

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

DOWN | ^{up} DATE

Niet alle mensen met Down's syndroom krijgen *klinisch* Alzheimer!

In de 'Klik' (maandblad over mensen met een verstandelijke handicap) van november 1991 werd op de voorpagina een artikel aangekondigd met de kreet: 'Mensen met het syndroom van Down gaan dementeren'. Binnenin heette het: 'Er is heel slecht nieuws voor mensen met het syndroom van Down. Als ze ouder worden dan vijftig jaar krijgen ze vrijwel zeker de dementerings-ziekte van Alzheimer. Ook onder jongere mensen met Down's syndroom komt de ziekte van Alzheimer veel vaker voor dan bij andere mensen ...'. De Klik-opvatting vond een goede voedingsbodem in de Nederlandse zorg. De SDS verzet zich echter al vanaf de publikatie van het gewraakte artikel met nadruk tegen dit soort berichtgeving (o. a. in: 'Niet alle ouderen met Down's syndroom krijgen Alzheimer!' in UpDate.2, de inlage bij D+U.22). Want gelukkig is het beeld niet zó somber. Daar zijn een aantal belangrijke redenen voor. Dat neemt echter niet weg, dat de in Klik uitgesproken gedachte nog steeds door ons land waart. Denken dat iemand de ziekte heeft, terwijl het niet zo is (een 'vals-positieve diagnose') is echter schadelijker voor de persoon en zijn of haar familie dan geen diagnose wanneer er in werkelijkheid wel degelijk sprake is van Alzheimer-dementie. Het is daarom tijd voor een goed state-of-the-art overzicht vanuit een werkgroep met maximaal gezag op het genoemde gebied. Wij geven u hieronder hun volledige, in december 1995 gepubliceerde rapport, maar voor we dat doen willen we een aantal hoofdpunten heel kort voor u samenvatten:

- 1) Vrijwel alle volwassenen met Down's syndroom boven de leeftijd van 40 jaar vertonen een neuropathologie die verband zou kunnen houden met de ziekte van Alzheimer.
- 2) Gedetailleerde analyses suggereren dat daar twee vormen van bestaan. Er is een goedaardige vorm, die de hersenfuncties niet significant lijkt te hinderen en die in grote aantallen te zien is in de hersenen van volwassenen

met Down's syndroom boven de 30 (die geen tekenen van achteruitgang in hun functioneren vertonen). Daarnaast is er een vorm die in verband gebracht wordt met klinische Alzheimer-dementie.

- 3) Er mag pas worden gedacht aan de ziekte van Alzheimer wanneer er sprake is van *zowel* neuropathologische verschijnselen volgens een karakteristiek patroon als progressieve dementie. Ook dan gaat het echter nog steeds om een uitsluitingsdiagnose. Veel systemische aandoeningen kunnen namelijk symptomen veroorzaken die bij niet behandelen lijken op dementie.
- 4) De bevindingen van vele onderzoeken suggereren dat een aanzienlijk deel van de mensen met Down's syndroom van boven de 40 jaar neuropathologische zowel als klinische tekenen van dementie ontwikkelen. Daarbij blijven de schattingen van klinische dementie echter duidelijk lager dan de geschatte prevalentie van neuropathologische tekenen van de ziekte van Alzheimer.
- 5) Bovendien blijken schattingen van de prevalentie van Alzheimer-dementie bij volwassenen met Down's syndroom in de verschillende onderzoeken sterk te variëren. Daar worden allerlei redenen voor aangevoerd. Er is gewoon nog onvoldoende goed onderzoek gedaan. Daarnaast moeten mogelijke risico-factoren nader worden onderzocht, zoals eerder hoofdletsel, de mate van verstandelijke retardatie (als een analogon voor opleidingsniveau) en de woonsituatie (zelfstandig, thuis of in een instituut).
- 6) Essentieel is dat het leeftijdsspecifieke prevalentiecijfer voor Alzheimer-dementie bij volwassenen met Down's syndroom telkens weer bepaald wordt op minder dan 100%, zelfs bij de hoogste leeftijden.

Epidemiologie van de ziekte van Alzheimer bij mensen met een verstandelijke belemmering

resultaten en aanbevelingen van een internationale conferentie

- Warren Zigman, Ph.D., Nicole Schupf, Ph.D., Dr.P.H. Meindert Haveman, Ph.D., Wayne Silverman, Ph.D.¹
vertaling Hans Bronswijk, Zwolle, en Erik de Graaf, Wanneperveen

Samenvatting: Ouderen vormen een van de snelst groeiende segmenten van onze samenleving, hetgeen resulteert in een aanzienlijke toename in de prevalentie van de leeftijdsgelateerde ziekten. Eén daarvan is de ziekte van Alzheimer, de meest algemene oorzaak van ouderdomsdementie. Onder volwassenen met een verstandelijke belemmering heeft praktisch iedereen met Down's syndroom boven de 40 een neuropathologie die tegenwoordig beschouwd wordt als compatibel met de diagnose ziekte van Alzheimer, terwijl andere volwassenen met een verstandelijke belemmering, die geen Down's syndroom hebben, pas een toenemende prevalentie van neuropathologie van het Alzheimer-type vertonen na het bereiken van de leeftijd van 65 jaar. Dit rapport betreft

Vandaag de dag is de populatie van ouderen een van de snelst in aantal groeiende segmenten van onze samenleving. Er zijn vergelijkbare toenames vastgesteld in de populatie ouderen met een verstandelijke belemmering en andersoortige ontwikkelingsbelemmeringen, waarbij de huidige omvang van de populatie van volwassenen met een ontwikkelingsbelemmering van 60 jaar en hoger in de V. S. wordt geschat op 173.000 personen. Verwacht wordt dat deze groep tegen het jaar 2025 een omvang van 332.900 personen bereikt zal hebben (Rehabilitation Research and Training Center on Aging with Mental Retardation, The University of Illinois at Chicago, 1995).

de bespreking door en de aanbevelingen van een epidemiologie-werkgroep die geformeerd werd tijdens een internationale conferentie die bijeengeroepen was om de ziekte van Alzheimer onder mensen met een verstandelijke belemmering te bespreken. Daarbij ging het met name om: a) de incidentie en prevalentie van klinische dementie bij volwassenen met een verstandelijke belemmering; b) de risicofactoren bij de ontwikkeling van de ziekte van Alzheimer bij volwassenen met een verstandelijke belemmering en c) de minimaal te verzamelen gegevens die van belang kunnen zijn voor toekomstig onderzoek op het gebied van de ziekte van Alzheimer bij volwassenen met een verstandelijke belemmering.

Tegelijk met de enorme toename van de populatie van personen boven de 65 is er een vergelijkbare toename geweest in de prevalentie van ouderdomskwalen. Eén daarvan is de ziekte van Alzheimer, de meest voorkomende oorzaak van ouderdomsdementie (Katzman, 1981). Schattingen van dit moment geven aan dat rond de eeuwwisseling ongeveer 10 miljoen Amerikanen de ziekte van Alzheimer zullen hebben (Evans, 1990).

Voor het stellen van de diagnose ziekte van Alzheimer is zowel de aanwezigheid van progressieve dementie (een achteruitgang van de cognitieve, fysieke en adaptieve status) vereist als neuropathologie volgens een karakteristiek patroon. De neuropathologische kenmerken van de ziekte van Alzheimer worden gedefinieerd als de aanwezigheid van twee klassen van microscopische lesies, t. w. bèta-amyloid plaques en neurofibrillaire 'tangles'.

Vrijwel alle volwassenen met Down's syndroom boven de leeftijd van 40 jaar vertonen een neuropathologie die compatibel is met de diagnose ziekte van Alzheimer (Ball & Nuttall, 1980; Burger & Vogel, 1973; Ellis, McCulloch & Corley, 1974; Fraser & Mitchell, 1876; Jervis 1948; Malamud, 1972; Ropper & Williams, 1980; Solitaire & LaMarche, 1966; Struwe, 1929). Volwassenen met een verstandelijke belemmering die geen Down's syndroom hebben, vertonen pas boven de leeftijd van 65 jaar een toenemende prevalentie van een neuropathologie van het Alzheimer-type (Barcikowska et al. 1989; Popovitch et al., 1990).

