

DOWN + ^{UP} DATE is een bijlage van het SDS-magazine DOWN + UP ten behoeve van werkers in het veld zoals medici, logopedisten, fysio- en ergotherapeuten, psychologen, pedagogen en maatschappelijk werkers

DOWN | ^{up} DATE

Vitamines en Down syndroom

Krijgt televisie langzamerhand zoveel macht in de Verenigde Staten dat het de plaats van de medische wetenschap gaat innemen? Een populair TV-avondprogramma in de V. S. is Nightline dat, ondanks de onvermijdelijke oversimplificatie van de op het scherm besproken onderwerpen, vaak wel op feiten gebaseerd is. Op 20 december 1996 werd er een aflevering van Nightline uitgezonden met daarin buitensporige claims voor het gebruik van multi-vitamines en mineralen bij Down syndroom. Overdreven exuberante ouders claimden dat hun kinderen gezonder, groter, gelukkiger en intelligenter waren sinds ze een multivitaminen-/mineralen-supplement kregen.

In het betreffende programma werden de claims door geen enkele professional op een serieuze manier ter discussie gesteld of werd er zelfs maar gesuggereerd dat ouders dergelijke zaken met hun eigen arts zouden kunnen bespreken die vakliteratuur had kunnen raadplegen waarin het onderwerp van multivitamines bij Down syndroom aan de orde werd gesteld (Pueschel et al., 1987; Rogers & Coleman, 1992). De kijker bleef achter met het idee dat multivitamines een geweldige nieuwe manier van behandelen vormden voor Down syndroom.

Multivitamines en multi-mineralen

• Mary Coleman, M. D., vertaling Erik de Graaf

Was het maar zo eenvoudig! Megavitamines, vaak gecombineerd met mineralen, enzymen en hormonen, worden al meer dan een generatie aanbevolen als behandeling voor Down syndroom in sommige delen van Europa, Japan en de Verenigde Staten. In 1963 bevalen Haubold et al. zo'n mengsel aan als 'Basistherapie'; in 1975 publiceerde Turkel zijn 'U-series' bestaande uit bijna 50 verschillende substanties; in 1981 bevalen Harrell et al. een preparaat met een hoge dosis vitamines en mineralen aan voor ieder kind.

Vanwege de claims van Haubold et al., Turkel en Harrell et al. en ook omdat artsen nog maar zo weinig begrepen van de stofwisseling bij Down syndroom en hoopten dat kinderen

met die conditie misschien konden worden geholpen, werd er op onder-

zoeksafdelingen van universiteiten een enorme hoeveelheid tijd en ener-

Dr. Mary Coleman was lid van de Afdeling Kindergeneeskunde van de Georgetown University School of Medicine, Washington D.C., in de Verenigde Staten, maar is nu met emeritaat. Zij is auteur van talrijke boeken en artikelen. De verbetering van de kwaliteit van bestaan van mensen met Down syndroom, en de gezinnen waar ze deel van uitmaken, behoorde tot de kern van haar onderzoeksinspanning en haar publicaties.

Dr. Coleman studeerde eerst aan de universiteit van Chicago en behaalde haar graad als arts aan de George Washington University School of Medicine in Washington D.C. Zij is o. a. lid van de Child Neurology Society, de American Academy of Neurology, the American Epilepsy Society, de American Society of Neurochemistry.

Voor Nederlandse ouders is dr. Coleman met name belangrijk als een van de grondleggers van het Amerikaanse systeem van Down Syndrome Clinics en de daarvoor ontwikkelde Preventief Geneeskundige Checklist.

