

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

## Theoretische overwegingen en stand van zaken Voedingssuppletie bij Downsyndroom

Downsyndroom is de meest algemene aangeboren oorzaak van leerproblemen<sup>1</sup> en de mensen die het betreft, hebben een grotere kans op infecties, leukemie, aangeboren hartafwijkingen en andere anomalieën, schildklierdysfunctie, vroegtijdige ouderdom en de ziekte van Alzheimer<sup>2</sup>. Deze complicaties betekenen een zware last voor degenen die zorgen voor mensen met Downsyndroom alsmede voor de sociale en de medische hulpverlening. Als gevolg daarvan kan iedere interventie die bij sommige van deze complicaties verbetering oplevert al een significante invloed hebben op de kwaliteit van bestaan van mensen met Downsyndroom en degenen die voor hen zorgen. Voordat middelen worden aangewend voor interventies is het echter wel belangrijk om de wetenschappelijke validiteit ervan na te gaan.

Via het internet en de lekenpers worden veel claims gelegd in die zin dat bepaalde dure voedingssupplementen het beeld van Downsyndroom zouden verbeteren. Deze claims hebben een aantal professionals uit de gezondheidszorg doen twifelen en ouders van kinderen met Downsyndroom ertoe gebracht grote sommen geld te spenderen aan voedingssupplementen waarvan de gunstige werking niet bewezen is. Dit overzicht is in de eerste plaats gemaakt om te bepalen of er een theoretische basis is van waaruit mag worden verwacht dat voedingssupplementen de pathologie van Downsyndroom zouden kunnen verbeteren en in de tweede plaats om de gepubliceerde onderzoeken met voedingssupplementen bij Downsyndroom kritisch te evalueren: ondersteunt het beschikbare bewijsmateriaal de claims dat de voedingssupplementen het beeld bij Downsyndroom verbeteren?

### Theoretische basis voor suppletie

#### Oxidatieve stress bij Downsyndroom

Oxidatieve stress wordt gedefinieerd als de onbalans tussen de productie van vrije radicalen die afgeleid zijn van zuurstof en hun verwijdering door antioxidanten<sup>3</sup>. De activiteit van superoxide-dismutase (SOD) – een enzym dat een sleutelrol vervult in de stofwisseling van van zuurstof afgeleide vrije radicalen – is verhoogd (zie hierna). Deze toename van de SOD-activiteit

bij Downsyndroom zou een verandering teweeg kunnen brengen van het normale 'steady state' evenwicht van reactieve vormen van zuurstof om zo te leiden tot een oxidatieve beschadiging<sup>4,5</sup>.

SOD katalyseert de dismutatie van superoxide-radicalen tot waterstofperoxide dat door glutathionperoxidase (GSH-Px) of katalase<sup>1</sup> verder gemetaboliseerd wordt tot water.

- Cornelius Ani MBBS Msc DCH, Research Fellow;
- Sally Grantham-McGregor MBBS MD, Professor of Child Health and Nutrition, Centre for International Child Health;
- David Muller PhD, Reader in Biochemistry, Biochemistry Unit, Institute of Child Health, University College London, Londen, Engeland

- Vertaling: Erik de Graaf

Bij Downsyndroom is de verhouding SOD : GSH-Px toegenomen. Deze onbalans zou kunnen leiden tot de accumulatie van niet gemetaboliseerd waterstofperoxide, dat daarna zou kunnen reageren met transitie-metalen, zoals ijzer (Fenton-reactie)<sup>6</sup>, waarbij dan het hydroxylradicaal gevormd wordt<sup>6</sup> (Fig. 1). Het laatste is het meest reactieve zuurstofradicaal en kan bijvoorbeeld gemakkelijk peroxidatie van lipiden in gang zetten met als gevolg beschadiging van celmembranen<sup>1</sup>. Omdat de hersenen rijk zijn aan hoog meervoudig onverzadigde vetzuren, die buitengewoon gevoelig zijn voor peroxidatie van lipiden, zijn juist die potentieel kwetsbaar voor dit type schade<sup>7</sup>. Daarom wordt de hypothese gesteld dat een overexpressie van SOD de veroorzaker is van door vrije radicalen gemedieerde schade en dat die kan bijdragen aan de leerproblemen en het vroege inzetten van de ziekte van Alzheimer, allebei typerend voor Downsyndroom.

De volgende punten, die achtereenvolgens zullen worden besproken, ondersteunen de bovenstaande hypothese:

1. er is een toename van SOD-activiteit;
2. er zijn aanwijzingen voor de toegenomen peroxidatie van lipiden en
3. er bestaat een compensatoire toename van de activiteit van GSH-Px en de hexose-monofosfaatshunt (HMPS).

### **Toegenomen superoxidizedismutase (SOD)-activiteit**

De aanwezigheid van een extra chromosoom 21 bij Downsyndroom resulteert in de overexpressie van genen die zich op dat chromosoom bevinden. Het resulterende 'gen-dosis-effect' wordt geacht de veroorzaker te zijn van het grootste deel van de pathofysiologie van Downsyndroom<sup>1</sup>. Eén van die genen codeert voor het enzym SOD<sup>6</sup>. Zoals op grond van het 'gen-dosis-effect' mag worden verwacht, is er in veel onderzoeken een 50% of meer verhoogde SOD-activiteit in verschillende weefsels van personen met Downsyndroom<sup>8-16</sup> aangetoond. Op dezelfde manier laten veel dieronderzoeken in transgene muismodellen voor Downsyndroom een overexpressie zien van SOD van 50% of meer<sup>5, 17-20</sup>.

### **Toegenomen peroxidatie van lipiden**

In een aantal dieronderzoeken is aangetoond dat een toename van SOD geassocieerd is met een toegenomen peroxidatie van lipiden in de hersenen<sup>5, 17, 21-23</sup>. Een in vergelijking met kinderen zonder Downsyndroom met 36% verhoogde peroxidatie van lipiden is ook aangetoond in de cerebrale cortexen van foetussen met Downsyndroom die in vitro gekweekt waren met ijzer en ascorbaat<sup>12</sup>. Verder toonden Busciglio en Yankner<sup>24</sup> aan dat gekweekte corticale neuronen afkomstig van foetussen met Downsyndroom in vergelijking met neuronen van proefpersonen zonder Downsyndroom bijna vier maal zoveel intracellulaire vrije radicalen vertoonden alsmede een verhoogd niveau van peroxidatie van lipiden. De neuronen van foetussen met Downsyndroom maakten ook een grotere kans om degeneratie door apoptosise te ondergaan, die echter kon worden verhinderd door het toedienen van anti-oxidanten. In zowel bloed als urine van mensen met Downsyndroom zijn in vergelijking met mensen zonder dat syndroom ook significant hogere niveaus van de bijproducten van de peroxidatie van lipiden gerapporteerd<sup>13, 25-27</sup>.