De mate waarin mensen met een verstandelijke belemmering en andere ontwikkelingsbelemmeringen een grotere kans hebben om de klinische dementie, die geassocieerd wordt met de ziekte van Alzheimer, te ontwikkelen is minder duidelijk. De bevindingen van vele onderzoeken suggereren dat een aanzienlijk deel van de ouderen met Down's syndroom (dat wil zeggen diegenen die ouder zijn dan 40 jaar) klinische zowel als neuropathologische tekenen van dementie ontwikkelen (bijvoorbeeld Dalton & Crapper, 1977; Evenhuis, 1990; Hewitt, Carter & Jancar, 1985; Lai & Williams, 1989; Olson & Shaw, 1969;

Schupf, Silverman, Sterling & Zigman, 1989; Thase, Tigner, Smeltzer & Liss, 1984; Wisniewski, Wisniewski & Wen, 1985; Zigman, Schupf, Lubin & Silverman, 1987). Deze schattingen van klinische dementie zijn echter duidelijk lager dan de geschatte prevalentie van neuropathologische tekenen van de ziekte van Alzheimer (Zigman, Schupf, Sersen & Silverman, ter perse). Slechts een paar onderzoeken hebben schattingen opgeleverd van de prevalentie van klinische tekenen en symptomen van dementie van het Alzheimer-type voor volwassenen met een verstandelijke belemmering die geen Down's syndroom hebben (bijvoorbeeld Haveman, Maaskant & Sturmans, 1989). Ook bij hen blijkt de geschatte prevalentie van dementie lager dan voorspeld op grond van neuropathologische onderzoeken.

In juli 1994 werd een internationale conferentie belegd over de ziekte van Alzheimer bij mensen met een verstandelijke belemmering met het doel consensusrapportage te ontwikkelen betreffende drie hoofdonderwerpen. De doelstellingen van de conferentie omvatten de ontwikkeling van internationale overeenstemming met betrekking tot: (a) diagnostische criteria voor de ziekte van Alzheimer bij mensen met een verstandelijke belemmering; (b) een schatting van de incidentie en prevalentie, de risicofactoren voor de ziekte van Alzheimer in deze specifieke bevolkingsgroep en een minimaal te verzamelen reeks gegevens die gebruikt kan worden bij toekomstige onderzoeken met betrekking tot dit onderwerp; (c) de ontwikkeling van praktijkrichtlijnen voor volwassenen met een verstandelijke belemmering met de ziekte van Alzheimer. Ongeveer 60 onderzoekers en klinici uit Noord-Amerika en Europa kwamen drie dagen achtereen bij elkaar in één van de drie werkgroepen om alvast een voorlopige consensus te bereiken met betrekking tot deze onderwerpen. Aansluitende vergaderingen in het jaar daarna leidden tot de opstelling van een drietal rapporten, elk daarvan gericht op één van de drie hoofddoelen van de conferentie.

De opdracht van de epidemiologie-werkgroep was een overzicht te verkrijgen van de incidentie- en prevalentiecijfers van de ziekte van Alzhei-

mer, een lijst van risicofactoren bij mensen met een verstandelijke belemmering op te stellen en aanbevelingen te ontwikkelen betreffende onderzoeksdesigns en een minimum aan kerngegevens die verzameld zouden moeten worden in toekomstige onderzoeken naar de ziekte van Alzheimer bij volwassenen met een verstandelijke belemmering. In dit rapport worden de resultaten van de besprekingen binnen de werkgroep op het gebied van de epidemiologie gepresenteerd.

Incidentie en prevalentie

Incidentie wordt gedefinieerd als het aantal nieuwe gevallen van een ziekte of aandoening in een specifieke groep mensen gedurende een bepaalde tijd. Zodoende komt het getal waarmee de incidentie aangegeven wordt nauwkeurig overeen met de kans die gezonde mensen lopen om de ziekte te ontwikkelen. Er waren te weinig onderzoeken beschikbaar met voldoende grote groepen om valide of betrouwbare incidentiegegevens te kunnen schatten. Daarom zullen die hier niet worden gepresenteerd.

Prevalentie wordt gedefinieerd als het aantal bestaande gevallen in een bevolkingsgroep op een bepaald tijdstip. De prevalentie hangt af van zowel het aantal mensen die een ziekte hebben ontwikkeld als de duur ervan. Als de ziekte chronisch is, zal de prevalentie groter zijn dan de incidentie. Prevalentie is een nauwkeurige weergave van de belasting die een ziekte voor een bevolkingsgroep betekent en is van nut om de behoefte aan medische zorg en andere aan de gezondheidszorg gerelateerde diensten vast te kunnen stellen.

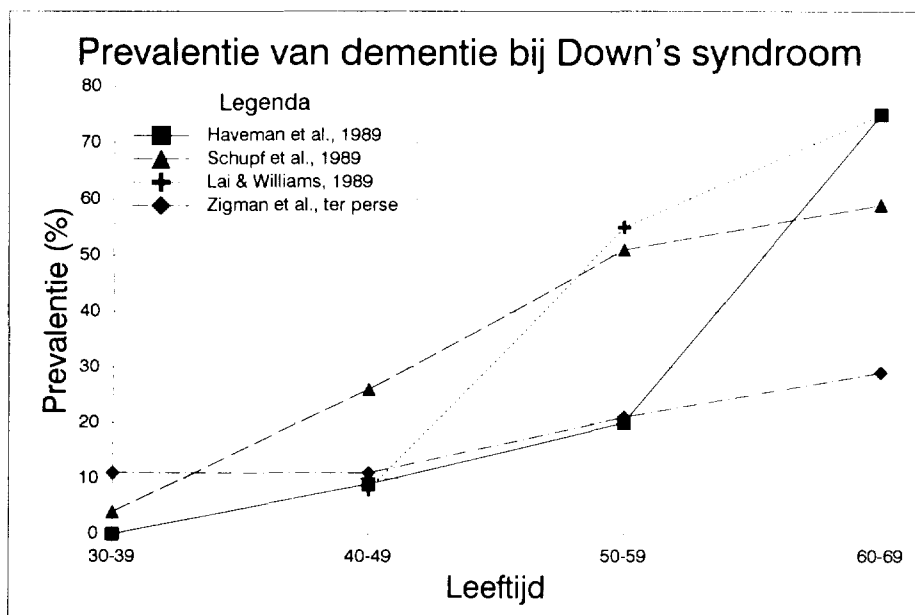
De tabel op bladzijde 4 toont de resultaten van een aantal onderzoeken naar de prevalentie van dementie van het Alzheimer-type (hierna te noemen: Alzheimer-dementie) bij volwassenen met Down's syndroom (Burt, Loveland & Lewis, 1992; Call, Neal, Fraser & Cowie, 1994; Dalton & Crapper-McLachlan, 1984; Evenhuis, 1990; Francheschi, Commola, Piattoni, Gualandri & Canal, 1990; Haveman et al., 1989; Hewitt et al., 1985; Lai & Williams, 1989; Prasher, 1995; Ropper & Williams, 1980; Schupf et al., 1989; Thase, Liss, Smeltzer & Maloon, 1982; Wisniewski et al., 1985; Zigman et al.,

ter perse). De figuur op pagina 5 geeft de resultaten van verschillende onderzoeken om de duidelijk leeftijdsgerelateerde patronen van verandering te tonen.

Een beschouwing van de tabel en de figuur toont aan dat schattingen van de algehele en de leeftijdsspecifieke prevalentiegegevens van Alzheimer-dementie bij volwassenen met Down's syndroom in de verschillende onderzoeken sterk variëren, zelfs onder de onderzoeken waarin gebruik gemaakt wordt van steekproeven op basis van de populatie (bijvoorbeeld Haveman en anderen, 1989; Prasher, 1995; Silverstein et al., 1988; Zigman et al., 1987; Zigman, Schupf, Silverman & Sterling, 1989). Mogelijke oorzaken van de variabiliteit in de prevalentieschattingen omvatten verschillende wijzen waarop de steekproeven getrokken werden en verschillende populaties, verschillende beoordelingsinstrumenten en diagnosecriteria. Desondanks werd het leeftijds-specifieke prevalentiecijfer voor Alzheimer-dementie bij volwassenen met Down's syndroom, zelfs bij de hoogste leeftijden, telkens bepaald op minder dan 100% (Prasher, 1995; Prasher & Krishnan, 1993; Zigman et al., ter perse). Het verband tussen neuropathologie van het Alzheimer-type en waargenomen dementie is bij volwassenen met Down's syndroom duidelijk niet eenduidig en er moeten andere factoren worden bepaald die het risico of de aanvangsleeftijd van dementie beïnvloeden.