Dit artikel is eerder verschenen in: *Down Syndrome Quarterly, Volume II, number 2, June 1997, pp. 11-13*

gie gestoken in het natrekken van al deze claims. Onderzoeken werden gedaan met behulp van placebo-, dubbel-blinde en andere wetenschappelijke technieken met behulp waarvan de kinderen die deze therapieën ondergingen werden vergeleken met onbehandelde controle-kinderen, door White en Kaplitz (1964), Bumbalo et al (1964), Bremer (1975), Hitzig (1975), Coburn et al. (1983), Ellman et al. (1984), Smith et al. (1984), Menolascino et al. (1989) en Bidder et al. (1989). De gecontroleerde onderzoeken waren uniform negatief in hun bevinding van geen verschil tussen de wel en de niet behandelde kinderen, op het complexe onderzoek van Bidder na, waarin naast een feitelijke afname in de vooruitgang van de ontwikkeling ook verschillende bijwerkingen van de multivitaminen en mineralen gevonden werden. Geen enkel onderzoek dat voldeed aan zelfs de meest eenvoudige wetenschappelijke methoden beschreef een bepaalde mate van vooruitgang of zelfs maar suggestieve trends in intelligentie, spraak of taal, neuromotorisch functioneren, lengte of gezondheid. Preuss et al. maakten in 1989 een literatuuroverzicht en stelden duidelijk dat multivitaminen therapie in het wilde weg geen zin had bij Down syndroom.

In water oplosbare vitaminen

Inzicht in de eigenlijke oorzaak van Down syndroom bij een kind - te veel chromosomaal materiaal - leidt tot een veel voorzichtiger aanpak en zelfs tot bezorgdheid voor het welzijn van kinderen die in het wilde weg megadoses vitaminen krijgen. De spiegels van bio-chemicaliën, met inbegrip van enzymen, zoals die bij Down syndroom bepaald kunnen worden, zijn gewoonlijk verhoogd (Sinnet et al., 1976, Tokuda et al., 1997). Die verhogingen zijn waarschijnlijk een gevolg van directe of indirecte effecten van de drievoudige gen-dosis van de genen op het 21^{ste} chromosoom (Tan et al., 1973), als gevolg waarvan het niveau van deze eiwitten eerder te hoog dan te laag is.

De functie van de meeste in water oplosbare vitaminen is te dienen als co-enzymen in één of meer van de stofwisselingscycli in het lichaam. Deze co-enzymen hebben de taak enzymen op te jagen, te zorgen dat ze sneller werken. In het geval van een

kind met een te hoge concentratie van een bepaald enzym kan het toedienen van extra co-enzymen (in water oplosbare vitaminen) aan het kind de werking van de reeds in overmaat aanwezige enzymen nog verder verhogen - dat wil zeggen, nog verder uit het normale bereik. Dit is natuurlijk in lijnrechte tegenspraak met het algemene principe van medische therapie die erop gericht is functionele niveaus van alles wat abnormaal is in het lichaam te normaliseren.

Wanneer we nu voorbij gaan aan de benadering van een schot hagel met alle vitaminen, zijn er dan aanwijzingen dat er bij Down-syndroom behoefte zou bestaan aan het één of andere vitamine?

In mijn eigen Down-syndroom-poli, heb ik ooit één kind met Down syndroom gevonden met een vitamine B₁ deficiëntie; ik ben nooit een tweede tegengekomen. Voor wat betreft vitamine B₆ waren de onderzoekers met name geïnteresseerd in dit vitamine omdat orale farmacologische doses vitamine B₆ bij mensen de serotoninespiegel verhoogt. Serotonine, een neuro-transmitter, was een van de heel weinige stoffen die in het bloed van kinderen met Down-syndroom beneden de normale waarden aangetroffen zijn. De beide wetenschappelijke onderzoeken die rond dit vitamine zijn uitgevoerd leverden echter geen enkele verbetering op bij de kleine kinderen met Down syndroom die het kregen (Pueschel et al., 1985; Coleman et al., 1985). Bovendien werden er bijwerkingen gerapporteerd (Coleman et al., 1985). In het geval van vitamine B₁₂ is er één onderzoek van een patiënt met Down syndroom en een specifieke malabsorptie van vitamine B₁₂ gepubliceerd (Cartlidge & Curnock, 1986). In de meeste onderzochte kinderen zijn de waarden van vitamine B₁₂ echter normaal (Ibarra et al., 1990). Van foliumzuur, weer een ander water-oplosbaar vitamine, is aangegeven dat de toxiciteit van methotrexaat, een stof die foliumzuur tegenwerkt bij kinderen met Down syndroom die worden behandeld voor leukemie, onderdrukt (Peters et al., 1995).

