De personen kregen fluoxetine of paroxetine voor de behandeling van volharding en autistische trekken en voor slechtaanpassend gedrag in het algemeen. Er werden alleen volwassen mensen met een verstandelijke belemmering ingesloten in het onderzoek die tussen 1991 en 1996 een SSRI voorgeschreven hadden gekregen. De indicatie voor de SSRI was primair volhar-

dend gedrag met stereotypen en rituelen (en dus niet depressie).³²

De behandelde groep bestond uit 33 volwassenen met een verstandelijke belemmering van gemiddeld 39 jaar oud. 70 procent was ernstig verstandelijk gehandicapt en 90 procent woonde in een woonvoorziening. Bij 30 procent was de verstandelijke belemmering een aangeboren syndroom. (Er worden geen specifieke syndromen genoemd, maar het is mogelijk dat hier personen met Down-syndroom bij waren.) Van de overige 70 procent was de oorzaak van de verstandelijke belemmering onbekend.

De meest voorkomende vormen van slechtaanpassend gedrag waren agressie, beschadiging van eigendommen en zelfverwonding. Het gemiddelde aantal slechtaanpassende gedragingen was vijf per persoon. Door de ernst van de symptomen gebruikte het grootste deel van de steekproef ook andere psychotrope geneesmiddelen, waardoor de voorgeschreven SSRI een toevoeging hierop was.³²

Fluoxetine werd in 68 procent van de behandelingsperiodes gebruikt; paroxetine in 32 procent van de gevallen. Geen enkele persoon kreeg beide SSRI's. De behandeling werd begonnen met een standaarddosering van 20 mg voor beide SSRI's. Later werden de doses bij 21 behandelingen verhoogd tot 80 mg voor fluoxetine en 40 mg voor paroxetine. Bij 15 behandelingen bleef de dosis op 20 mg, vooral vanwege bijwerkingen. Er was één behandeling met alleen een hoge dosis van 60 mg.

Bij vijf gevallen leidde verhoging van de dosis tot verbetering; in zes andere gevallen leidde dosisverhoging daarentegen tot verslechtering. De voornaamste reden om te stoppen met de behandeling was het optreden van bijwerkingen. Gemiddeld werd de voorgeschreven SSRI 13 maanden gebruikt. Er was geen significant verschil tussen de effecten van beide SSRI's.

Alleen de bijwerkingen verschilden een beetje, waarbij agitatie meer voorkwam bij fluoxetine en een toename van slechtaanpassend gedrag bij paroxetine. Ook kwamen bij paroxetine meer onttrekkingsverschijnselen voor.³²

Als resultaat van de behandeling was er een verbetering bij 35 procent, geen verandering bij 40 procent en een verslechtering van de symptomen bij 24 procent. De duidelijkste conclusie was dan ook dat deze SSRI's weinig tot geen profijt geven. Bij degenen die voordeel hadden van de behandeling, kan bovendien sprake geweest zijn van een depressie. Het diagnosticeren van depressie was echter niet opgenomen in het onderzoek.³²

Het is de vraag hoe de ver uiteenlopende resultaten verklaard kunnen worden. Het is mogelijk dat de gedragssymptomen gelijk zijn, maar dat bij verschillende personen respons op behandeling door

Tabel 6.1 Overzicht casussen A t/m I

patiënt	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Familiegeschiedenis depressie	X					X			X
Vegetatieve symptomen									
Depressie	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Interesse/plezier	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Slaapstoornis	X	X	X	X	X	X	X		X
Eetlust/gewicht		X	X	X	X	X	X	X	X
Vertraging/agitatie	A	V	V	V	A	A	V	V	V
Vermoeidheid/energie									
Aandacht/concentratie		X						X	
Subjectieve symptomen									
Zelfmoord/dood	X		X						
Zelfminachting/schuld	X		X						
Andere symptomen									
Hallucinaties	X			X			X	X	
Angst	X								
Geheugen		X						X	
Duur depressie (maanden)	6	12	3	6	3	12	36	60	24
Behandeling/respons	Des+ Hal+ Thi+	Flu+	Des- Clo+	Tra+ Clo+ Flu+	Ami+	Hal- Thi+	DesH Nor- Des-,Tra- Clon-,Car- Flu+	DesH	geen