Recent neuropathologisch onderzoek (Wisniewski & Silverman, ter perse, Wisniewski, Weigel & Popovitch, 1995) ondersteunt deze interpretatie van de bevindingen. Gedetailleerde analyses van **bèta-amyloid plaques** (de neuropathologische lesies van de ziekte van Alzheimer die in het geval van Down-syndroom het meest op de voorgrond treden) suggereren dat er twee kwalitatief te onderscheiden vormen van deze lesies bestaan. In de eerste plaats is er de goedaardige non-fibrillaire vorm die de hersenfuncties niet significant lijkt te hinderen. Dit zijn de typische plaques die in grote aantallen te zien zijn in de hersenen van volwassenen met Down's syndroom tussen de 30 en 50 jaar (en soms ouder) die geen tekenen van achteruitgang in hun functioneren

<i>onderzoek</i>	<i>N = aantal proefpersonen</i>	<i>leeftijdsbereik</i>	<i>instrumenten</i>	<i>prevalentie in % bij leeftijd</i>	<i>commentaar</i>
Hopper & Willams, 1980	20	30 en ouder	Onderzoek medische statussen	15%, algemeen	Autopsie-onderzoek
Thase, Liss, Smeltzer en Maloon, 1982	40	25-64	Rapport van de verzorgers Neuropsychologische toetsing Lichamelijk onderzoek	15%, 25-44 45% 45-64	Cross-sectioneel onderzoek
Dalton & Crapper-McLachlan, 1984	59	19-58	Uitgestelde match-test van het geheugen	24%, bij volwassenen boven de 49	Longitudinaal onderzoek
Hewitt, Carter & Jancar, 1985	23	50 en ouder	IQ-schalen Rapport van de verzorgers Klinische toetsing	39%, algemeen	Cross-sectioneel onderzoek
Wisniewski, Wisniewski & Wen, 1985	100	11-80	Onderzoek medische statussen	4%, onder de 30 26%, boven de 30	Autopsie-onderzoek
Haveman, Maaskant & Sumans, 1989	129	20 en ouder	Onderzoek medische statussen	0%, 20-39 9% 40-49 20%, 50-59 75%, boven de 60	Cross-sectioneel onderzoek
Lai & Williams, 1989	73	35 en ouder	Onderzoek medische statussen Rapport van de verzorgers Klinische toetsing	8%, 35-49 55% 50-59 75% boven de 60	Longitudinaal onderzoek
Schupf, Silverman, Sterling & Zigman, 1989	99	20-69	MDPS (Minnesota Developmental Programming System)	4%, 20-39 26%, 40-49 51%, 50-59 59%, 60-69	Retrospectief cohort, gevolgd tot aan de dood
Evenhuis, 1990	17	40 en ouder	IQ-schalen Klinische toetsing Onderzoek medische statussen Rapport van de verzorgers	82,3%, algemeen	Cohortonderzoek, gevolgd tot aan de dood
Franchesi, Comola, Piaffoni, Gualandri & Canal, 1990	50	20-52	Gemodificeerde Blessed Rapport van de verzorgers Schaal voor algehele achteruitgang	18%, algemeen 0%, 20-29 33%, 30-39 55%, 40-52	Cross-sectioneel onderzoek, lichte verstandelijke belemmering
Burt, Lewis & Loveland, 1992	61	20-60	IQ-schalen Neuropsychologisch adaptief gedrag	8,2%, algemeen	Cross-sectioneel onderzoek
Cole, Neal, Frasher & Cowie, 1994	12	36-65	Klinische anamnese Onderzoek medische statussen	83,3%, algemeen	Autopsie-onderzoek
Prasher, 1995	201	16-76	Onderzoek medische statussen Rapport van de verzorgers Klinische toetsing Toetsing op dementie	0%, 20-29 2%, 30-39 9,4%, 40-49 36,1%, 50-59 54,5%, 60-69	Prospectief onderzoek, eenmalige gegevens
Zigman, Schupf, Sersen & Silverman, ter perse	2.376	21-70	MDPS	11%, 21-40 10%, 41-50 21%, 51-60 29%, 61-70	Schattingen van veranderingen met verschillende criteria



vertonen. In de tweede plaats zijn er *plaques* die **fibrillen** bevatten en deze **gefibrilliseerde plaques** worden in verband gebracht met schade aan neuronen zowel als klinische expressie van Alzheimer-dementie. Er kunnen evenwel oudere mensen met Down's syndroom zijn met gefibrilliseerde plaques die geen dementie vertonen. Daarom moeten met behulp van verdere gedetailleerde neuropathologische onderzoeken de meervoudige factoren worden vastgesteld die de bepalend zijn voor de vatbaarheid voor klinische dementie vanaf de eerste symptomen van neuropathologische veranderingen van de ziekte van Alzheimer.

Er konden maar weinig onderzoeken gevonden worden waarin getracht is de incidentie of prevalentie van de ziekte van Alzheimer te bepalen bij mensen met een verstandelijke belemmering die geen Down's syndroom hebben. In één onderzoek (Haveman et al., 1989) werd een significante, leeftijdsgelateerde toename van dementie bij volwassenen zonder Down's syndroom gevonden, hoewel de waargenomen aantallen laag waren (zo kreeg bijvoorbeeld 10% van de volwassenen boven de 60 de diagnose dementie). Deze lage cijfers kunnen een gevolg zijn van het feit dat onderzoeksverslagen met betrekking tot dementie bij volwassenen zonder Down's syndroom de neiging hebben zich te concentreren op groepen mensen die qua leeftijd vergelijkbaar zijn met steekproeven van volwassenen met Down's syndroom. Die laatsten hebben hogere leeftijdsspecifieke

sterftecijfers dan hun leeftijdsgenoten zonder Down's syndroom (Thase 1982) en maar weinigen worden ouder dan 65. Daarom zullen deze steekproeven niet representatief zijn voor de meer algemene populatie van oudere volwassenen met een verstandelijke belemmering omdat de leeftijden van de personen binnen de steekproeven onder de leeftijd waarbij de kans op de ziekte van Alzheimer toeneemt (dat wil zeggen boven de leeftijd van 65, Popovitch et al., 1990) zullen blijven. De geschatte waarden van de prevalentie zullen waarschijnlijk hoger uitvallen wanneer steekproeven onder volwassenen boven de 70 à 75 jaar expliciet worden onderzocht.

Duur en leeftijd waarbij zich de eerste symptomen van dementie voordoen

De bepaling van de duur van de ziekte van Alzheimer en de leeftijd waarop de eerste symptomen zich aandienen hangt af van duidelijke criteria bij de aanvang van de ziekte. Het is helaas nog niet mogelijk de diagnose van de ziekte van Alzheimer in een vroeg stadium te stellen op basis van een biologisch merkteken en de casus-identificatie moet daarom gebaseerd zijn op tekenen en symptomen van de ziekte. De levenslange cognitieve en adaptieve belemmering bij volwassenen met een verstandelijke retardatie maken dat klinische symptomen van dementie bij hen zeer moeilijk op te sporen te zijn, in het bijzonder bij mensen met ernstige en zeer ernstige verstandelijke retardatie. Er zijn nog geen consistente diagnosemethoden of criteria opgesteld om een vroege

diagnose van de ziekte van Alzheimer te kunnen stellen bij volwassenen met verstandelijke retardatie. Herkenning en diagnosestelling van de ziekte van Alzheimer vindt daarom vaak in een late fase of de laatste fasen van het ziekteproces plaats en vraagt natuurlijk, net zoals bij mensen zonder ontwikkelingsbelemmering het geval is, de bevestiging van de diagnose door middel van autopsie.