In vet oplosbare vitaminen

Er zijn vier in vet oplosbare vitaminen bekend, de vitaminen A, D, E en K. Vitamine A is van bijzondere beteke-

nis voor Down syndroom omdat er al vanaf 1955 onderzoeken zijn die suggereren dat er sprake zou kunnen zijn van een vitamine A deficiëntie bij zowel geïnstitutionaliseerde als thuis opgevoede kinderen en volwassenen (Hirsch & Fisher, 1955; Palmer, 1978; Martin et al., 1981). Er zijn ook gedeelten onderzoeken die geen enkel bewijs leveren van een deficiëntie (Barden, 1977; Pueschel et al., 1990; Storm, 1990; Eric's et al., 1996). Maar omdat artsen die een Down syndroom-poli hebben van tijd tot tijd een verlaagd niveau van vitamine A aantreffen bij individuele patiënten, maakt een test voor de serumspiegel van vitamine A onderdeel uit van de Preventief Geneeskundige Checklist¹ (Rogers & Coleman, 1992; zie ook de Down Syndrome Medical Interest Group (DSMIG) in *Down Syndrome Quarterly* voor updates daarvan). In het onderzoek van Bidder et al. (1989), het onderzoek waarin een vermindering van vooruitgang in de ontwikkeling bij multivitaminen en multimineralen werd beschreven, was er sprake van één positieve bevinding uit de mond van ouders, t. w. beter 'uiterlijk en frisheid van de huid.' Dat leidt tot de vraag of, te midden van al de andere vitaminen met hun negatieve effecten, er toevallig toch enkele kinderen zijn die deficiënt zijn in vitamine A en die profijt hebben gehad van de vitamine A in hun multivitaminen-preparaat. Vitamine E is bepaald in de hersenen van foetussen met Down syndroom waarbij geen aanwijzingen voor een deficiëntie gevonden zijn (Metcalfe, 1989). Het niveau van de andere in vet oplosbare vitaminen bij Down syndroom wacht nog op wetenschappelijk onderzoek.

Mineralen

Zink is interessant voor onderzoekers van Down syndroom omdat erover geschreven is dat de spiegel ervan verlaagd zou zijn in serum (Björkstén et al., 1980; Annerèn & Gebre-Medhin, 1987; Kanavin et al., 1988; Lockitch et al., 1987) plasma (Stabile et al., 1991) en bloed (Colombo et al., 1989). Er is ook een onderzoek waarin men niet in staat was om deze lage waarden te bevestigen (Nobel & Warren, 1988). Zink is gerelateerd aan zowel de stofwisselingsbanen waarbij vitamine A betrokken is als het immuun-systeem. De meeste andere on-

derzoeken van mineraalniveaus bij mensen met Down syndroom zijn gebaseerd op haaranalyses, wat helaas vaak een onnauwkeurige manier van onderzoeken is.

Conclusie

Bij een syndroom zoals dat van Down, waarbij bekend is dat er zoveel enzymspiegels verhoogd zijn, deint de 'shot hagel'-aanpak waarbij jonge kinderen uitzonderlijke hoeveelheden vitamines krijgen, met voorzichtigheid te worden benaderd. In plaats van die aanpak zouden deze kinderen een jaarlijks preventief medisch gezondheidsonderzoek moeten ondergaan (Rogers & Coleman, 1992). Het is belangrijk te bedenken dat elk van deze kinderen een afzonderlijk individu is; ieder kind heeft een uniek stel genen naast de effecten van de extra genen op het 21ste chromosoom en zij hebben behoefte aan geïndividualiseerde medische evaluaties.