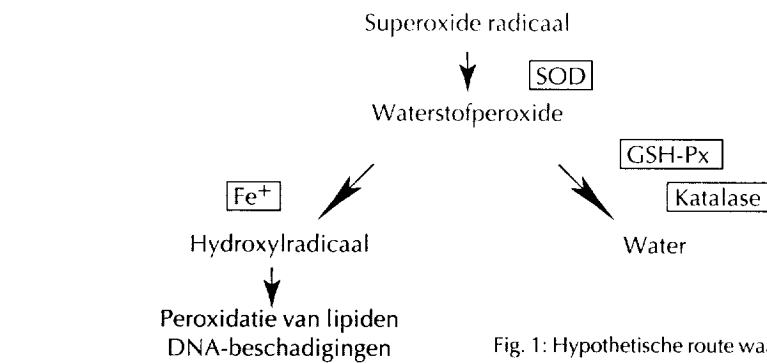


Fig. 1: Hypothetische route waarlangs meer SOD bij Downsyndroom leidt tot toegenomen oxidatieve stress

### **Compensatoire toename van de activiteiten van glutathionperoxidase en de hexose-monofosfaatshunt**

Naast de toegenomen SOD-activiteit is in veel onderzoeken een toegenomen activiteit van GSH-Px vastgesteld<sup>6, 7, 11, 13, 16, 28-33</sup> in verschillende weefsels van mensen met Downsyndroom evenals in diermodellen<sup>18</sup>. Omdat Wijnen en collega's<sup>34</sup> het gen voor GSH-Px hebben gelocaliseerd op chromosoom 3 is het hogere niveau van dat enzym geen 'gen-dosis-effect'. Daarom is het waarschijnlijk dat het hier gaat om een fysiologische/beschermende reactie om het hoofd te bieden aan de overmaat aan waterstofperoxide die geproduceerd is door het hyperactieve SOD-systeem<sup>6</sup>. De met 50% verhoogde SOD-activiteit is echter veel groter dan het toenamepercentage dat gewoonlijk wordt gerapporteerd in relatie tot de activiteit van GSH-Px<sup>6, 7, 16, 32, 33</sup>. De Haan en collega's<sup>35</sup> vermeldden in een aantal organen van geaborteerde foetussen met Downsyndroom in vergelijking met controles een tweemaal zo hoge toename van de SOD : GSH-Px verhouding. Deze auteurs toonden ook aan dat cellen met een hoge SOD : GSH-Px-verhouding een grotere kans lopen om apoptosise te ondergaan wanneer ze worden blootgesteld aan waterstofperoxide, hetgeen steun levert voor de bevindingen van de eerder genoemde Busciglio en Yankner<sup>24</sup>. Verder bewijs voor de toegenomen oxidatieve stress bij Downsyndroom is geleverd door Sinet en medewerkers<sup>7</sup> die een 15 % hogere HMPS-activiteit aantoonde in de rode bloedlichaampjes van mensen met Downsyndroom in vergelijking met personen zonder dat syndroom. Omdat HMPS betrokken is bij de metabole route die de activiteit van GSH-Px onderhoudt, is de verhoogde activiteit ervan bij mensen met Downsyndroom een volgende aanwijzing voor de aanwezigheid van

oxidatieve stress<sup>7</sup>. Een toegenomen activiteit van HMPS is ook gerapporteerd in relatie tot muizen die transgeen zijn voor SOD<sup>23</sup>.

### **Oxidatieve stress en andere kenmerken van Downsyndroom**

#### **Dysfunctie van het immuun-systeem**

Er wordt verondersteld dat de abnormale stofwisseling van reactieve vormen van zuurstof ook zou kunnen bijdragen aan de gebrekkige immuniteit en de verhoogde gevoeligheid voor infecties die typerend zijn voor mensen met Downsyndroom. Het vormen van zuurstofradicalen is een van de sleutelmechanismen met behulp waarvan fagocytische leukocyten ziekteverwekkers doden<sup>16</sup>. Het ernstige gevolg van een fout in dit systeem kan duidelijk worden herkend in de opvallende toename van ernstige infecties bij patiënten met chronische granulomateuze ziekte<sup>37</sup>, wier leukocyten het superoxide radicaal niet kunnen aanmaken vanwege een tekort aan nicotinamideadeninedinucleotidofosfaatoxidase<sup>38</sup>. Er bestaan tenminste twee mogelijke mechanismen met behulp waarvan een toegenomen SOD-activiteit de immuniteit bij Downsyndroom kan doen afnemen. In de eerste plaats heeft een hyperactief SOD-systeem waarschijnlijk een afname van de concentratie van superoxide-radicalen tot gevolg, die, op zijn beurt, weer een afname van de microbendodende activiteit van de leukocyten kan veroorzaken<sup>23, 36</sup>. In de tweede plaats zou een toegenomen SOD-activiteit kunnen leiden tot een overmaat aan waterstofperoxide die immuuncellen kan beschadigen en de normale signaaloverdrachtsprocessen die betrokken zijn bij de activering van fagocyten bemoeilijken<sup>23</sup>. Ter ondersteuning van deze hypothesen is aangetoond dat neutrofiele cellen van mensen met Downsyndroom min-

der superoxide-radicalen produceren dan die van mensen zonder Downsyndroom<sup>16-19</sup>. Op dezelfde manier hebben Mirochnitchenko en Inouye<sup>25</sup> gevonden dat een tweevoudige overproductie van SOD door intraperitoneale macrofagen afkomstig van transgene muizen resulteerde in een afremming van het extracellulair vrijkomen van superoxide-radicalen, een toegenomen intracellulaire productie van waterstofperoxide en een reductie in microben- en schimmeldodende activiteit.

Peled-Kamar en collega's<sup>5</sup> hebben aangetoond dat de activiteit van SOD in de thymus van transgene muizen twee- tot vijf keer zo hoog is en dat de thymus gevoeliger is voor door lipopolysaccharide geïndiceerde apoptotische celdood. De verhoogde SOD-activiteit stond ook in verband met een verhoogde productie van waterstofperoxide en peroxidatie van lipiden. Wanneer beenmergcellen afkomstig van de transgene muizen onder stress in cultuur gebracht werden (bijvoorbeeld door de toevoeging van een tumornecrosefactor), produceerden ze twee of drie keer zo weinig granulocyt en macrofaag-kolonies dan die van controle-muizen. Er werd gesuggereerd dat deze defecten een gevolg waren van de verhoogde oxidatieve stress<sup>5</sup> alhoewel de auteurs zelf niet nagingen of de toevoeging van anti-oxidanten deze immuundefecten corrigeerde.

### **Maligniteiten**

Er zijn nu aanwijzingen die verhoogde oxidatieve stress in verband brengen met toegenomen DNA-beschadigingen bij Downsyndroom<sup>27, 40</sup>. Jovanic en medewerkers<sup>27</sup> vergeleken de spiegels van 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (een biomarker van oxidatieve beschadiging van DNA) bij 166 gematchte paren met Downsyndroom en hun broers of zussen en vonden een significant verhoogde concentratie van 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in de urine van de mensen met Downsyndroom.