Ondanks deze beperkingen is in verschillende onderzoeken geprobeerd een overzicht te geven van bevindingen met betrekking tot de leeftijd bij aanvang en de duur van de ziekte van Alzheimer bij volwassenen met Down's syndroom. De gemiddelde leeftijd bij de eerste symptomen in een reeks van 20 onderzoeken, die door Prasher en Krishnan aan een nadere beschouwing werden onderworpen (1993), werd bepaald op 51,7 jaar (lopend van 31 tot 68 jaar). Schattingen van de duur van de ziekte bij mensen met Down's syndroom zijn vergeleken door Dalton en Wisniewski (1990) en bleken te variëren van 3,5 tot 10,5 jaar vanaf de herkenning van eerste symptomen tot aan de dood. Lai (1992) berichtte over een gemiddelde duur van ongeveer 5 jaar en Prasher en Krishnan (1993) meldden een gemiddelde duur van 6 jaar. Deze schattingen zijn aanzienlijk korter dan de geschatte 2-20 jaar voor de ziekte van Alzheimer in de gehele bevolking (U.S. Departement for Health & Human Services, 1984) hetgeen suggereert dat de ziekte bij mensen met Down's syndroom een agressiever beloop heeft, of, waarschijnlijker, dat daarbij de ziekte pas in een latere fase wordt ontdekt. Het is duidelijk dat de aanvang van de dementie van het Alzheimer-type bedrieglijk is en dat het wel tot zeven jaar bij de subtiele, vroege symptomen kan blijven (Reisberg et al., 1989); het kan zijn dat deze subtiele symptomen bij mensen met een verstandelijke retardatie niet ontdekt worden.

Omdat er nog steeds geen effectieve behandeling bestaat voor de ziekte van Alzheimer moet worden benadrukt dat een vals-positieve diagnose schadelijker kan zijn voor de persoon en zijn of haar familie dan een vals-negatieve diagnose. De diagnose ziekte van Alzheimer kan de behandeling van symptomen die de persoon ver-

toont verhinderen. Veel systemische aandoeningen kunnen symptomen veroorzaken die bij niet behandelen lijken op dementie (bijvoorbeeld hypothyreoïdie, infecties, hypercalcaemie) en daarom is het noodzakelijk zowel andere condities uit te sluiten als alle waargenomen symptomen agressief te behandelen voordat een vermoedelijke diagnose van de ziekte van Alzheimer wordt gesteld. Net als in de populatie mensen zonder verstandelijke belemmering behoort de diagnose van de ziekte van Alzheimer gebaseerd te zijn op een proces waarin andere mogelijke symptomen systematisch worden uitgesloten.

Risicofactoren

Toenemende leeftijd, positieve familie-anamnese ten aanzien van de ziekte van Alzheimer, laag opleidingsniveau, eerder hoofdletsel en hart- en vaatziekten zijn geïdentificeerd als risicofactoren voor de ziekte van Alzheimer in de bevolking als geheel (Van Duijn, Stijnen & Hofman, 1991). Hoewel de bevindingen controversieel zijn, is gesuggereerd dat blootstelling aan aluminium de kans op de ziekte van Alzheimer vergroot (Flaten, 1990; Forbes, Hayward & Agwani, 1991; Martyn et al., 1989). Van gebruik van non-steroïde medicijnen tegen infecties en oestrogeen-ervangingstherapie is gesuggereerd dat het beschermend zou werken tegen de ziekte van Alzheimer (Breitner et al., 1994; Brenner et al., 1994; Henderson, Paganini-Hill, Emanuel, Dunn & Buckwalter, 1994; Paganini-Hill & Henderson, 1994; Rich et al., 1995).

De enige risicofactoren die zijn vastgesteld bij mensen met een verstandelijke retardatie zijn leeftijd en Down's syndroom, hoewel Popovitch et al. (1990) enkele voorlopige aanwijzingen gepresenteerd hebben voor het feit dat eerder hoofdletsel eveneens de kans kan verhogen. Het is aannemelijk dat zich bij mensen met een verstandelijke retardatie meer chromosomale afwijkingen, neurologische problemen en genetisch bepaalde afwijkingen van de stofwisseling voordoen dan bij leden van de bevolking als geheel (Durkin, Schupf, Stein & Suser, 1994). Daarom kunnen zowel het type als de verspreiding van de risicofactoren verschillend zijn van die in de bevolking als geheel. Zo zijn bijvoorbeeld zowel de aanwezigheid

van psychiatrische- en gedragsstoornissen, als het gebruik van psycho-actieve medicatie, met name neuroleptica, niet onderzocht als potentiële risicofactoren voor dementie bij mensen met een verstandelijke retardatie, ondanks de goed gedocumenteerde toename in prevalentie van de psychiatrische condities bij deze bevolkingsgroep en het hoge gebruik van psycho-actieve medicatie (Collacott, Cooper & McGrother, 1992; Day & Jancar, 1994). Bij onderzoek van de epidemiologie van de ziekte van Alzheimer zal in het bijzonder rekening gehouden moeten worden met de specifieke biologische kenmerken van deze bevolkingsgroep bij het ontwikkelen van casus-definities en bij het onderzoek naar risicofactoren.

Aanbevelingen van de Conferentie voor Epidemiologische Onderzoeken

De conferentie bood een forum waarbinnen kon worden nagegaan: (a) wat voor werkgroepen er moesten worden ingesteld op basis van categoriale of risico-kenmerken; (b) hoe diagnostische criteria geoperationaliseerd kunnen worden; (c) welke onderzoeksdesigns het meest geschikt zijn om onze kennis van dit moment verder te ontwikkelen; (d) welke risicofactoren belangrijk kunnen zijn voor volwassenen met een verstandelijke retardatie en (e) wat de basis moet zijn van een minimale verzameling van gegevens voor toekomstig onderzoek. Deze punten zullen elk op hun beurt besproken worden.

Bevolkingsonderzoeken

Gezien de recente bevindingen van een toegenomen prevalentie van neuropathologie van het Alzheimer-type bij volwassenen met een verstandelijke retardatie *zonder* Down's syndroom, is het belangrijk om risicofactoren te identificeren anders dan kalenderleeftijd en de aetiologie Down's syndroom. Terwijl de leeftijd bij aanvang hoger ligt dan die wordt gezien bij volwassenen met Down's syndroom, zal de ziekte van Alzheimer een belangrijk probleem vormen voor alle oudere bevolkingsgroepen met een verstandelijke belemmering. Omdat volwassenen met een verstandelijke retardatie zonder Down's syndroom veruit in de meerderheid zijn ten opzichte van volwassenen met Down's syndroom, heeft deze bevinding aan-

zienlijke implicaties voor planning. We stellen voor dat onderzoeken naar incidentie en prevalentie mensen met een verstandelijke retardatie van alle aetiologieën zou moeten omvatten, evenals mensen met andersoortige ontwikkelingsbelemmeringen (bijvoorbeeld autisme, hersenletsel, epilepsie en neurologisch letsel).

Indien de oorzaak van de verstandelijke belemmering onbekend is, zouden krachtige pogingen moeten worden ondernomen om de onderliggende aetiologische of categoriale functiebeperking te identificeren. Diagnoses zouden, waar dat maar mogelijk is, moeten worden gespecificeerd volgens de ICD-10-codes (Wereldgezondheidsorganisatie, 1992). Criteria voor categoriale diagnoses zouden objectief beschreven moeten worden en bij voorkeur onder verwijzing naar de huidige standaardcriteria voor diagnose (bijvoorbeeld zoals die beschreven zijn door de American Association on Mental Retardation en/of the International Association for the Scientific Study of Intellectual Disability). Hierbij moet worden opgemerkt dat zelfs bij grote diagnostische inspanningen 30 tot 50% van de mensen met een verstandelijke belemmering volledig verstoken zullen blijven van een aetiologische diagnose.

Casus-definitie

Gedetailleerde bespreking van richtlijnen voor casus-definitie is elders gerapporteerd (Aylward, Thorpe, Lai & Dalton, 1995). Liever dan deze informatie hier volledig over te nemen, willen we een overzicht geven van een aantal voorstellen betreffende de dimensies die gemeten moeten worden binnen elke casus-classificatiesysteem.