Zorgvuldig onderzoek van ieder kind kan aanwijzingen opleveren van tekorten aan vitamines of mineralen; zulke tekorten hebben klinische symptomen die de onderzoekende arts dienen te alarmeren. Bovendien bestaan er routine-onderzoeken - de Preventief Geneeskundige Checklist - die periodiek bij ieder kind met Down syndroom behoren te worden gedaan. Uitsluitend wanneer er tekorten worden gevonden bij een kind - zoals, bijvoorbeeld schildklierhormoon, vitamine A of zink - dan, en alleen dan, moet er bij dat kind worden gesupplementeerd.

Er is nog heel wat dat we niet weten over Down syndroom, ondanks alle vooruitgang van de afgelopen decennia. Iedereen die zich bezighoudt met de speciale behoeften van deze kinderen juicht de vooruitgang in het veld toe, zolang die gebaseerd is op een solide bewijsvoering. Er zou inderdaad sprake kunnen zijn van een malabsorptie van vitamines of mineralen bij sommige kinderen; er kunnen coenzymmanieren zijn om de verhoogde spiegels van allerlei biochemische producten, zoals die bij deze kinderen gemeten worden, in te tomen. Er zou een manier kunnen bestaan om deze kinderen te beschermen door hun immuunsysteem op een positieve manier te veranderen. We kijken uit naar het wetenschappelijk onderzoek dat nog in de toekomst ligt.

Tot dan toe moeten we ervoor oppassen om niet in te grijpen in de stofwisseling van kinderen met Down syndroom, zolang we niet begrijpen wat we aan het doen zijn. Op een goede manier behandeld vanaf de geboorte, met een deskundige opvoedkundige en medische begeleiding, beschikt de overgrote meerderheid van de kinderen met Down syndroom heden ten dage over een groot potentieel voor een goed leven en het is belangrijk niet op hen te experimenteren bij het zoeken naar een ongrijpbare 'wonderbaarlijke genezing'.

Noot

¹De Nederlandse tegenhanger van de Preventief Geneeskundige Checklist, de Leidraad voor de medische begeleiding van kinderen met het Down syndroom, bevat geen test voor de serumspiegel van vitamine A.

Literatuuropgave

Annerèn, G., en Gebre-Medhin, M. (1987). Trace elements and transport proteins in serum of children with Down syndrome and of healthy siblings living in the same environment *Human Nutrition and Clinical Nutrition*, 4291-299.

Barden, H. S. (1977). Vitamin A and carotene values of institution mentally retarded subjects with and without Down syndrome *Journal of Mental Deficiency Research* 21, 63-74.

Bennett, F. C., McClelland, S., Kriegmann, E. A., Andrus, L. B., en Sells, C. J. (1983). Vitamin and mineral supplementation in Down syndrome *Pediatrics* 72, 707-713.

Bidder, R. T., Gray, P., Newcombe, R. G., Evans, B. K., en Hughes, M. (1989). The effects of multivitamins and minerals on children with Down syndrome *Developmental Medicine and Child Neurology*, 31, 532-537.

Björkstén, B., Back, O., Gustavsson, K., et al. (1980). Zinc and immune function in Down's syndrome. *Acta Paediatrica Scandinavica* 73, 97-101.

Bremer, H. J. (1975). Stellungnahme zur Zelltherapie bei Kindern unter besonderer Berücksichtigung pädiatrisch-metabolischer Fragen. *Mtschr Kinderheilk* 123, 674-767.

Bumbalo, T. S., Morelewicz, H. V., en Berens, D. I. (1964). Treatment of Down syndrome with the 'U' series of drugs. *JAMA*, 187, 125.

Carlidge, P. H. T. en Curnock, D. A. (1986). Specific malabsorption of vitamin B12 in Down's syndrome *Archives of Diseases of Childhood*, 61,514-515.

Coburn, S. P., Schaltenbrand, W. E., Mahuren, J. D., Clausman, R. J., en Townsend, D. (1983) Effect of megavitamin treatment on mental performance and plasma vitamin B6 concentrations in mentally retarded young adults *American Journal of Nutrition*, 38,352-355.