Pincheira en collega's<sup>40</sup> vonden een toename van chromosomale beschadiging in lymfocyten van mensen met Downsyndroom in vergelijking met mensen zonder die conditie, die met meer dan 50% kon worden teruggebracht door de toevoeging van vitamine E aan de celcultuur. Omdat vitamine E een sterke anti-oxidant is, werd de hypothese gesteld dat de verhoogde chromosomale beschadiging bij Downsyndroom het gevolg was van

verhoogde oxidatieve stress. Deze onderzoeken leveren daarom niet alleen verdere directe aanwijzingen voor oxidatieve stress bij Downsyndroom, maar suggereren ook een mogelijke verklaring voor het verhoogde maligne potentieel dat verbonden is met het syndroom.

### **Verstandelijke ontwikkeling**

Er zijn enkele aanwijzingen voor een verband tussen de verstandelijke ontwikkeling bij Downsyndroom en oxidatieve stress. Sinet en collega's<sup>7</sup> vonden een sterk significante positieve correlatie tussen GSH-Px-activiteit en IQ bij 22 mensen met Downsyndroom en trokken de conclusie dat GSH-Px een belangrijke rol zou kunnen spelen bij het preservareren van de cerebrale status van mensen met Downsyndroom. Omdat GSH-Px een endogene anti-oxidant is, is het mogelijk dat het suppleren van mensen met Downsyndroom met exogene anti-oxidanten een vergelijkbare bescherming van hun cerebrale status zou kunnen bieden. Dit wordt ondersteund door de beschermende werking van anti-oxidanten op de hiervoor al genoemde in cultuur gebrachte neuronen van personen met Downsyndroom<sup>24</sup>. In een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek van vitamine E bij de ziekte van Alzheimer<sup>41</sup> werden significant gunstige effecten gevonden. Omdat mensen met Downsyndroom bijna zonder uitzondering de ziekte van Alzheimer ontwikkelen, suggereert dit onderzoek een rol voor oxidatieve stress in de pathologie van beide condities.

### **Vroegtijdige veroudering**

De Haan en collega's<sup>15</sup> hebben verschillende onderzoeken uitgevoerd vanuit de gedachte dat er met het toenemen van de leeftijd sprake zou kunnen zijn van verhoogde oxidatieve stress. Zij vonden:

1. in normale muizenhersenen gedurende het ouder worden een significante toename in de SOD : GSH-Px-verhouding ( $p < 0.005$ ) en gevoeligheid voor peroxidatie van lipiden ( $p < 0.005$ );
2. dat in cultuur gebrachte murine cellen, die getransfecteerd zijn om een verhoogde SOD : GSH-Px-verhouding te vertonen, de karakteristieke kenmerken van beginnende ouderdom lieten zien;
3. dat normale muizencellen die in de cultuur blootgesteld zijn aan waterstofperoxide ook kenmerken van

beginnende ouderdom vertoonden en

4. dat cellen die afkomstig waren van kinderen met Downsyndroom kenmerken van ouderdom vertoonden die niet werden gezien in de cellen afkomstig van naar leeftijd gematchte controle-kinderen.

### **Conclusies en een paar implicaties van verhoogde oxidatieve stress bij Downsyndroom**

Samenvattend zijn de aanwijzingen voor verhoogde oxidatieve stress bij Downsyndroom tamelijk sterk en omvatten: gendosis-overexpressie van SOD, verhoogde peroxidatie van lipiden bij mensen met Downsyndroom en transgene muismodellen, compensatoire toenames van GSH-Px- en HMPS-activiteiten, meer producten van oxidatieve DNA-beschadiging, verhoogde chromosomale schade die in vitro tot 50% afneemt door toevoeging van vitamine E en – heel belangrijk – is er een toename van intracellulaire vrije radicalen en toegenomen apoptosis bij neuronen die afkomstig zijn van foetussen met Downsyndroom die kan worden verhinderd door de toevoeging van anti-oxidanten. Er zijn derhalve duidelijke aanwijzingen dat verhoogde oxidatieve stress een rol zou kunnen spelen bij de complicaties van Downsyndroom. Dat betekent dat een overmaat aan van zuurstof afgeleide vrije radicalen zou kunnen resulteren in een extra behoefte aan voedingsstoffen met een anti-oxidantwerking, zoals de vitamines C en E, caroteen en selenium (co-factor voor GSH-Px). Aldus zouden zelfs normale serumwaarden van deze voedingsstoffen tegen de achtergrond van een verhoogde behoefte functionele tekorten kunnen betekenen.

Dit opent de mogelijkheid dat suppletie van anti-oxidanten zou kunnen helpen om de pathologie van Downsyndroom te verbeteren. Daarom zouden we hier de hypothese willen stellen dat suppletie met toegenomen hoeveelheden van voedingsstoffen met een anti-oxidantwerking goed zou kunnen zijn voor mensen met Downsyndroom. Het volgende deel geeft een overzicht van onderzoeken op het gebied van suppletie van voedingsstoffen en een selectie van andere niet-voedingskundige/pharmacologische interventies die uitgevoerd zijn bij mensen met Downsyndroom.

# Onderzoeken naar voedingssuppletie bij Downsyndroom

Wij vonden vele gepubliceerde onderzoeken van suppletie met voedingsmiddelen en farmacologische stoffen bij mensen met Downsyndroom, met inbegrip van zink, selenium, megavitaminen/mineralenpreparaten, vitamine A, vitamine B6 en haar precursors, 'targeted nutritional intervention' (TNI) supplementen, vasopressine en de 'U-series' (zie hierna). De resultaten ervan waren wisselend en zullen nu kort worden besproken. Helaas hadden maar een paar onderzoeken een gerandomiseerd design en hoewel – zoals hiervoor al werd gezegd – er een theoretische rationale is voor suppletie met anti-oxidanten, was geen enkel van de hier te bespreken onderzoeken specifiek opgezet om die anti-oxidanttherapie te evalueren.

## Zinksuppletie

Zink is een onderdeel van het cytosolische koper-zink-SOD-enzym<sup>6</sup>. Onderzoeken met zink-suppletie zijn vooral gerechtvaardigd op grond van meldingen van relatief lage serumwaarden voor zink bij Downsyndroom. Van de 16 onderzoeken waarin serumwaarden voor zink van proefpersonen met en zonder Downsyndroom worden vergeleken, vertoonden 13 significant verlaagde zinkconcentraties bij de deelnemers met Downsyndroom<sup>42-54</sup>, terwijl drie geen significante verschillen vonden<sup>55-57</sup>.