X = symptoom aanwezig, V = vertraging, A = agitatie, H = hallucinaties, + = respons, - = geen respons, Ami = amitriptyline, Car = carbamazepine, Clo = clomipramine, Clon = clonazepam, Des = desipramine, Flu = fluoxetine, Hal = haloperidol, Nor = nortriptyline, Thi = thiothixine, Tra = trazodon³³

verschillende mechanismen wordt gemeedeed.³²

Het voordeel van deze studie is dat alle behandelingsperioden erin zijn opgenomen en niet alleen de succesvolle gevallen. Verder is het onderzoek, doordat het een retrospectief karakter heeft, natuurlijk en een goed voorbeeld van de klinische praktijk. Het retrospectieve karakter van de studie heeft ook nadelen, namelijk het gebrek aan controle over verandering van andere geneesmiddelen, variërende kwaliteit van gegevens vastleggen, slecht vastleggen van kritische gebeurtenissen en de onregelmatige contactperiode. Verder bleek het moeilijk de mate van verandering van zo'n grote variëteit aan repetitief en slechtaanpassend gedrag vast te leggen.³²

6. Casusbeschrijvingen

6.1 Inleiding

In de loop der jaren zijn er verscheidene individuele gevallen van depressie bij Downsyndroom beschreven in de literatuur. Om de beschreven theorie achter depressie en behandeling te illustreren, zullen enkele individuele casussen beschreven worden.

6.2 Opsomming van patiënten met Downsyndroom en depressie

Van 1979 tot 1989 is een groep van 164 volwassenen met Downsyndroom gevolgd met betrekking tot medische condities, psychiatrische problemen en/of preventieve supervisie betreffende de gezondheid. In deze groep hadden negen personen een vitale depressie volgens DSM-III-R-criteria. In 1995 is er een rapport gepubliceerd dat de klinische karakteristieken van deze negen patiënten beschrijft. Tabel 6.1 geeft een overzicht van de symptomen en behandeling van deze groep van negen patiënten. Verder is in dit rapport een beschrijving opgenomen van alle in de literatuur beschreven personen met Downsyndroom en een depressieve stoornis vanaf 1961; dit waren 13 personen. Twaalf van deze personen hadden vijf of meer DSM-III-criteria voor depressie. Een overzicht van symptomen en behandeling van deze groep is weergegeven in tabel 6.2.³³

Bij beide groepen zijn de vegetatieve symptomen dominant en zijn er weinig verbale klachten. Dit is te verwachten

in verband met de verminderde verbale vaardigheden bij verstandelijke belemmering. Hallucinaties komen vrij vaak voor; het zou daarom kunnen dat bij mensen met een verstandelijke belemmering een psychotische depressie vaker voorkomt dan in de algemene populatie.³³

Van de in totaal 22 patiënten werden er 20 succesvol behandeld. Van deze 20 patiënten reageerden er 17 goed op antidepressiva en dan vooral op de serotonerge antidepressiva. Hierbij moet wel worden aangemerkt dat van de patiëntengroep beschreven in de literatuur (de groep van 13), alleen patiënten zijn beschreven die goed reageerden op antidepressiva. Non-responders zijn niet gerapporteerd.³³

Een andere aantekening moet worden gemaakt bij de grootte van de steekproef. Een steekproef van 164 personen is te klein om een prevalentiestudie mee te doen. Daarom is het getal van 9 depressieve patiënten (5,3%) uit een groep van 164 niet betrouwbaar om de prevalentie van depressie vast te stellen. Bovendien leiden de verminderde communicatieve vaardigheden tot bemoeilijkte diagnosestelling, waardoor het aantal depressieve patiënten onderschat kan zijn.³³

6.3 Twee zelfmoordpogingen bij Downsyndroom en depressie

Zelfmoordpogingen zijn zeldzaam bij mensen met een verstandelijke belemmering met een psychische stoornis en zelfs zeer zeldzaam bij mensen met