Coleman, M., Sobel, S., Bhagavan, H. N., Coursin, D., Marquart, A., Guay, M., Hunt, C., Frager, J., Barnett, A., en Weiss, I. (1985). A double-blind study of vitamin B6 in Down's syndrome in infants. Parts I and II. *Journal of Mental Deficiency Research*, 29,233-240, 241-246.

Colombo, M. L., Givardo, E., Ricci, B. M., en Maina, D. (1989) La zinchemia plasmatica nei soggetti Down e sua relazione con la loro situazione immunitaria. *Minerva Pediatrica*, 41, 71-75.

Ellman, G., Silverstein, C. I., Zingarelli, G., Schafer, E. W. P., en Silverstein, L. (1984). Vitamin-mineral supplement fails to improve IQ of mentally retarded young adults. *American Journal of Mental Deficiency*. 88 688-691.

Eric, M., Balci, S., en Atakan, N. (1996). Dermatological manifestations of 71 children admitted to a clinical genetic unit. *Clinical Genetics*, 50,317-320.

Harrell, R. F., Capp, L. P., Davis, D. R., Peerless, J., en Ravitz, L. R. (1981) Can nutritional supplements help mentally retarded children? An exploratory study. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 78, 574-578.

Haubold, H., Wunderlich, C. H., en Loew, W. (1963). Grundzüge der Therapeutischen Beeinflussbarkeit von Entwicklungsgehemmten mongoloiden Kindern im Sinne einer Nachreifungsbehandlung. *Med Klin*, 58, 991.