We vonden slechts één gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek met betrekking tot zink bij Downsyndroom<sup>58</sup>. Deze onderzoekers deelden 64 proefpersonen met Downsyndroom in leeftijd variërend van 1 tot 19 jaar zodanig in dat ze gedurende 6 maanden óf 25 à 50 mg zink per dag (afhankelijk van hun leeftijd) óf placebo ontvingen, met een crossover voor nog eens 6 maanden. De uitkomstmaten waren immunologische parameters en een infectie-logboek, waarin ook respiratoire symptomen, zoals hoesten, waren opgenomen. Ze vonden geen significante veranderingen in lymfocytfunctie, complementconcentraties, of aantallen infecties. Toch was de trend in het voordeel van de met zink behandelde groep ( $p=0,07$ ) voor wat betreft het aantal dagen dat er gehoest was en hadden ze significant ( $p=0,03$ ) minder episoden met hoesten. Onder de kin-

deren van onder de tien jaar telde de met zink behandelde groep significant minder dagen waarop gehoest was ( $p=0,01$ ) dan de placebo-controles. Er zijn zeven ongecontroleerde onderzoeken uitgevoerd naar zink met behulp van metingen voorafgaand aan en volgend op de behandeling van in totaal 168 mensen met Downsyndroom in leeftijd variërend van 2 tot 22 jaar<sup>41, 45, 47, 49-51, 53</sup>. In alle onderzoeken werden op dezelfde manier op basis van laboratoriumwaarden vooral aanwijzingen gerapporteerd voor het gunstige effect van zinksuppletie op de immunofunctie van mensen met Downsyndroom. Omdat er in deze onderzoeken echter niet gewerkt was met controles die placebo hadden gekregen en geen blinde toetsing van de resultaten had plaatsgevonden, zijn ze moeilijk te interpreteren.

We vonden twee in vitro-onderzoeken met betrekking tot zink bij Downsyndroom. Fabris en collega's<sup>44</sup> rapporteerden dat het toevoegen van zink aan het serum van proefpersonen met Downsyndroom hun serum thymus factor (FTS) deed toenemen tot waarden die gewoonlijk worden gezien bij mensen zonder Downsyndroom en daarenboven ook de concentratie van de inhibitie-factor van FTS deed afnemen. Chiricolo en medewerkers<sup>59</sup> toonden aan dat mensen met Downsyndroom die gedurende 4 maanden gesuppleerd werden met 1 mg zink/kg/dag een toename vertoonden in de in vitro incorporatie van thymidine in met phytohaemagglutine (PHA) gestimuleerde lymfocyten, net als mensen zonder Downsyndroom. Bovendien reduceerde zinksuppletie de abnormaal hoge DNA-reparatiesnelheid (die de vatbaarheid voor mutaties en het maligne potentieel verhoogt) na door gamma-bestraling geïnduceerde beschadiging van cellen afkomstig van iemand met Downsyndroom tot normale waarden<sup>59</sup>. Omdat deze onderzoeken echter in vitro werden uitgevoerd, blijft hun significantie voor de situatie in vivo onzeker.

Samenvattend, alhoewel er bemoedigende resultaten zijn van niet-gecontroleerde onderzoeken en in vitro-experimenten, die suggereren dat zink-suppletie de immuniteit zou kunnen verbeteren en het maligne potentieel

van mensen met Downsyndroom zou kunnen doen afnemen, bestaan er geen harde of consistente aanwijzingen uit klinische onderzoeken die bevestigen dat dit inderdaad het geval is.

## Seleniumsuppletie

Selenium is een bestanddeel van GSH-Px dat weer onderdeel is van het endogene anti-oxidantsysteem van het lichaam<sup>6</sup>. In een onderzoek van Annerèn en medewerkers<sup>60</sup> werd gedurende 6 maanden 10 µg selenium/kg/dag gegeven aan 48 proefpersonen met Downsyndroom in leeftijd variërend van 1 tot 16 jaar. Daarbij namen de concentraties van immunoglobuline G2 en G4 toe met respectievelijk tot 33% en 75%. De deelnemers rapporteerden ook minder infecties gedurende het onderzoek. Omdat dit onderzoek niet gecontroleerd was en bijna de helft van de populatie uitviel gedurende de follow-up, is het echter onmogelijk het resultaat te interpreteren. In een ander onderzoek gaven Antila en medewerkers<sup>61</sup> 15 tot 25 µg selenium/kg/dag aan zeven proefpersonen met Downsyndroom in de leeftijd van 1 tot 54 jaar voor een periode van 0,3 tot 1,5 jaar en rapporteerden een toename in de activiteit van GSH-Px van 25% en een reductie van 24% in de verhouding SOD : GSH-Px in vergelijking met 10 proefpersonen met Downsyndroom die geen suppletie kregen.

## Megavitaminen-/mineralensuppletie

In 1981 randomiseerden Harrell en collega's 22 kinderen van 5 tot 15 jaar met leerproblemen (waaronder 5 met Downsyndroom) om hen hetzij een megavitaminen-/mineralenpreparaat hetzij een placebo toe te dienen voor aanvankelijk 4 maanden. Na de eerste fase kregen alle deelnemers het megavitaminen-/mineralensupplement gedurende nog eens 4 maanden. Het supplement bestond uit 11 vitamines en 8 mineralen in hoge doses en omvatte twee anti-oxidanten: vitamine C, 1.500 mg, en vitamine E, 600 IE, per dag. De onderzoekers rapporteerden indrukwekkende verbeteringen in IQ, groei, uiterlijke verschijning, taalvaardigheden, onderwijsresultaten en algemene gezondheid van de behandelde deelnemers. Dit onderzoek

vertoonde grote problemen in die zin dat de uitval van deelnemers de toch al kleine steekproef reduceerde van 22 tot 16 en daarvan hadden er maar vier Downsyndroom. De resultaten waren echter aanleiding voor verscheidene andere onderzoeken naar megavitaminen-/mineralen-suppletie.

In zes gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken<sup>63-68</sup> werd geprobeerd de resultaten van Harrell en medewerkers te herhalen door overeenkomstige megavitaminen-/mineralen-supplementen te gebruiken. Deze onderzoeken omvatten in totaal 161 proefpersonen met Downsyndroom van 6 maanden tot 40 jaar en geen enkele ervan vertoonde enige verbetering in IQ, uiterlijke verschijning of algemene gezondheid.

#### **Vitamine A-suppletie**

We vonden slechts één klein onderzoek met betrekking tot vitamine A (retinol) bij Downsyndroom. Palmer<sup>69</sup> vormde paren van 23 proefpersonen met Downsyndroom met leeftijden van 3 tot 15 jaar en hun eigen broers en zussen en deelde ieder paar willekeurig zo in dat het gedurende 6 maanden óf 1.000 IE/kg/dag vitamine A óf placebo kreeg. Bij de start van het onderzoek vertoonden de deelnemers met Downsyndroom uit beide groepen significant frequenter infecties dan hun broers en zussen ( $p < 0,01$ ). Gedurende de follow-up nam het verschil in frequentie van de infecties tussen de met vitamine A behandelde proefpersonen met Downsyndroom en hun broers en zussen echter geleidelijk aan af, om in de vijfde maand van het onderzoek niet langer significant te zijn ( $p < 0,05$ ). Daarentegen bleef het verschil tussen de onbehandelde deelnemers met Downsyndroom en hun broers en zussen gedurende de volledige duur van het onderzoek wel significant ( $p < 0,01$ ).