Tabel 6.2 Afkortingen als in tabel 6.1

patiënt	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
<i>Familiegeschiedenis depressie</i>													X
Vegetatieve symptomen													
Depressie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Interesse/plezier	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Slaapstoornis			X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
Eetlust/gewicht	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
Vertraging/agitatie	V	V	A	V		A	V	V	V	V	V	V	V
Vermoeidheid/energie	X				X	X	X		X	X	X	X	X
Aandacht/concentratie	X												
Subjectieve symptomen													
Zelfmoord/dood	X			X									
Zelfminachting/schuld				X									
Andere symptomen													
Hallucinaties						X	X	X	X	X			X
Angst		X		X	X			X	X	X	X		X
Geheugen			X					X	X				
Duur depressie (maanden)	6	3	5	12		6	3		36	24	60	7	12
Behandeling/respons	Ami+	Ami+	Imi+	Dox+	MAO+	Ami+	Ami+	Mel+	Nor-	Nor-	Ami-	Ami+	Ami+
				Per+	Per+	Tri+	Tri-	Des-	ECT+	ECT+	ECT+		
					Hal+								

*Dox = doxepine, ECT = elektroconvulsieve therapie, Imi = imipramine, MAO = MAO-remmer, Per = perphanezine, Tri = trifluoperazine*³³

Downsyndroom. Door de verminderde cognitieve vaardigheden wordt de connectie tussen depressieve gevoelens en het daarom beëindigen van het leven niet snel gelegd.

Ook hebben mensen met een verstandelijke belemmering een verminderd vermogen om een zelfmoord te plannen. Bovendien krijgen zij minder snel de mogelijkheid om zelfmoord te plegen doordat er voortdurend toezicht wordt gehouden door familie of het personeel in een woonvoorziening. Het is evenwel mogelijk dat zelfmoordgevallen minder worden gerapporteerd, omdat zelfmoordgedrag niet serieus wordt genomen in deze groep.³¹

In 1998 is een rapport geschreven over twee potentieel fatale zelfmoordpogingen door mensen met Downsyndroom, terwijl sprake was van een vitale depressie. Deze twee patiënten werden gevonden in een steekproef van 19 mensen met Downsyndroom die werden geëvalueerd voor psychiatrische stoornissen tussen 1985 en 1995.³⁴

Patiënt 1 was een 26-jarige man met Downsyndroom en een lichte verstandelijke belemmering. Hij woonde bij zijn familie en nam deel aan een beroepsprogramma. In het begin van de adolescentie werd hij steeds afgewezen door jonge vrouwen. In respons hierop maakte hij zelfmoordachtige opmerkingen en gebaren, zoals het zichzelf verbranden met een aansteker. Na een afwijzing op 26-jarige leeftijd sprong hij uit een raam op de tweede verdieping; hij raakte niet ernstig gewond. Volgens zijn familie was patiënt 1 al maanden hiervoor geagiteerd en somber, had hij last van slaapstoornissen en

was hij niet productief op zijn werk.³⁴ Dit zijn overtuigende symptomen van een depressie.

Patiënt 1 ging in psychotherapie. Hier bleek dat hij geloofde dat hij, omdat hij Downsyndroom heeft, nooit een relatie met een vrouw zou krijgen. Sinds hij in therapie is, heeft hij geen zelfmoordpoging meer gedaan.³⁴

Patiënt 2 was een 25-jarige vrouw met Downsyndroom en lichte verstandelijke belemmering. Ook zij woonde bij haar familie en deed mee aan een beroepsprogramma. Ze wilde een relatie met een man, maar haar moeder was hiertegen. Ook mocht ze van haar moeder soms niet naar haar beroepsgroep en sociale activiteiten.

Toen patiënt 2 22 was, begon een depressie. Ze deed haar werk niet meer goed, was geagiteerd en snel afgeleid en had slaapproblemen. Ze was huilerig en somber en stuurde brieven naar de leiding waarin stond dat ze zelfmoord zou plegen. Ook patiënt 2 ging in psychotherapie, waar bleek dat ze haar toekomst als hopeloos zag. Een week na de eerste evaluatie liep patiënt 2 weg en gooide zichzelf voor een auto. De auto miste haar, ze werd thuisgebracht en kreeg intensieve zorg.³⁴

Zelfmoordpogingen komen dus wel degelijk voor bij Downsyndroom en verstandelijke belemmering. Het is van belang dat psychiaters erkennen dat ook deze groep zelfmoordgedachten heeft en er naar handelt. Ondanks een verminderd planvermogen kan een zelfmoord namelijk wel degelijk impulsief plaatsvinden.³⁴ Bij beide patiënten lijkt de depressie te zijn voortgekomen uit slechte acceptatie

van het hebben van Downsyndroom. Hierdoor kregen beide patiënten het gevoel niet te kunnen bereiken in het leven wat zij wilden, waardoor een depressie ontstond.