Zoals eerder vermeld werd, gaat het bij de vaststelling van de ziekte van Alzheimer altijd om een uitsluitingsdiagnose. Daarom moeten alle mogelijke alternatieve oorzaken van leeftijdsgelateerde achteruitgang worden geëlimineerd voordat tot een diagnose van dementie van het Alzheimer type besloten wordt. In het begin zou er een lichamelijk onderzoek moeten worden uitgevoerd om na te kunnen gaan of er enigerlei specifieke medische verklaringen zijn voor de symptomen die aan de ziekte van Alzheimer doen denken. Vervolgens

zou dan een beoordeling van het cognitieve en adaptieve functioneren alsmede de neurologische en psychiatrische statussen uitgevoerd moeten worden. De volledige evaluatie zou complete en gestandaardiseerde diagnostische beoordelingen door neurologen, psychiaters en behandelende specialisten en/of psychologen dienen te omvatten.

Het neurologische onderzoek behoort in te houden: (a) de ontwikkeling van een complete medische anamnese en een indicatie van de huidige medische status, (b) een standaard neurologisch onderzoek en (c) de uitvoering van een onderzoek naar de verstandelijke status.

Daarbij dienen er minstens twee neuropsychologische beoordelingen plaats te vinden (dat wil zeggen met 6- en 18 maandelijkse tussenpozen) om vast te kunnen stellen of er sprake is van een progressieve achteruitgang in status. Indien over objectieve anamnestiche gegevens beschikt kan worden, zou er een onderzoek plaats kunnen vinden naar de mate van achteruitgang van de niveaus van algehele intelligentie en specifieke cognitieve functies, zoals aandacht hebben, vaardigheden op het gebied van de verwerking van informatie, geheugen, vloeiendheid van de taal en de zinsbouw ten opzichte van de situatie voor het begin van de ziekte. Beoordeling van het gedrag zou meting van functionele vaardigheden met behulp van gestandaardiseerde adaptieve gedragsschalen moeten inhouden. Er zouden standaardcondities voor gedragsbeoordeling moeten worden gespecificeerd en de gekozen methoden zouden valide en betrouwbaar moeten zijn en daarnaast gevoelig voor verandering in het functioneren en geschikt voor gebruik bij oudere mensen bij specifieke niveaus van intellectuele belemmering van voor het begin van de ziekte (lopend van lichte tot zeer ernstige niveaus van verstandelijke retardatie). Eén zo'n instrument waarvan mogelijkheden getoond zijn voor het meten van de ziekte van Alzheimer bij mensen met een verstandelijke belemmering is de American Association on Mental Retardation Adaptive Behaviour Scale (Nihara, Foster, Shellhaas & Leyland, 1974), die met succes is gebruikt in onderzoeken onder leiding van Miniszek

(1983) en Prasher, Krishnan, Clarke en Corbett (1994).

De psychiatrische evaluatie zou dienen te omvatten de vastlegging van: (a) het verleden en de huidige medische en psychiatrische anamnese (om elke afwijking met symptomen die lijken op dementie als gevolg van de ziekte van Alzheimer uit te kunnen sluiten), (b) het beloop van de achteruitgang en (c) de gebruikelijke psychiatrische symptomen (om ernstige depressie uit te kunnen sluiten). Ook zal het gebruik van neuroleptica en andere psycho-actieve medicatie vastgelegd moeten worden.

Bij volwassenen met een verstandelijke belemmering kunnen veel condities zich a-typisch voordoen, met name bij mensen met zeer beperkte communicatie-vaardigheden. Daarom zou elke conditie met symptomen die in verband gebracht zouden kunnen worden met dementie, zelfs al is het maar in de verte, krachtig behandeld moeten worden voordat de diagnose van de ziekte van Alzheimer gesteld wordt (bijvoorbeeld hypothyreoïdie, depressie en zelfs problemen aan de urinewegen of het maag-darmkanaal). Dit zal leiden tot conservatieve schattingen van incidentie en prevalentie. Gegeven de onzekere nauwkeurigheid van de huidige diagnosemethoden zullen dit echter de beste schattingen zijn waarover thans beschikt kan worden.

Vanwege de kans op verschillen in leeftijdsspecifieke incidentie en prevalentie bij mensen met verschillende biologische constituties en/of verschillende historische patronen van behandeling (bijvoorbeeld verschillende instituutsumgevingen), is het belangrijk dat schattingen van incidentie en prevalentie nu gespecificeerd worden naar niveau van verstandelijke retardatie, de omgevingsfactoren, zoals geschiedenis van de plaatsing, en het geslacht (zie Prasher en Krishnan, 1993).

Onderzoeksdesigns

Veel van het huidige epidemiologische onderzoek naar de ziekte van Alzheimer bij volwassenen met een verstandelijke belemmering is beschrijvend van aard, cross-sectioneel van design en maakt voor het gemak van het onderzoek gebruik van groe-

pen personen, zoals die zich aandienen. Bij onderzoeken van verouderingsprocessen zijn met name de resultaten van cross-sectionele onderzoeksdesigns, die onderhevig zijn aan confounding (= verstorend) als gevolg van effecten van cohorten en gezonde overlevenden, moeilijk te interpreteren.

Cohort-effecten kunnen in verband worden gebracht met de verschillende levenservaringen en blootstelling van mensen die specifieke leeftijden bereiken op verschillende momenten in de geschiedenis, waarin verschillende behandelpraktijken en typen beleid gebruikelijk waren. Zodoende zal iemand die nu 60 jaar oud is, andere levenservaringen en blootstellingen hebben gehad toen hij 20 was dan iemand die nu 20 jaar oud is. Het **effect van gezonde overlevenden** kan in verband worden gebracht met het feit dat personen die overleven en daarna worden beoordeeld in verschillende onderzoeken naar veroudering logischerwijs een gezondere groep zullen vormen dan degenen die op jongere leeftijden stierven. Daarom kunnen de waargenomen gegevens de neiging vertonen incidentie en prevalentie van gezondheidsgerelateerde problemen in de bevolking als geheel te onderschatten.

Er worden drie belangrijke onderzoeksdesigns gebruikt bij het epidemiologische onderzoek naar de ziekte van Alzheimer. **Case-control onderzoeken** maken gebruik van analyses van retrospectieve gegevens om mensen met de ziekte van Alzheimer (dat zijn dan de casussen) te vergelijken met mensen zonder de ziekte van Alzheimer (de controles) om vast te stellen of de groepen zich onderscheiden met betrekking tot blootstelling aan één of meer risicofactoren (dat wil zeggen mogelijke factoren die gerelateerd zijn aan een verhoogde incidentie van de conditie). Om bijvoorbeeld de effecten van eerder hoofdletsel op de ontwikkeling van de ziekte van Alzheimer vast te kunnen stellen, zouden de achtergronden van twee groepen volwassenen, die in alle eigenschappen aan elkaar gelijk zijn, behalve op het punt van de diagnose van de ziekte van Alzheimer, bestudeerd kunnen worden om de relatieve prevalentie van eerder hoofdletsel binnen de twee groepen vast te kun-

nen stellen. Indien er uit zo'n onderzoek statistisch significante verschillen tussen de twee groepen zouden blijken, zouden er aanwijzingen zijn dat dat hoofdletsel een risicofactor is voor de ziekte van Alzheimer. Het is belangrijk om bij dergelijke onderzoeken nieuw gediagnosticeerde gevallen te gebruiken om valse associaties te vermijden met factoren die afhangen van overleven in plaats van aetiologie.

Prospectieve onderzoeken maken gebruik van twee of meer groepen mensen die vrij zijn van de ziekte van Alzheimer bij de start van het onderzoeksproject, maar die variëren voor wat betreft de risicofactoren voor deze conditie. Deze mensen worden gedurende zeer lange tijd gevolgd om zodoende vast te kunnen stellen of de incidentiecijfers verschillen als een functie van de aan- of de afwezigheid van de risicofactor. Om het vorige voorbeeld hierbij te gebruiken, zouden de groepen die voor het onderzoek gebruikt zouden worden, geselecteerd moeten zijn op basis van al dan niet eerder opgelopen hoofdletsel.