De analyses waren echter moeilijk te interpreteren omdat de behandelde en de controlegroep niet statistisch met elkaar vergeleken werden en de frequentie van de infecties van de afzonderlijke kinderen werden gesommeerd. Bovendien was het niet duidelijk of het onderzoek naar de infecties wel 'blind' gebeurde. Dit onderzoek was gebaseerd op rapporten over de slechte

absorptie en verlaagde serumconcentratie van vitamine A bij Downsyndroom<sup>25, 56, 69</sup>. Deze rationale is echter zwak, omdat er geen verminderde absorptie van vitamine A gerapporteerd werd in een groter onderzoek<sup>70</sup> en anderen geen gereduceerde serumconcentraties van vitamine A hebben gevonden<sup>14, 70-71</sup>.

#### **Vitamine B6/5-Hydroxytryptamine (5-HTP)-suppletie**

Proefpersonen met Downsyndroom zijn behandeld met vitamine B6 of 5-HTP met de bedoeling hun serotoninespiegel te verhogen<sup>74</sup>, omdat daarvan frequent is gerapporteerd dat hij verlaagd zou zijn<sup>75-77</sup>. Ondanks twee niet-gecontroleerde onderzoeken<sup>76, 78</sup> waarin verbetering van de spiertonus van 23 met 5-HTP behandelde baby's en kinderen met Downsyndroom werd gerapporteerd, lukte het in twee gerandomiseerde en gecontroleerde onderzoeken niet om enige significante klinische verbetering aan te tonen in een totaal van 108 baby's met Downsyndroom die gedurende 3 jaar waren behandeld met vitamine B6 of 5-HTP.

#### **Targeted nutritional intervention (TNI)-suppletie**

Suppletie met TNI is waarschijnlijk de meest populaire voedingskundige therapie die op dit moment wordt aanbevolen voor mensen met Downsyndroom, te oordelen naar de wijd verbreide aandacht die het krijgt op het internet en in de lekenpers. De voorstanders ervan claimen dat zij de biochemische abnormaliteiten bij Downsyndroom hebben geïdentificeerd en een supplement hebben geformuleerd dat helemaal gericht is op deze abnormaliteiten. Een doorsnee TNI-supplement bevat zo'n 56 voedingsstoffen, met inbegrip van vitamines, mineralen, enzymen, aminozuren, elektrolyten, etc.

Helaas hebben we geen enkel gepubliceerd onderzoek kunnen vinden met betrekking tot de veiligheid of het effect van dit supplement. Wat we wel vonden was dat een doorsnee TNI-supplement 1.000 mg vitamine C bevat, wat voor kinderen onveilig zou kunnen zijn, omdat is aangetoond dat een dagelijkse inname van 500 mg vitamine C bij volwassenen al een prooxidant effect heeft<sup>80</sup>.

#### **Onderzoeken naar uiteenlopende behandelingen bij Downsyndroom**

Behalve de hiervoor besproken voedings-supplementen zijn proefpersonen met Downsyndroom ook behandeld met verschillende farmacologische stoffen, waarvan we er nu twee kort zullen bespreken.

Naar aanleiding van berichten dat vasopressine dieren beter doet leren<sup>81</sup>, behandelden Eisenberg en collega's<sup>82</sup> negen proefpersonen met Downsyndroom, in leeftijd variërend van 10 tot 42 jaar, gedurende 10 dagen met vasopressine of placebo, waarbij ze een dubbelblind, gerandomiseerd crossover design gebruikten. Ze vonden geen significante verbeteringen op het gebied van leren of geheugen.

Bumbalo en medewerkers<sup>83</sup> voerden op 24 kinderen met Downsyndroom van 3 maanden tot 11 jaar een dubbelblind gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek uit met een preparaat met de naam 'U-series of drugs'. Na verloop van één jaar rapporteerden ze dat er geen significante effecten van de behandeling waren. De 'U-series of drugs' waren ontwikkeld door Henry Turkel<sup>84</sup> en waren in veel landen een populaire therapie voor Downsyndroom geworden. Het supplement bevatte 48 bestanddelen die, naast vitamines en mineralen, stoffen omvatten als rutine, naphazoline, hydrochloride, propylparaben en pentyleentetrazol. Bij de meeste stoffen werd geen theoretische rationale gegeven waarom ze in dit supplement waren opgenomen.

# Commentaar op de gepubliceerde suppletie-onderzoeken bij Downsyndroom

Bijna alle suppletie-onderzoeken die hierboven besproken zijn, vertoonden ernstige methodologische tekortkomingen. Het design van de meeste onderzoeken was slecht en er waren maar een paar gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken bij. Vele moesten het stellen zonder controles, gebruiken maar kleine aantallen proefpersonen, liepen gedurende te korte periodes en richtten zich op oudere mensen met Downsyndroom.

Geen enkele van de onderzoeken gebruikte een populatie-omvang die groot genoeg was om kleine effecten van een behandeling waar te kunnen nemen en daarom waren ze allemaal gevoelig voor een statistische fout van de tweede soort<sup>45</sup> [Ten onrechte aannemen dat er een effect is, Vert.]. We hebben de minimale grootte van een populatie van proefpersonen die nodig zijn om een verschil van 6 punten in IQ (een halve standaarddeviatie) te kunnen waarnemen berekend op 170 mensen met Downsyndroom (dat wil zeggen 85 in elk van de behandelings- en controlegroepen), waarbij een onderscheidingsvermogen van 90% en een significantieniveau van 5% is aangenomen.

De meeste onderzoeken duurden maar kort. Het zou te optimistisch kunnen zijn om te verwachten dat nauwelijks merkbare fysiologische verbeteringen zich binnen een korte tijdsspanne zouden vertalen in waarneembare fysieke en mentale veranderingen. Een voorbeeld: In een klinisch onderzoek van vitamine E bij de ziekte van Alzheimer vertoonde een interim-analyse die na één jaar werd uitgevoerd geen significante effecten van de behandeling, maar na twee jaar was dat wel het geval<sup>41</sup>.

In de meeste onderzoeken die we hebben bekeken vertoonden de deelnemers een erg ruime leeftijdsspanne en waren er ook oudere kinderen en volwassenen bij. Wetenschappelijk pragmatisme zou suggereren dat de beste resultaten zich zouden moeten voordoen bij de jongste deelnemers bij wie de hersenen zich snel ontwikkelen en nog voordat er schade is opgetreden als gevolg van de complicaties van Downsyndroom. Wisniewski en collega's<sup>46</sup> hebben aangetoond dat pathologische veranderingen in de hersenen van kinderen met Downsyndroom pas laat in de zwangerschap gaan optreden, hetgeen suggereert dat interventies om die schade te beperken al heel kort na de geboorte zouden moeten beginnen. In die zin hebben de meeste vroegere onderzoekers proefpersonen bestudeerd die al te oud waren om nog maximaal te profiteren.

Zoals reeds werd opgemerkt, ontbrak het in een aantal onderzoeken aan een degelijke theoretische basis, zodat er ook geen rationale bestond voor wat betreft de effecten die van de behandeling verwacht mochten worden en als die al waargenomen zouden zijn, was er geen rationele of plausibele wetenschappelijke verklaring geweest.