6.4 Anorexia Nervosa, Depressie en OCD bij Downsyndroom

In 1998 is de geschiedenis, diagnose en behandeling beschreven van een man met Downsyndroom met OCD, een vitale depressie en anorexia nervosa. De patiënt had een gemiddelde verstandelijke belemmering. Als kind was zijn gedrag goed, aanpassend en gewetensvol. Wel had hij al sinds zijn kindertijd last van bepaalde obsessieve gedragingen. Toen hij 21 was, overleed zijn vader aan een hartziekte. Kort hierna begon de moeder van de patiënt te dementeren.

Een jaar na de dood van zijn vader kreeg de patiënt hartproblemen en had hij last van moeheid. Er werd geen somatische oorzaak voor zijn problemen gevonden. Op zijn 25ste werd hij angstig en bang. Er begon dagelijks obsessief en compulsief gedrag op te treden, wat het dagelijkse leven van de patiënt beïnvloedde. Tegen zijn zin werd hij overgeplaatst naar een andere woonvoorziening. Zes maanden hierna kreeg de patiënt ernstige eetproblemen. Hij trok zich meer terug en werd agressiever.³⁵

De patiënt voldeed aan DSM-IV- en ICD-10-criteria voor OCD, vitale depressie en anorexia nervosa. De diagnose vitale depressie werd gesteld op basis van de volgende symptomen:

- de patiënt was enkele weken volgens buitenstaanders die hem observeerden, depressief,

- de patiënt toonde geen interesse meer in zijn omgeving,
- de patiënt had verschillende somatische stoornissen,
- de patiënt fluctueerde tussen psychomotorische opwinding en apathie,
- de patiënt zei zelf dat hij moe en krachteloos was.

Er werd geen organische oorzaak voor de stoornissen gevonden. Ook konden de stoornissen niet alleen als reactie op stressvolle gebeurtenissen worden gezien.³⁵

De patiënt kreeg het antidepressivum mianserine in een dosis van 10 mg/dag voorgeschreven. Ook kreeg hij medicatie om zijn eetlust te verbeteren. Er trad echter geen verbetering op en hij werd opgenomen in een psychiatrisch instituut voor mensen met een verstandelijke belemmering.

Er werd overgestapt van mianserine naar citalopram, eerst in een dosis van 10 mg/dag, maar deze dosering werd geleidelijk verhoogd naar 40 mg/dag. Verder kreeg de patiënt psychologische behandeling bestaande uit ondersteuning, psycho-educatie en een persoonlijke verpleegkundige die als 'hulp-ego' voor de patiënt fungeerde.³⁵

Na twee maanden deze behandeling gevolgd te hebben, was de patiënt vrolijker en begreep hij zijn eigen rol bij de behandeling. Zes maanden hierna was de situatie nog steeds goed. De patiënt keerde terug naar zijn werk en zijn sociale contacten breidden zich uit. De medicatie met citalopram werd gezien als essentiële ondersteuning van de rest van de therapie. Behandeling met citalopram werd daarom voortgezet.³⁵

Waardoor werd de depressie bij deze patiënt nu veroorzaakt? De patiënt maakte een reeks stressvolle gebeurtenissen mee als twintiger: hij verloor zijn vader, zijn moeder werd ziek en hij werd ongewenst overgeplaatst naar een nieuwe wooneenheid. Door zijn verstandelijke belemmering en OCD had hij niet zoveel controle over zijn leven als hij zelf wilde. Door al deze zaken werd hij depressief. Het is mogelijk dat de anorexia zich ontwikkelde in een poging controle over zijn lichaam uit te oefenen, maar het kan ook zijn dat anorexia ontstond ten gevolge van een niet optimaal behandelde depressie.³⁵ Dit onderstreept het belang van het (h)erkennen en juist diagnosticeren van een depressie bij mensen met een verstandelijke belemmering.