Bij **historisch cohortonderzoek** worden de groepen die vergeleken moeten worden samengesteld op basis van hun status ten aanzien van vroegere (historische) risicofactoren en onderzocht op hun huidige status voor wat betreft de ziekte van Alzheimer. Door gegevens te gebruiken die prospectief verzameld zijn voor een ander dan het huidige onderzoeksdoel maken historische cohortonderzoeken de analyse mogelijk van grote multivariate gegevensverzamelingen bij slechts een deel van de kosten die verbonden zijn aan grootschalige prospectieve onderzoeken. Zo konden Zigman et al. (ter perse) bijvoorbeeld prospectieve gegevens analyseren van 18.716 personen met een verstandelijke belemmering met en zonder Down's syndroom. Daarbij konden ze vastleggen dat mensen met Down's syndroom van boven de 50 jaar een grotere kans maakten om achteruit te gaan in adaptief functioneren dan mensen met andere vormen van verstandelijke belemmeringen. Zij konden dat doen zonder vooraf zelf de nodige gegevens te hoeven verzamelen.

Omdat echt langdurig onderzoek geen praktische optie is om de ontwikkeling een leven lang te beoordelen, lijken cross-sectionele designs het meest geschikt voor onderzoeken die gericht zijn op leeftijdsgerelateerde veranderingen in de eigenschappen van volwassenen met een verstandelijke belemmering. Door met behulp van cross-sectionele onderzoeken longitudinaal cohorten te volgen die variëren in leeftijd (en die dan bijvoorbeeld met elkaar de hele levensduur kunnen overbruggen) kunnen individuele leeftijdsgerelateerde veranderingen worden onderzocht over een beheersbare tijdspanne. Daarbij wordt onderzoek naar leeftijdsgerelateerde veranderingen in de afhankelijke variabele(n) waar het om gaat mogelijk gemaakt. Het is wel geboden dat dergelijke onderzoeken gebruik maken van **populatiesteekproeven** (dat wil zeggen a-selecte steekproeven uit de gehele beoogde groep van mensen waar het om gaat) om zowel schattingen van bevolkingscijfers als gegeneraliseerde conclusies van de resultaten mogelijk te maken, terwijl ook de analyse van cohort-effecten meegenomen dient te worden. Zonder populatiesteekproeven kunnen onbedoeld ernstige vertekeningen in de uitkomsten van het onderzoek geïntroduceerd worden (Rothman 1986).

Risicofactoren

Er is een aantal risicofactoren gevonden voor de ziekte van Alzheimer in de bevolkingsgroep van volwassenen die geen verstandelijke retardatie hebben, die eveneens onderzocht zouden moeten worden bij de bevolkingsgroep van volwassenen met een ontwikkelingsbelemmering. Van eerder hoofdletsel, dat vaak voorkomt bij volwassenen met een verstandelijke belemmering, is vastgesteld dat het een risicofactor is voor de ziekte van Alzheimer (Roberts et al. 1994) en het zou onderzocht moeten worden als risicofactor voor volwassenen met een verstandelijke belemmering (een verleden van 'head-banging' zou ook tot deze categorie gerekend kunnen worden). Andere risicofactoren zouden een familiale geschiedenis van de ziekte van Alzheimer kunnen omvatten (van Duijn et al., 1991) alsmede de mate van verstandelijke retardatie als een analogon voor opleidingsniveau (Stern et al., 1994), geslacht, leeftijd,

woonsituatie en een verleden van toevallen.

Meer speculatieve risicofactoren die onderzocht zouden kunnen worden zijn: maternale eigenschappen (bijvoorbeeld de leeftijd van de moeder bij de geboorte van de proefpersonen, de leeftijd van de moeder bij de menopauze), de auto-immuun status, blootstelling aan aluminium, biomarkers (bijvoorbeeld APOE-4; Strittmatter et al., 1993); roken; schildklierstatus; het medicatie- en polyfarmacieverleden, het psychiatrisch verleden (dat wil zeggen depressie en andere psychiatrische condities) en hart- en vaatziekten. Gezien de snelle voortgang van nieuw onderzoek op dit gebied zou het waardevol zijn om bloed op te slaan voor onderzoeken van genetische testen of biomarkers die in de komende jaren ontwikkeld zullen worden.

Elementen van een minimale gegevensverzameling

De doelstellingen van het uniforme gebruik van een minimale verzameling kerngegevens door alle onderzoeksprojecten heen zijn: (1) het standaardiseren van het verzamelen van elementen van sleutelgegevens; (2) het mogelijk maken van de vergelijking van cijfers en risicofactoren van onderzoeken en (3) een archief van functionele en biologische sleuteldata voor toekomstige analyses en meta-analyses beschikbaar te maken. In het geval van onderzoeken die gericht zijn op de ziekte van Alzheimer kunnen de elementen ruwweg worden geclassificeerd als **Demografische informatie**, **Diagnostische criteria** en **Medische Informatie**. Sommige van deze kerninformatie-elementen zouden onderdeel kunnen zijn van routinematig verzamelde gegevens, verkregen in de instituuts- of andere behandelpraktijken of als deel van jaarlijkse medische en psychiatrische evaluaties. De informatie die daarbij moet worden opgenomen moet worden bepaald met zowel de relevantie ervan als de praktische haalbaarheid van het verzamelen van de gegevens in het achterhoofd. Resultaten van beeldvormende onderzoeken van het zenuwstelsel, hoewel zeer gewenst, werden daarom niet opgenomen, omdat de kosten ervan bij grootschalige onderzoeken op populatiebasis onbetaalbaar zouden zijn.

Demografische informatie

Demografische onderwerpen, die in de kerngegevens opgenomen moeten worden, zijn: (a) leeftijd (volledige geboortedatum), (b) geslacht, (c) mate van verstandelijke retardatie volgens de huidige ICD-10-criteria (dat wil zeggen meting door middel van een combinatie van verstandelijk en adaptief functioneren - licht matig, ernstig, zeer ernstig), (d) andere functiebeperkingen, (e) etniciteit, (f) woonsituatie en (g) beroep of bezigheid. Additionele informatie zou moeten omvatten: (a) aetiologische en categoriale diagnose (waar mogelijk), (b) lengte en gewicht, (c) zintuiglijke status (dat wil zeggen huidig en vroeger niveau van gehoor en gezichtsvermogen), (d) algemene lichamelijke conditie en (e) belangrijke gebeurtenissen in het leven van de afgelopen 10 jaar. Deze gebeurtenissen zouden kunnen inhouden, maar zich niet moet beperken tot het overlijden van een ouder of naaste andere personen, ingrijpende verhuizingen of ernstige ziekten. Informatie met betrekking toe wat de bron van de gegevens is, zou ook verzameld moeten worden evenals natuurlijk wanneer de gegevens werden vastgelegd, naast de volgende informatie over de informant: (a) leeftijd, (b) geslacht, (c) beroepsaanduiding, (d) relatie tot de betrokkene, (e) familierelatie tot de betrokkene en (f) beroeps- en schoolopleiding.

Diagnostische criteria

Aan te wenden criteria om tot het stellen van de diagnose te komen zouden omschreven moeten zijn in termen van: (a) operationele criteria voor significante regressie in adaptieve en functionele vaardigheden; (b) kernsymptomen van de ziekte van Alzheimer, gemeten aan de hand van gestandaardiseerde schalen, zoals verslechtering van het geheugen, informatieverwerking, spraakvaardigheden, functionele en adaptieve mogelijkheden en desoriëntatie (merk op dat er geen gestandaardiseerde schalen bestaan die de symptomen van de ziekte van Alzheimer in deze bevolkingsgroep meten; gestandaardiseerde instrumenten stellen slechts de mate van achteruitgang vast); (c) operationele criteria voor casus-definitie, goed gedefinieerd volgens de diagnostische criteria van de werkgroep diagnose van de ziekte van Alzheimer

bij mensen met een verstandelijke retardatie; (d) de vermoede fase van de ziekte van Alzheimer en (e) de diagnostische zekerheid (waarschijnlijk, mogelijk, onzeker).