- Hirsch, W., en Fisher, M. D. (1955). Chemical examination of the blood in mentally retarded children. *Harefuah*, 48, 27.
- Hitzig, W. H. (1975). Stellungnahme zur Frischzellenbehandlung bei Kindern unter besonderer Berücksichtigung des Down-Syndromes und andersartiger zerebraler Schädigungen. *Mtschr Kinderheilk*, 123, 676-678.
- Ibarra, B., Revas, F., Medina C. et al. (1990). Hematological and biochemical studies in children with Down syndrome. *Annales de Génétique* 33, 84-87.
- Kanavin, O., Scott, H., Fausa, O, Ek, J., Gaarder, P. I., en Brandtzaeg, P. (1988). Immunological studies of patients with Down syndrome: Measurements of autoantibodies and serum antibodies to dietary antigens in relation to zinc levels. *Acta Medicinal Scandinavica* 244, 473-477.
- Kleijnen, J., en Knipschild, P. (1991). Niacin and vitamin B in mental functioning: a review of controlled trials in humans. *Biological Psychiatry*, 29, 931-941.
- Lockitch, G., Sing, V. K., Puterman, M. L., Godolphin, W. J., Sheps, S., Tingle, A. J., Wong, F., en Quigley, G (1987). Age-related changes in humoral and cell mediated immunity in Down syndrome children living at home. *Pediatric Research*, 22, 536-540.
- Matin, M. A., Sylvester, P. E., Edwards, D., en Dickerson, J. W. T. (1981) Vitamin and zinc status in Down syndrome. *Journal of Mental Deficiency Research* 25, 121-126.
- Menolascino, F. J., Donaldson, J. Y., Galaher, T. F. et al. (1989) Vitamin supplements and purported learning enhancement in mentally retarded children. *Journal of Nutritional Science and Vitamino* *logy*, 35, 181-192.
- Metcalfe, T., Bowen, D. M., en Muller, D. P. R. (1989). Vitamin E concentrations in human brain of patients with Alzheimer's disease, fetuses with Down syndrome, centenarians and controls. *Neurochemistry Research* 14, 1209-1212.
- Nobel, R. L. en Warren, R. P. (1988). Analysis of blood cell populations, plasma zinc and natural killer cell activity in young children with Down's syndrome. *Journal of Mental Deficiency Research* 32, 193-201.
- Palmer, S. (1978) Influence of vitamin A nutrition on the immune response: Findings in children with Down syndrome. *International Journal of Vitamin and Nutritional Research* 48, 188-216.
- Peeters, M. A., Rethore, M. O., en Lejeune, J. (1995). In vivo folic acid supplementation partially corrects in vitro methotrexate toxicity in patients with Down syndrome. *British Journal of Haematology*, 89, 678-680.
- Pincheira, J., Rodriguez, M., Bravo, M., Navorrete, M. H., en Lopez-Saey, J. F. (1994). Defective G2 repair in Down syndrome: effect of caffeine, adenosine and niacinamide in control and x-ray irradiated lymphocytes. *Clinical Genetics*, 45, 25-31.
- Preuss, J. B., Fewell, R. R., en Bennet, F. C. (1989). Vitamin therapy and children with Down syndrome: a review of research. *Exceptional Children* 55, 336-341.
- Pueschel, S. M., Hillemeier, C., Caldwell, M., Senft, K., Mevs, C., en Pezzullo, J. C. (1990). Vitamin A gastrointestinal absorption in persons with Down's syndrome. *Journal of Mental Deficiency Research* 34, 269-275.
- Pueschel, S. M., Reed, R. B., Cronk, C. E., en Goldstein, B. I. (1980) 5-Hydroxytryptophan and pyridoxine. *American Journal of Diseases of Childhood* 134, 838-844.
- Pueschel, S. M., Tingey, C., Rynders, J. E., Crocker, A. C., en Crutcher, D. M. (eds.) (1987). *New Perspectives on Down Syndrome* Baltimore: Paul H. Brookes Publishing Co.
- Rogers, P. T., en Coleman, M. (1992). *Medical Care in Down Syndrome: a preventive medicine approach* New York: Marcel Dekker, Inc.
- Stabile, A., Pesaresi, M. A., Stabile, A. M., Pastore, M., Sopo, S. M., Ricci, R., Celestini, E., en Segni, G. (1991) Immunodeficiency and plasma zinc levels in children with Down's syndrome. A long-term follow-up of oral zinc supplementation. *Clinical immunological immunopathology*, 58, 207-216.
- Sinet, P. M., Couturier, J., Dutrillax, B., Poissonier, M., Raoul, O., Rethore, M. O., Allard, D., Lejeune, J., en Jerome, H. (1976). Trisomie 21 et superoxide dismutase-1 (APO-A) (1976) *Experimental Cell Research* 97, 47-55.
- Smith, G. F., Spiker, D., Peterson, C. P., Cicchetti, D., en Justice, P. (1984) Use of megadoses of vitamins with minerals in Down syndrome. *Journal of Pediatrics* 105, 228-312.
- Storm, W. (1990). Hypercarotenaemia in children with Down syndrome. *Journal of Mental Deficiency Research* 34, 283-286.
- Tan, Y. H., Tishfield, J., en Ruddle, F. H. (1973). The linkage of genes for the human interferon-induced antiviral protein and indiphenol oxidase B to chromosome 9-21. *Journal of Experimental Medicine*, 137, 317-330.
- Tokuda, T., Fukkushima, K., Ikeda, S., Sekijima, Y., Shoki, S., Yanagisawa, N., en Tamaoka, A. (1997). Plasma levels of amyloid B proteins AB1-40 and AB1-42(43) are elevated in Down syndrome. *Annals of Neurology* 41, 271-273.
- Turkel, H. (1975). Medical amelioration of Down's syndrome incorporating the orthomolecular approach. *Journal of Orthomolecular Psychiatry* 4, 102-115.
- Weathers, C. (1983). Effects of nutritional supplementation on I.Q. and certain other variables associated with Down syndrome. *American Journal of Mental Deficiency*, 88, 214-217.
- White, D., en Kaplitz, S. E. (1964) Treatment of Down's syndrome with a vitamin-mineral-hormonal preparation. *International Congress to Study Mental Retardation* 3, 224.