7. Discussie en Conclusie

Het is duidelijk dat er weinig onderzoek is verricht naar depressie bij Downsyndroom, terwijl psychische stoornissen bij mensen met een verstandelijke belemmering meer voorkomen dan in de algemene populatie. Depressie komt bij Downsyndroom vaker voor dan bij verstandelijke belemmering van andere aard. De oorzaken hiervoor moeten worden gezocht in de hoek van traumatische gebeurtenissen, genetische factoren en afwijkingen in de darm- en 5-HT-functie. Er is geen eenduidige oorzaak aan te wijzen voor de verhoogde prevalentie van depressie bij Downsyndroom. Waarschijnlijk is er bij het ontstaan van depressie sprake van een samenspel van de verschillende genoemde factoren. Het zou interessant zijn om de relatie tussen de darmfunctie en 5-HT nader te onderzoeken om hier meer licht op te werpen.

Het bestuderen van depressie bij verstandelijke belemmering en Downsyndroom wordt vooral bemoeilijkt door het gebrek aan algemene diagnostische criteria. Bovendien is er pas sinds enkele jaren erkenning voor het feit dat mensen met een verstandelijke belemmering wel degelijk psychische stoornissen kunnen ontwikkelen. Hierdoor is er meer aandacht gekomen voor onderzoek op dit gebied. Dit onderzoek was hard nodig, te meer omdat de bestaande, toonaangevende diagnostische criteria voor depressie zoals de DSM, zeer in gebreke blijven bij verstandelijke belemmering.

Inmiddels zijn er enkele psychiatrische classificatiesystemen ontworpen speciaal voor mensen met een verstandelijke belemmering. De DC-LD, DASH-II en Kettering-Leicester-criteria lijken bruikbare handvaten bij de diagnosestelling. Dit is een goede stap op weg naar een betere diagnostiek. Een goede diagnostiek is namelijk een belangrijke factor in het tot stand brengen van optimale behandeling van de patiënt. Uit de casusbeschrijvingen blijkt echter dat deze classificatiesystemen helaas (nog) niet toegepast lijken te worden in de praktijk. Er wordt wel herhaaldelijk aangegeven dat criteria als de DSM niet geschikt zijn. Het is echter niet duidelijk waarom de nieuwe diagnostische hulpmiddelen niet gebruikt worden.

Ook over de behandeling van depressie bij Downsyndroom en verstandelijke belemmering is het laatste woord nog niet gesproken. Er is geen sprake van een gericht en goed onderbouwd medicatiebeleid voor mensen met een verstandelijke belemmering. Psychofarmaca in het algemeen en antidepressiva specifiek worden vaak voorgeschreven zonder dat er ooit een (psychiatrische) diagnose is gesteld. Dit onderstreept nogmaals het belang van goede diagnostische criteria. Om het verband tussen symptomen enerzijds en

behandeling anderzijds vast te stellen, is meer onderzoek nodig naar de effectiviteit van antidepressiva.

Dit blijkt ook uit de beschreven onderzoeken met citalopram, fluoxetine en paroxetine. Citalopram lijkt redelijk veilig en effectief bij depressie. Wat betreft fluoxetine en paroxetine is er (nog) geen eenduidig bewijs voor de werkzaamheid bij depressie. Het is moeilijk op grond van de onderzoeken een voorkeur voor een bepaald antidepressivum aan te geven. Ook uit de casusbeschrijvingen blijkt geen duidelijke voorkeur voor een bepaald antidepressivum. In de groep van 22 patiënten (6.2) is te zien dat er veel verschillende antidepressiva worden gebruikt zonder dat er een duidelijke eerste keus lijkt te zijn.