---

## Conclusie

***Er is een groeiende hoeveelheid goede aanwijzingen die suggereren dat verhoogde oxidatieve stress betrokken zou kunnen zijn bij de pathologie van Downsyndroom. Daarom is het theoretisch mogelijk dat het gebruik van anti-oxidatieve voedingsmiddelen om van zuurstof afkomstige vrije radicalen weg te vangen sommige van de complicaties van Downsyndroom zou kunnen verbeteren. Ondanks deze mogelijkheid zijn er geen klinische onderzoeken verricht waarin het effect van voedingssuppletie met anti-oxidanten op de gezondheid en de ontwikkeling van kinderen met Downsyndroom specifiek geëvalueerd is. Sterker nog, wij geloven dat er tot de dag van vandaag geen consistente of harde bewijzen zijn dat welke vorm van voedingssuppletie ook het beeld van Downsyndroom verbetert. Daarom is er een dringende behoefte aan goed uitgevoerde klinische onderzoeken om de hypothese dat anti-oxidant-suppletie het beeld van Downsyndroom zou kunnen verbeteren te evalueren.***

*In de originele versie geaccepteerd voor publicatie op 20 januari 2000.*

---

## Verantwoording

Cornelius Ani werd gedeeltelijk betaald door de Down's Syndrome Research Foundation in Londen, Engeland, en Sally Grantham-McGregor werd gedeeltelijk betaald door het Department for International Development, eveneens in Londen.

Bron: Ani, C., Grantham-McGregor, S. en Muller, D. (2000), 'Nutritional supplementation in Down syndrome: theoretical considerations and current status', *Developmental Medicine & Child Neurology*, Vol.: 42 (maart 2000), blzn. 207-213  
De auteurs zijn op het internet te vinden op de url: [www.cup.cam.ac.uk/journals/jnlscat/dmc/dmc.html](http://www.cup.cam.ac.uk/journals/jnlscat/dmc/dmc.html)

1. **Epstein CJ. (1995)** Down syndrome (trisomy 21). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* Volume 1. New York: McGraw Hill. p 749-94.
2. **Marder E, Dennis J. (1997)** Medical management of children with Down's syndrome. *Current Paediatrics* 7: 1-7.
3. **Halliwell B, Gutteridge JMC. (1989)** *Free Radicals in Biology and Medicine*. 2nd edn. Oxford: Clarendon Press.
4. **Kedziora J, Bartosz G. (1988)** Down's syndrome: a pathology involving the lack of balance of reactive oxygen species. *Free Radical Biology and Medicine* 4: 317-30.
5. **Peled-Kamar M, Lotem J, Okon E, Sachs L, Groner Y. (1995)** Thymic abnormalities and enhanced apoptosis of thymocytes and bone marrow cells in transgenic mice overexpressing Cu/Zn-superoxide dismutase: implications for Down syndrome. *EMBO Journal* 14: 4985-93.
6. **Sinet PM. (1982)** Metabolism of oxygen derivatives in Down's syndrome. In: Sinex FM, Merrill CR, editors. *Alzheimer's Disease, Down's Syndrome and Ageing*. New York: The New York Academy of Sciences. p 83-94.
7. **Sinet PM, Lejeune J, Jerome H. (1979)** Trisomy 21 (Down's syndrome). Glutathione peroxidase, hexose monophosphate shunt and IQ. *Life Sciences* 24: 29-33.
8. **Sinet PM, Lavelle F, Michelson AM, Jerome H. (1975)** Superoxide dismutase activities of blood platelets in trisomy 21. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 67: 904-9.
9. **Crosti N, Serra A, Rigo A, Viglino P. (1976)** Dosage effect of SOD-A gene in 21-trisomic cells. *Human Genetics* 31: 197-202.
10. **Feaster WW, Kwok KW, Epstein CJ. (1977)** Dosage effects for superoxide dismutase-1 in nucleated cells aneuploid for chromosome 21. *American Journal of Human Genetics* 29: 563-70.
11. **Bjorksten B, Marklund S, Hagglof B. (1984)** Enzymes of leukocyte oxidative metabolism in Down's syndrome. *Acta Paediatrica Scandinavica* 73: 97-101.
12. **Brooksbank BW, Balazs R. (1984)** Superoxide dismutase, glutathione peroxidase and lipid peroxidation in Down's syndrome fetal brain. *Brain Research* 318: 37-44.
13. **Kedziora J, Bartosz G, Gromadzinska J, Sklodowska M, Wesowicz W, Scianowski J. (1986)** Lipid peroxides in blood plasma and enzymatic antioxidative defence of erythrocytes in Down's syndrome. *Clinica Chimica Acta* 154: 191-4.
14. **Tanabe T, Kawamura N, Morinobu T, Murata T, Tamai H, Mino M, Takai T. (1994)** Antioxidant enzymes and vitamins in Down's syndrome. *Pathophysiology* 1: 93-7.
15. **De-la-Torre R, Casado A, Lopez-Fernandez E, Carrascosa D, Ramirez V, Saez J. (1996)** Overexpression of copper-zinc superoxide dismutase in trisomy 21. *Experientia* 52: 871-3.
16. **Pastor MC, Sierra C, Dolade M, Navarro E, Brandi N, Cabre E, Mira A, Seres A. (1998)** Antioxidant enzymes and fatty acid status in erythrocytes of Down's syndrome patients. *Clinical Chemistry* 44: 924-9.
17. **Ceballos-Picot I, Nicole A, Briand P, Grimber C, Delacourte A, Defossez A, Javoy-Agid F, Lafon M, Blouin J, Sinet PM. (1991)** Neuronal-specific expression of human copper-zinc superoxide dismutase gene in transgenic mice: animal model of gene dosage effects in Down's syndrome. *Brain Research* 552: 198-214.