Medische informatie

De verzamelde medische gegevens behoren te omvatten: (a) risicofactoren of informatie over de familiale geschiedenis met betrekking tot de ziekte van Alzheimer: medicatiegegevens, gegevens over eerder hoofdletsel, status voor wat betreft toevallen en hepatitis, psychiatrische status; (b) verwijzing of bloed is opgeslagen voor toekomstige tests (daarbij zou moeten worden aangegeven waar dat bloed zich dan bevindt en wat de dossiernummers zijn)²; (c) bloed voor onderzoeken van dit moment (karyotypes, APOE-genotype, schildklierfunctie en volledige bloedwaarden) en (d) alle beschikbare gegevens van beeldvormende onderzoeken van het zenuwstelsel uit heden en verleden.

Conclusie

Gedurende het laatste decennium heeft het onderzoek grote stappen voorwaarts gemaakt naar het begrijpen van de rol die de ziekte van Alzheimer speelt in de levens van mensen met een verstandelijke belemmering, in het bijzonder van degenen die Down's syndroom hebben. Er moet evenwel nog aanzienlijk meer worden geleerd.

- Ten eerste dienen er onderzoeken te worden uitgevoerd die gericht zijn op incidentie- en prevalentiegegevens, risicofactoren en het natuurlijke beloop van de ziekte om daarna te worden gerepliceerd.

- Ten tweede dient de evaluatie van volwassenen met een verstandelijke retardatie zonder Down's syndroom, een veel grotere groep dan die met Down's syndroom, te worden benadrukt.

- Ten derde zou verzameling van de minimaal benodigde gegevens, zoals hierboven voorgesteld, door verschillende onderzoekers, meta-analytische onderzoeken van voldoende breedte en diepte mogelijk maken. Op basis daarvan kunnen dan hypothesen betreffende de variabelen, die van belang zijn en die hiervoor zijn gespe-

cificeerd, ontwikkeld en gevalideerd worden.

- Ten vierde zouden onderzoeken moeten worden uitgevoerd binnen nationale en internationale samenwerkingsverbanden, waardoor gegevens en kennis kunnen worden uitgewisseld.

- Ten slotte zouden onderzoekers zowel als klinici pogingen moeten ondernemen om subsidiegevers te interesseren onderzoek op dit terrein te ondersteunen.

Noten

¹ **Warren Zigman, Ph.D.** (New York State Institute for Basic Research in Developmental Disabilities, Staten Island, NY, V.S.), **Nicole Schupf, Ph.D. Dr. P.H.** (New York State Institute for Basic Research in Developmental Disabilities, Staten Island, NY, V.S.), **Meindert Haveman, Ph.D.** (Universiteit van Limburg, Maastricht), **Wayne Silverman, Ph.D.** (New York State Institute for Basic Research in Developmental Disabilities, Staten Island, NY, V.S.) 'Epidemiology of Alzheimer disease in mental retardation: results and recommendations from an international conference', American Association on Mental Retardation, Washington, V.S. (1995)

² In de Verenigde Staten mogen bloedstalen van personen met een ernstige of zeer ernstige verstandelijke belemmering worden afgenomen voor onderzoeksdoeleinden op basis van 'informed consent' van wettelijke verantwoordelijke familieleden of voogden. Al dit soort informed consent procedures bevatten echter de clausule dat het bloedstaal niet zal worden afgenomen wanneer de persoon in kwestie verontrust of onwillig is. Bij mensen met lichtere vormen van verstandelijke belemmering is persoonlijke informed consent vereist.

Literatuuropgave

Aylward, E.H., Burt, D.B., Thorpe, L.U., Lai, F. & Dalton, A.J. (1995). *Diagnosis of dementia in individuals with intellectual disability.* Washington: American Association on Mental Retardation

- Ball, M.J., & Nuttall, K. (1980).** Neurofibrillary tangles, granovacuolar degeneration, and neuron loss in Down syndrome: Quantitative comparison with Alzheimer dementia. *Annals of Neurology*, 7, 462-465
- Barcikowska, M., Silverman, W. P., Zigman, W. B., Kozlowski, P. B., Kujawa, M., Rudelli, R., & Wisniewski H. M. (1989).** Alzheimer-type neuropathology and clinical symptoms of dementia in mentally retarded people without Down syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 93, 551-557
- Breitner, J.C., Gau, B.A., Welsh, K.A., Plassman, B.L., McDonald, W.M., Helms, M.C. & Anthony, J.C. (1994).** Inverse association of anti-inflammatory treatments and Alzheimer's disease: Initial results of a co-twin study. *Neurology*, 44, 227-232
- Brenner, D.E., Kukull, W.A., Stergachis, A., van Belle, G., Bowen, J.D., McCormick, W.C., Teri, L. & Larson, E.B. (1994).** Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer's disease: A population-based case-control study. *American Journal of Epidemiology*, 140, 262-267
- Burger, P. C. & Vogel, F. (1973).** The development of pathologic changes of Alzheimer's disease and senile dementia in patients with Down syndrome. *American Journal of Pathology*, 73, 457-168
- Burt, D.B., Loveland, K.A. & Lewis, K.R. (1992).** Depression and the onset of dementia in adults with mental retardation. *American Journal on Mental Retardation*, 96, 502-511
- Cole, G., Neal, J.W., Fraser, W.I., & Cowie, V.A. (1994).** Autopsy findings in patients with mental handicap. *Journal of Intellectual Disability Research*, 33, 9-26
- Collacott, R.A., Cooper, S-A., & McGrother, C. (1992)** Differential rates of psychiatric disorders in adults with Down syndrome compared with other mentally handicapped adults. *British Journal of Psychiatry*, 161, 671-674
- Dalton, A.J., & Crapper-McLachlan, D.R. (1984).** Incidence of memory deterioration in aging persons with Down's syndrome. In: **J.M. Berg** (Ed.), *Perspectives and progress in mental retardation: Biomedical aspects*, Vol. II (blz. 55-62), Baltimore, University Park Press
- Dalton, A.J. & Wisniewski, H.M. (1990).** Down syndrome and the dementia of Alzheimer disease. *International Review of Psychiatry*, 2, 41-50
- Dalton, A.J., & Crapper, D.M. (1977).** Down's syndrome and aging of the brain. In: **P. Mittler** (Ed.), *Research to Practice in Mental Retardation* (Vol. 3, blzn. 391-400). Baltimore, MD: University Park Press
- Day, K. & Jancar, J. (1994).** Mental and physical health and aging in mental handicap: A review. *Journal of Intellectual Disability Research*, 38, 241-256
- Durkin, M.S., Schupf, N., Stein, Z.A., & Susser, M.W. (1994).** Epidemiology of mental retardation. In: **M. Levene & R. Lifford** (Eds.). *Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery*, Second Edition. London: Churchill, Livingstone
- Ellis, W.G., McCulloch, J.R., & Corley, C.L. (1974).** Presenile dementia in Down's syndrome. *Neurology*, 24, 101-106
- Evans, D.A. (1990).** Estimated prevalence of Alzheimer disease in the United States. *Milbank Quarterly*, 68, 267-289.
- Evenhuis, H.M. (1990).** The natural history of dementia in Down's syndrome. *Archives of Neurology (Chicago)*, 47, 263-267.
- Flaten, T.P. (1990).** Geographical associations between aluminium in drinking water and death rates with dementia (including Alzheimer's disease), Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis in Norway. *Environmental Geochemistry and Health*, 12, 152-167
- Forbes, W.F., Hayward, L.M. & Agwani, N. (1991).** Dementia, aluminium, and fluoride. *Lancet*, i, 1592-1593
- Francheschi, M., Comola, M, Piattoni, F., Gualandri, Canal, N. (1990).** Prevalence of dementia in adult patients with Trisomy 21. *American Journal of Medical Genetics Supplement*, 7, 306-308
- Fraser, J., & Mitchell A. (1876).** Kalmuc idiocy: Report of a case with autopsy, with notes on sixty-two cases. *The Journal of Mental Sciences*, 22, 169-179
- Haveman, M., Maaskant, M.A., Sturmans, F. (1989).** Older Dutch residents of institutions, with and without Down syndrome: Comparison of mortality and morbidity trends and motor/social functioning. *Australia and New Zealand Journal of Developmental Disabilities*, 15, 241-255
- Henderson, V.W., Paganini-Hill, A. Emanuel C.K., Dunn, M.E. & Buckwalter, J.G. (1994).** Estrogen replacement therapy in older women. Comparisons between Alzheimer's disease cases and nondemented control subjects. *Archives of Neurology*, 51, 896-900
- Hewitt, K.E., Carter G. & Jancar, J. (1985).** Ageing in Down's syndrome. *British Journal of Psychiatry*, 147, 58-62
- Jervis, G.A. (1948).** Early senile dementia in mongoloid idiocy. *American Journal of Psychiatry*, 105, 102-106
- Katzman, R. (1981).** Early detection of senile dementia. *Hospital practice*, 16, 61-76
- Lai, F. (1992).** Clinicopathological features of Alzheimer disease in Down syndrome. In: **L. Nadel & C.J. Epstein** (Eds.), *Progress in Clinical and Biological Research, Down syndrome and Alzheimer Disease*, (Vol. 379). (blzn. 15-34). New York: Wiley-Liss
- Lai, F. & Williams, R.S. (1989).** A prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome. *Archives of Neurology (Chicago)*, 46, 849-853
- Malamud, N. (1972).** Neuropathology of organic brain syndromes associated with ageing. In: **C. M. Gaitz** (Ed.), *Aging and the brain* (blzn. 63-87). New York: Plenum
- Martyn, C.N., Barker, D.J.P., Osmond, C. Harris, E.C. Edwardson, J.A., & Lacey, R.F. (1989).** Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminium in drinking water. *Lancet*, i, 59-62
- Miniszek, N.A. (1983).** Development of Alzheimer disease in Down syndrome individuals. *American Journal of Mental Deficiency*, 87, 377-385
- Nihira, K., Foster, R, Shellhaas, M., & Leland, H. (1974).** AAMD Adaptive Behaviour Scale. Washington, DC: American Association on Mental Deficiency
- Olson M.I., & Shaw C.M. (1969).** Presenile dementia and Alzheimer's disease in Mongolism. *Brain*, 92, 147-156