Vooraf bij de in de literatuur beschreven gevallen vanaf 1961 valt op dat amitriptyline, een TCA, veel gebruikt wordt. Bij de groep die van 1979 tot 1989 gevolgd werd, werd amitriptyline slechts nog in een enkel geval gebruikt. Ook in de andere –meer recente– casusbeschrijvingen worden serotonerge antidepressiva meer toegepast dan TCA. Er lijkt in de loop der jaren een verschuiving richting serotonerge antidepressiva op te zijn getreden. (Dit komt waarschijnlijk ook doordat TCA als eerste op de markt waren.) Dit geeft aan dat een serotonerg antidepressivum de voorkeur heeft boven een TCA. SSRI's worden dan ook beter getolereerd dan TCA en hebben een gunstiger bijwerkingenprofiel.

Dit blijkt ook uit de casusbeschrijvingen; op serotonerge antidepressiva wordt overwegend beter gereageerd. Ook omdat anticholinerge bijwerkingen en toxiciteit, zoals mogelijk veroorzaakt door TCA, bij mensen met een verstandelijke belemmering meer voorkomen, gaat de voorkeur uit naar een SSRI boven een TCA. Omdat de SSRI paroxetine tevens een zwak anticholinerg effect heeft, lijkt dit geen goede eerste keus uit de SSRI's. Verder kunnen bij TCA en paroxetine onthoudingsverschijnselen optreden. Hiervan lijkt bij citalopram en fluoxetine geen sprake te zijn.

Bij mensen met een verstandelijke belemmering komen vaker interacties voor, wat van belang is vanwege het frequente gebruik van psychofarmaca en andere geneesmiddelen. Citalopram lijkt het meest voordelig uit de onderzoeken te komen. Bij epilepsie moet citalopram echter terughoudend worden toegepast, wat het gebruik beperkt, daar relatief veel mensen met een verstandelijke belemmering epilepsie hebben. Citalopram lijkt favoriet, maar geconcludeerd kan worden dat er geen (serotonerg) antidepressivum de absolute voorkeur heeft.

Over het geheel kan geconcludeerd worden dat er nog veel verbeteringen mo-

gelijk zijn op het gebied van erkenning, herkenning, diagnosticering en behandeling van depressie bij Downsyndroom. Er zijn al enkele belangrijke hindernissen genomen, zoals met het ontwikkelen van geschikte diagnostische criteria en het in kaart brengen van het psychofarmacagebruik bij mensen met een verstandelijke belemmering. Psychiatrie blijft een complex gebied en er is meer onderzoek nodig om alle aspecten van een depressie (al dan niet bij Downsyndroom) te doorgronden, om in de toekomst tot optimale behandeling van de patiënt te kunnen komen.