18. **Ceballos I, Delabar JM, Nicole A, Lynch RE, Hallewell RA, Kamoun P, Sinet PM. (1988)** Expression of transfected human CuZn superoxide dismutase gene in mouse L cells and NS20Y neuroblastoma cells induces enhancement of glutathione peroxidase activity. *Biochimica et Biophysica Acta Gene Structure and Expression* 949: 58-64.
19. **Barkats M, Bertholet JY, Venault P, Ceballos-Picot I, Nicole A, Phillips J, Moutier R, Roubertoux P, Sinet PM, Cohen-Salmon C. (1993)** Hippocampal mossy fiber changes in mice transgenic for the human copper-zinc superoxide dismutase gene. *Neuroscience Letters* 160: 24-8.
20. **Nabarra B, Casanova M, Paris D, Nicole A, Toyama K, Sinet PM, Ceballos I, London J. (1996)** Transgenic mice overexpressing the human Cu/Zn-SOD gene: ultrastructural studies of a premature thymic involution model of Down's syndrome (trisomy 21). *Laboratory Investigation* 74: 617-26.
21. **Elroy-Stein O, Bernstein Y, Groner Y. (1986)** Overproduction of human Cu/Zn-superoxide dismutase in transfected cells: extenuation of paraquat-mediated cytotoxicity and enhancement of lipid peroxidation. *EMBO Journal* 5: 615-22.
22. **Ceballos-Picot I, Nicole A, Clement M, Bourre JM, Sinet PM. (1992)** Age-related changes in antioxidant enzymes and lipid peroxidation in brains of control and transgenic mice overexpressing copper-zinc superoxide dismutase. *Mutation Research* 275: 281-93.
23. **Mirochnitchenko O, Inouye M. (1996)** Effect of overexpression of human Cu Zn superoxide dismutase in transgenic mice on macrophage functions. *Journal of Immunology* 156: 1578-86.
24. **Busciglio J, Yankner BA. (1995)** Apoptosis and increased generation of reactive oxygen species in Down's syndrome neurons in vitro. *Nature* 378: 776-9.
25. **Shah SN, Johnson RC, Singh VN. (1989)** Antioxidant vitamin (A and E) status of Down's syndrome subjects. *Nutrition Research* 9: 709-15.
26. **Bras A, Monteiro C, Rueff J. (1989)** Oxidative stress in trisomy 21. A possible role in cataractogenesis. *Ophthalmic Paediatrics Genetics* 10: 271-7.
27. **Jovanovic SV, Clements D, MacLeod K. (1998)** Biomarkers of oxidative stress are significantly elevated in Down syndrome. *Free Radical Biology and Medicine* 25: 1044-8.
28. **Sinet PM, Michelson AM, Bazin A, Lejeune J, Jerome H. (1975b)** Increase in glutathione peroxidase activity in erythrocytes from trisomy 21 subjects. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 67: 910-15.
29. **Agar NS, Hingston J. (1980)** Glutathione peroxidase activity in red blood cells from subjects with Down's syndrome and non-mongoloid mental retardation. *Medical Journal of Australia* 1: 556-7.
30. **Kedziora J, Lukaszewicz R, Koter M, Bartosz G, Pawlowska B, Aitkin D. (1982)** Red blood cell glutathione peroxidase in simple trisomy 21 and translocation 21/22. *Experientia* 38: 543-4.
31. **Neve J, Sinet PM, Molle L, Nicole A. (1983)** Selenium, zinc and copper in Down's syndrome (trisomy 21): blood levels and relations with glutathione peroxidase and superoxide dismutase. *Clinica Chimica Acta* 133: 209-14.
32. **Neve J, Vertongen F, Cauchie P, Gnat D, Molle L. (1984)** Selenium and glutathione peroxidase in plasma and erythrocytes of Down's syndrome (Trisomy 21) patients. *Journal of Mental Deficiency Research* 28: 261-8.
33. **Gromadzinska J, Wasowicz W, Sklodowska M. (1988)** Glutathione peroxidase activity, lipid peroxides and selenium status in blood in patients with Down's syndrome. *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry* 26: 255-8.
34. **Wijnen LMM, Monteba-Van Heuvel M, Pearson PL, Meera Khan P. (1978)** Assignment of a gene for glutathione peroxidase (GPX1) to human chromosome 3. *Cytogenetics and Cell Genetics* 22: 232-5.
35. **de Haan JB, Wolvetang EJ, Iannello R, Bladier C, Keiner MJ, Kola I. (1997)** Reactive oxygen species and their contribution to pathology in Down's syndrome. *Advances in Pharmacology* 38: 379-402.
36. **Anneren G, Bjorksten B. (1984)** Low superoxide levels in blood phagocytic cells in Down's syndrome. *Acta Paediatrica Scandinavica* 73: 345-8.
37. **Mills EL, Quie-PG. (1980)** Congenital disorders of the function of polymorphonuclear neutrophils. *Reviews of Infectious Diseases* 2: 505-17.
38. **Baehner RL. (1996)** Chronic granulomatous disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders Company. p 596-8.
39. **Kedziora J, Blaszczyk J, Sibinska E, Bartosz G. (1990)** Down's syndrome: increased enzymatic antioxidative defence is accompanied by decreased superoxide anion generation in blood. *Hereditas* 113: 73-5.
40. **Pincheira J, Navarrete MH, de la Torre C, Santos MJ. (1999)** Effect of vitamin E on chromosomal aberrations in lymphocytes from patients with Down's syndrome. *Clinical Genetics* 55: 192-7.
41. **Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schaffer K, Grundman M, Woodbury P, Growdon J, Cotman CW, Pfeiffer E, et al. (1997)** A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 336: 1216-22.
42. **Milunsky A, Hackley BM, Halsted JA. (1970)** Plasma, erythrocyte and leucocyte zinc levels in Down's syndrome. *Journal of Mental Deficiency Research* 14: 99-105.