- Pagani-Hill, A. & Henderson, V.W. (1994).** Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *American Journal of Epidemiology*, *140*, 256-261
- Popovitch, E.R., Wisniewski, H.M., Barcikowska, M., Silverman, W., Ban-cher, C., Sersen, E., & Wen, G.Y. (1990).** Alzheimer neuropathology in non-Down's mentally retarded adults. *Acta Neuropathologica*, *80*, 362-367
- Prasher, V.P. (1995).** Age-specific prevalence, thyroid dysfunction and depressive symptomatology in adults with Down syndrome and dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *10*, 25-31
- Prasher, V.P. & Krishnan, V.H.R. (1993).** Age of onset and duration of dementia in people with Down syndrome: Integration of 98 reported cases in the literature. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *8*, 915-922
- Prasher, V.P., Krishnan, V.H.R., Clarke, D.J. & Corbett, J.A. (1994).** The assessment of dementia in people with Down syndrome: Changes in adaptive behaviour. *The British Journal of Developmental Disabilities*, *XL*, 120-130
- Rehabilitation Research and Training Center on Aging with Mental Retardation (1995).** *Older adults with mental retardation/developmental disabilities and their aging family caregivers: Fact sheet and policy recommendations.* Chicago: Rehabilitation Research and Training Center on Ageing with Mental Retardation, The University of Illinois at Chicago
- Reisberg, B., Ferris, S.H., de Leon, M.J., Kluger, A. Franssen, E., Borenstein, J., & Alba, R.C. (1989).** The stage specific temporal course of Alzheimer disease: Functional and behavioral concomitants based upon cross-sectional and longitudinal observation. In: **K. Iqbal, H.M. Wisniewski, B. Winblad** (Eds.), *Alzheimer's Disease and Related Disorders. Progress in Clinical and Biological Research*, Vol. 317 (blzn. 23-41). New York: Alan R. Liss, Inc.
- Rich, J.B., Rasmusson, D.X., Folstein, M.F., Carson, K.A., Kawas, C. & Brandt J. (1995).** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs un Alzheimer's disease. *Neurology*, *45*, 51-55
- Roberts, G.W., Gentleman, S.M., Lynch, A., Murray, L., Landon, M., & Graham, D.I. (1994).** Beta amyloid protein deposition in the brain after severe head injury: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of Neurological Neurosurgery and Psychiatry*, *57*, 419-425
- Rothman, K. J. (1986).** *Modern Epidemiology.* Boston: Little, Brown
- Ropper, A.H., & Williams, R.S. (1980).** Relationship between plaques, tangles, and dementia in Down syndrome. *Neurology*, *30*, 639-644
- Schupf, N. Silverman W.P., Sterling, R. & Zigman, W. (1989).** Down syndrome, terminal illness and risk for dementia of the Alzheimer type. *Brain Dysfunction*, *2*, 181-188
- Silverstein, A.B., Herbs, D., Miller, T.J., Nasuta, R, Williams, D.L. & White, J.F. (1988).** Effects of age on the adaptive behavior of institutionalized and non-institutionalized individuals with Down syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, *92*, 455-460
- Solitaire, G.C., LaMarche, J.B. (1966).** Alzheimer's disease and senile dementia as seen in mongoloids: Neuropathological observations. *American Journal of Mental Deficiency*, *70*, 840-848
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi T.K, Tang, M.X., Wilder, D. & Mayeux, R. (1994).** Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *Journal of the American Medical Association*, *271*, 1004-1010
- Strittmatter, W.J., Saunders, S.M., Schmechel, D., Pericak-Vance, M., Englund, J., Salvesen, G.S, Roses, A.D. (1993).** Apolipoprotein E: High-avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proceeding of the National Academy of Science (USA)*, *90*, 1977-1981
- Struwe, F. (1929).** Histopathologische Untersuchungen über Entstehung und Wesen der senilen plaques. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, *122*, 291-307
- Thase, M.E. (1982).** Longevity and mortality in Down syndrome. *Journal of Mental Deficiency Research*, *26*, 177-192
- Thase, M.E, Liss, L., Smeltzer, D., & Maloon, J. (1982).** Clinical evaluation of dementia in Down's syndrome: A preliminary report. *Journal of Mental Deficiency Research*, *26*, 239-244
- Thase, M.E., Tigner, R., Smeltzer, D. J., & Liss, L. (1984).** Age-related neuropsychological deficits in Down syndrome. *Biological Psychiatry*, *19*, 571-585
- U.S. Department of Health & Human Services (1984).** Research on clinical course. In: *Alzheimer's disease: Report of the Secretary's Task Force on Alzheimer's Disease*, (blzn. 29-33). Washington, D.C.: U.S. Department of Health & Human Services
- Van Duijn, C.M., Stijnen, T. & Hofman, A. (1991).** Risk factors for Alzheimer's disease: Overview of the EURO-DEM collaborative re-analysis of case-control studies. *International Journal of Epidemiology*, *20*, Supplement 2, S4-S12
- Wisniewski, H.M & Silverman, W. (in press).** Alzheimer disease neuropathology and dementia in Down syndrome. In: **J.A. Rondal, L. Nadel & J.Perrera** (Eds.). *Down syndrome, psychological, psychobiological and socioeducational perspectives.* London: Colin Whurr
- Wisniewski H.M., Weigel J. & Popovitch, E.R. (1995)** Age-associated development of diffuse and Thioflavin-S positive plaques in Down syndrome. *Developmental Brain Dysfunction*
- Wisniewski, K.E., Wisniewski, H.M., & Wen, G.Y. (1985).** Occurrence of Alzheimer's neuropathology and dementia in Down syndrome. *Annals of Neurology*, *17*, 278-282
- World Health Organization. (1992).** *ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems.* 10th revision. Geneva: WHO
- Zigman, W., Schupf, N., Lubin, R., & Silverman, W. (1987).** Premature regression of adults with Down syndrome. *American Journal of Mental Deficiency*, *92*, 161-168
- Zigman, W.B., Schupf, N., Silverman, W.P., & Sterberg, R.C. (1989).** Changes in adaptive functioning of adults with developmental disabilities. *Australian and New Zealand Journal of Developmental Disabilities*, *15*, 277-287
- Zigman, W.B., Schupf, N., Sersen, E., & Silverman, W. (in press).** Prevalence of dementia in adults with and without Down syndrome. *American Journal on Mental Retardation*