Literatuur

1. <http://www.downsyndroom.nl/> bezocht op 12-04-2004.
2. Engidawork E, Gulesserian T, Fountoulakis M, et al. Aberrant protein expression in cerebral cortex of fetus with Down syndrome. *Neuroscience* 2003; 122: 145-154.
3. Tripeltest, nekplooiemeting en vruchtwaterpunctie. *de Volkskrant* 22-11-2003.
4. www.ds-health.com/trisomy.htm bezocht op 14-12-2003.
5. Galdzicki Z, Siarey R, Pearce R, et al. On the cause of mental retardation in Down syndrome: extrapolation from full and segmental trisomy 16 mouse models. *Brain Search Reviews* 2001; 35: 115-145.
6. www.nas.com/downsyn/benke.html bezocht op 14-12-2003
7. Hof PR, Bouras C, Perl DP, et al. Age-Related Distribution of Neuropathologic Changes in the Cerebral Cortex of Patients With Down's Syndrome. *Arch Neurol* 1995; 52: 379-391.
8. Bouras N. *Psychiatric and Behavioural Disorders in Developmental Disabilities and Mental Retardation*. Cambridge University Press, Cambridge 2001.
9. Evenblij M. *Depressie in de scanner*. *de Volkskrant* 10-01-2004.
10. Nolen WA, Hoogduin CAL. *Behandelingsstrategieën bij depressie*. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten 1998.
11. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Pharmacology*, 4th edition. Churchill Livingstone, London 2001.
12. Widiger TA, Frances AJ, Pincus HA, et al. *DSM-IV*. American Psychiatric Association 1996, Washington.
13. http://www.pfizer.nl/images/aandoeningen/depressie_fig1.gif bezocht op 01-04-2004.
14. Commissie Farmaceutische Hulp, Farmacotherapeutisch Kompas 2003. College voor zorgverzekeringen, Utrecht.
15. Kumar P, Clark M. *Clinical Medicine*, 5th edition. WB Saunders, London 2002.
16. http://www.pfizer.be/images/diseases/depressions_ssri_nl.gif bezocht op 01-04-2004.
17. Cooper SA, Melville CA, Einfeld SL. Psychiatric diagnosis, intellectual disabilities and Diagnostic Criteria for Psychiatric Disorders for Use with Adults with Learning Disabilities/Mental Retardation (DC-LD). *Journal of Intellectual Disability Research* 2003; 47: 3-15.
18. <http://www.altonweb.com/cs/downsyndrome/agedepre.html> bezocht op 18-01-2004. McGuire DE. Depressive Disorders in Adults with Down Syndrome. *The Habilitative Mental Healthcare Newsletter* 1996; 15(1).
19. Masi G, Brovedani P, Mucci M, et al. Assessment of Anxiety and Depression in Adolescents with Mental Retardation. *Child Psychiatry and Human Development* 2002; 32(3): 227-237.
20. http://www.ndscenter.org/aboutUs/ps_depression.asp bezocht op 18-01-2004.
21. Matson JL, Rush KS, Hamilton M, et al. Characteristics of Depression as Assessed by the Diagnostic Assessment for the Severely Handicapped-II (DASH-II). *Research in Developmental Disabilities* 1999; 20(4): 305-313.
22. Stolker JJ, Koedoot PJ, Heerdink ER, et al. Het psychofarmacagebruik door verstandelijk gehandicapte bewoners van gezinsvervangende tehuizen. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2003; 45(11): 667-676.
23. Collacott RA, Cooper SA, McGrother C. Differential Rates of Psychiatric Disorders in Adults with Down's Syndrome Compared with Other Mentally Handicapped Adults. *British Journal of Psychiatry* 1992; 161: 671-674.
24. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1281-89.
25. Myers BA, Pueschel SM. Psychiatric disorders in Persons with Down Syndrome. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1991; 179(10): 609-613.
26. Tu JB, Zellweger H. Blood-serotonin deficiency in Down's syndrome. *The Lancet* 1965; 9: 715-717.
27. Geerts A. Gevraagd: Bruggenbouwers tussen Diverse Werkvelden. *VoedingsMagazine* 2003; 16(6): 3-5.
28. Schroyensteen Lantman-de Valk HMJ van, Kessels AGH, Haveman MJ, et al. Medicijngebruik door verstandelijk gehandicapten in instituten en gezinsvervangende tehuizen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 139(21): 1083-8.
29. Verhoeven WMA, Veendrik-Meekes MJ, Jacobs GAJ, et al. Citalopram in mentally retarded patients with depression: a long-term clinical investigation. *Eur Psychiatry* 2001; 16: 104-8.
30. Boer den JA, Westenberg HGM. *Antidepressants: Selectivity or Multiplicity*. Benecke NI, Amsterdam 2001.
31. Bhaumik S, Wildgust HJ. Letter to the editor. Treatment outcomes including withdrawal phenomenon with fluoxetine and paroxetine in patients with learning disabilities suffering from affective disorders. *Human Psychopharmacology* 1996; 11: 337-338.
32. Branford D, Bhaumik S, Naik B. Selective serotonin re-uptake inhibitors for the treatment of perseverative and maladaptive behaviours of people with intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research* 1998; 42(4): 301-306.
33. Myers BA, Pueschel SM. Major Depression in a Small Group of Adults With Down Syndrome. *Research in Developmental Disabilities* 1995; 16(4): 285-299.
34. DesNoyers Hurlley A. Two Cases of Suicide Attempt by Patients With Down's Syndrome. *Psychiatric Services* 1998; 49(12): 1618-1619.
35. Raitasuo S, Virtanen H, Raitasuo J. Anorexia Nervosa, Major Depression, and Obsessive-Compulsive Disorder in an Down's syndrome patient. *Int J Eat Disord* 1998; 23: 107-109.