43. Bjorksten B, Back O, Gustavson KH, Hallmans G, Hagglof B, Tarnvik A. (1980) Zinc and immune function in Down's syndrome. *Acta Paediatrica Scandinavica* 69: 183-7.
44. Fabris N, Amadio L, Licastro F, Mocche-giani E, Zannotti M, Francheschi C. (1984) Thymic hormone deficiency in normal ageing and Down's syndrome: is there a primary failure of the thymus? *Lancet* 1: 983-6.
45. Franceschi C, Chiricolo M, Licastro F, Zannotti M, Masi M, Mocchegiani E, Fabris N. (1988) Oral zinc supplementation in Down's syndrome: restoration of thymic endocrine activity and of some immune defects. *Journal of Mental Deficiency Research* 32: 169-81.
46. Purice M, Maximilian C, Dumitriu I, Ioan D. (1988) Zinc and copper in plasma and erythrocytes of Down's syndrome children. *Endocrinologie* 26: 113-17.
47. Stabile A, Pesaresi MA, Stabile AM, Pastore M, Sopo SM, Ricci R, Celestini E, Segni G. (1991) Immunodeficiency and plasma zinc levels in children with Down's syndrome: a long-term follow-up of oral zinc supplementation. *Clinical Immunology and Immunopathology* 58: 207-16.
48. Rascon Trincado MV, Lorente Toledano F, Salazar A-Villalobos V. (1992) Evaluation of plasma zinc levels in patients with Down syndrome. *Anales Espanoles De Pediatria* 37: 391-3.
49. Licastro F, Mocchegiani E, Zannotti M, Arena G, Masi M, Fabris N. (1992) Zinc affects the metabolism of thyroid hormones in children with Down's syndrome: normalization of thyroid stimulating hormone and of reversal triiodothyronine plasmic levels by dietary zinc supplementation. *International Journal of Neuroscience* 65: 259-68.
50. Licastro F, Mocchegiani E, Masi M, Fabris N. (1993) Modulation of the neuro-endocrine system and immune functions by zinc supplementation in children with Down's syndrome. *Journal of Trace Element and Electrolytes in Health and Disease* 7: 237-9.
51. Licastro F, Chiricolo M, Mocchegiani E, Fabris N, Zannotti M, Beltrandi E, Mancini R, Parente R, Arena G, Masi M. (1994) Oral zinc supplementation in Down's syndrome subjects decreased infections and normalized some humoral and cellular immune parameters. *Journal of Intellectual Disability Research* 38: 149-62.
52. Sustrova M, Strbak V. (1994) Thyroid function and plasma immunoglobulins in subjects with Down's syndrome (DS) during ontogenesis and zinc therapy. *Journal of Endocrinological Investigation* 17: 385-90.
53. Brigino EN, Good RA, Koutsonikolis A, Day NK, Kornfeld SJ. (1996) Normalization of cellular zinc levels in patients with Down's syndrome does not always correct low thymulin levels. *Acta Paediatrica* 85: 1370-2.
54. Kadrabova J, Madaric A, Sustrova M, Ginter E. (1996) Changed serum trace element profile in Down's syndrome. *Biological Trace Element Research* 4: 201-6.
55. McBean LD, Smith JC, Berne BH, Halsted JA. (1974) Serum zinc and alpha<sub>2</sub>-macroglobulin concentration in myocardial infarction, decubitus ulcer, multiple myeloma, prostatic carcinoma, Down's syndrome and nephrotic syndrome. *Clinica Chimica Acta* 50: 43-51.
56. Matin MA, Sylvester PE, Edwards D, Dickerson JWT. (1981) Vitamin and zinc status in Down's syndrome. *Journal of Mental Deficiency Research* 25: 121-6.
57. Yarom R, Sherman Y, Sagher U, Peled IJ, Wexler MR, Gorodetsky R. (1987) Elevated concentrations of elements and abnormalities of neuromuscular junctions in tongue muscles of Down's syndrome. *Journal of the Neurological Sciences* 79: 315-26.
58. Lockitch G, Puterman M, Godolphin W, Sheps S, Tingle AJ, Quigley G (1989) Infection and immunity in Down's syndrome: a trial of long-term low oral doses of zinc. *Journal of Pediatrics* 114: 781-7.
59. Chiricolo M, Musa AR, Monti D, Zannotti M, Franceschi C. (1993) Enhanced DNA repair in lymphocytes of Down's syndrome patients: the influence of zinc nutritional supplementation. *Mutation Research* 295: 105-11.
60. Anneren G, Magnusson CG, Nordvall SL. (1990) Increase in serum concentrations of IgG2 and IgG4 by selenium supplementation in children with Down's syndrome. *Archives of Disease in Childhood* 65: 1353-5.
61. Antila E, Nordberg U, Syvaoja E, Westermarck T. (1990) Selenium therapy in Down Syndrome: a theory and a clinical trial. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 264: 183-6.
62. Harrell RF, Capp RH, Davis DR, Peerless J, Ravitz LR. (1981) Can nutritional supplements help mentally retarded children? An exploratory study. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 78: 574-8.
63. Bennett FC, McClelland S, Kriegsmann EA, Andrus LB, Sells CJ. (1983) Vitamin and mineral supplementation in Down's syndrome. *Pediatrics* 72: 707-13.
64. Coburn SP, Schaltenbrand WE, Mahuren DJ, Clausman RJ, Townsend D. (1983) Effect of megavitamin treatment on mental performance and plasma vitamin B6 concentrations in mentally retarded young adults. *American Journal of Clinical Nutrition* 38: 352-5.
65. Ellis NR, Tomporowski PD. (1983) Vitamin/mineral supplements and intelligence of institutionalized mentally retarded adults. *American Journal of Mental Deficiency* 88: 211-14.
66. Smith GF, Spiker D, Cicchetti D, Justice P. (1983) Failure of vitamin/mineral supplementation in Down's syndrome. *Lancet* 2: 41. (Letter.)
67. Weathers C. (1983) Effects of nutritional supplementation on IQ and certain other variables associated with Down's syndrome. *American Journal of Mental Deficiency* 88: 214-17.
68. Bidder RT, Gray P, Newcombe RG, Evans BK, Hughes M. (1989) The effects of multivitamins and minerals on children with Down's syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology* 31: 532-7.
69. Palmer S. (1978) Influence of vitamin A nutrition on the immune response: findings in children with Down's syndrome. *International Journal of Vitamin and Nutrition Research* 48: 188-216.
70. Pueschel SM, Hillemeier C, Caldwell M, Senft K, Mevs C, Pezzullo JC. (1990) Vitamin A gastrointestinal absorption in persons with Down's syndrome. *Journal of Mental Deficiency Research* 34: 269-75.
71. Barden HS. (1977) Vitamin A and carotene values of institutionalized mentally retarded subjects with and without Down's syndrome. *Journal of Mental Deficiency Research* 21: 63-74.
72. Storm W. (1990) Hypercarotenaemia in children with Down's syndrome. *Journal of Mental Deficiency Research* 34: 283-6.
73. Cutress TW, Mickleson KN, Brown RH. (1976) Vitamin A absorption and periodontal disease in trisomy G. *Journal of Mental Deficiency Research* 20: 17-23.
74. Coleman M, Sobel S, Bhagavan HN, Coursin D, Marquardt A, Guay M, Hunt C. (1985) A double blind study of vitamin B6 in Down's syndrome infants. Part 1 - Clinical and biochemical results. *Journal of Mental Deficiency Research* 29: 233-40.
75. Tu J, Zellweger H. (1965) Blood-serotonin deficiency in Down's syndrome. *Lancet* 2: 715-17.
76. Bazelon M, Paine RS, Cowie VA, Hunt P, Houck JC, Mahanand D. (1967) Reversal of hypotonia in infants with Down's syndrome by administration of 5-hydroxytryptophan. *Lancet* 1: 1130-3.
77. Godridge H, Reynolds GP, Czudek C, Calcutt NA, Benton M. (1987) Alzheimer-like neurotransmitter deficits in adult Down's syndrome brain tissue. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 50: 775-8.
78. Petre-Quadens O, De Lee C. (1975) 5-Hydroxytryptophan and sleep in Down's syndrome. *Journal of the Neurological Sciences* 26: 443-53.
79. Pueschel SM, Reed RB, Cronk CE, Goldstein BI. (1980) 5-hydroxytryptophan and pyridoxine. The effects in young children with Down's syndrome. *American Journal of Diseases of Children* 134: 838-44.
80. Podmore ID, Griffiths HR, Herbert KE, Mistry N, Mistry P, Lunec J. (1998) Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature* 392: 559. (Letter.)
81. Rigger H, Crabbe JC. (1979) Modulation of memory by pituitary hormones and related peptides. *Vitamins and Hormones* 37: 153-241.
82. Eisenberg J, Hamburger-Bar R, Belmaker RH. (1984) The effect of vasopressin treatment on learning in Down's syndrome. *Journal of Neural Transmission* 60: 143-7.
83. Bumbalo TS, Morelewicz HV, Berens DL, Buffalo MD. (1964) Treatment of Down's syndrome with the 'U' series of drugs. *Journal of American Medical Association* 187: 361.
84. Turkel H, Nusbaum I. (1985) Medical Treatment of Down Syndrome and Genetic Diseases. 4th edn. Southfield, Michigan: Ubioica.
85. Kirkwood BR. (1988) *Essentials of Medical Statistics*. London: Blackwell Science.
86. Wisniewski KE, Kida E, Ted Brown W. (1996) Consequences of genetic abnormalities in Down's syndrome on brain structure and function. In: Rondal JA, Perera J, Nadel L, Comblain A, editors. *Down's Syndrome. Psychological, Psychobiological, and Socio-educational Perspectives*. London: Whurr Publishers Ltd. p 3-19.