

De ziekte van Alzheimer bij mensen met het syndroom van Down

Alzheimer's disease in people with Down syndrome

Alain D. Dekker · Peter P. De Deyn

Samenvatting

Mensen met het syndroom van Down (trisomie 21) hebben een bijzonder hoog risico op het ontwikkelen van dementie door de ziekte van Alzheimer. Op 65-jarige leeftijd heeft 68–80% van hen dementie ontwikkeld, tegen 8–11% van de mensen in de algemene bevolking (zonder downsyndroom). Dit hoge risico wordt grotendeels verklaard door de aanwezigheid van het gen voor het amyloïd voorlopereiwit (APP) op chromosoom 21. Het gevolg is dat bij mensen met downsyndroom een overmatige hoeveelheid bèta-amyloïd wordt gevormd, een eiwit dat gemakkelijk samenklontert in extracellulaire plaques, een van de twee karakteristieke pathologische alzheimerkenmerken. Hoewel uitgebreide alzheimerpathologie aanwezig is vanaf 40-jarige leeftijd, kan het nog vele jaren duren voordat klinische dementiesymptomen optreden. Bij de ene persoon treden symptomen vroegtijdig op, terwijl anderen tot op hogere leeftijd symptomenvrij blijven. De zeer variabele tijdspanne waarin symptomen optreden, maakt het voorspellen van het ziekteverloop bijzonder lastig. Ten opzichte van de algemene bevolking, wordt dementiediagnostiek bij downsyndroom verder gecompliceerd door de (levenslange) aanwezigheid van een verstandelijke beperking, evenals karakteristiek gedrag en comorbiditeiten die dementieachtige symptomen kunnen geven. Dit artikel beschrijft de genetische link tussen het syndroom van Down en de ziekte van Alzheimer, diagnostische aspecten en het belang van dementiegerelateerde gedragsveranderingen. Hoewel bij dementie meestal direct wordt gedacht aan cognitieve problematiek, blijkt uit ons onderzoek dat gedragsveranderingen bij mensen met downsyndroom én dementie veel voorkomen. Specifieke gedragsveranderingen zijn mogelijk vroege alarmsignalen. Vroegsignalering van tekenen van dementie is van het allergrootste belang om de zorg tijdig aan te passen, de kwaliteit van leven zo lang mogelijk op peil te houden en het lijden tot een minimum te beperken.

Trefwoorden ziekte van Alzheimer · dementie · syndroom van Down · gedragsveranderingen · trisomie 21

A. D. Dekker · P. P. De Deyn (✉)
Afdeling Neurologie en Alzheimer Onderzoekscentrum,
Universitair Medisch Centrum Groningen, Rijksuniversiteit
Groningen, Groningen, Nederland
e-mail: p.p.de.deyn@umcg.nl

P. P. De Deyn
Instituut Born-Bunge, Universiteit Antwerpen, Wilrijk, België

<https://doi.org/10.1007/s12474-018-0182-y>

Published online: 19 February 2018

Inleiding

Wereldwijd komt het syndroom van Down voor bij ongeveer zes miljoen mensen [1]. In Nederland wordt het bij 13,5 per 10.000 (1 per 740) levendgeborenen geconstateerd [2]. Downsyndroom wordt veroorzaakt door een derde exemplaar van chromosoom 21 (trisomie 21) en is de meest voorkomende genetische oorzaak van

een verstandelijke beperking [3]. Naast de verstandelijke beperking die zich van jongs af aan uit, hebben mensen met downsyndroom een bijzonder hoog risico op het ontwikkelen van dementie ten gevolge van de ziekte van Alzheimer. Op 65-jarige leeftijd heeft 68–80% van hen dementie ontwikkeld [4], terwijl dit 8–11% van de algemene bevolking (zonder Down) treft op die leeftijd [5, 6]. Door de sterk toegenomen levensverwachting van mensen met downsyndroom – van 12 jaar in 1949 [7] naar een huidige levensverwachting van rond de 60 jaar [8] – is dementie bovendien steeds prominenter geworden. Dementie is daarmee een van de belangrijkste uitdagingen in de hedendaagse gehandicaptenzorg.

Dit artikel belicht de genetische oorzaak van het hoge risico op de ziekte van Alzheimer, bespreekt de (complexe) diagnostiek van dementie en gaat dieper in op het belang van dementiegerelateerde gedragsveranderingen bij deze doelgroep.

De genetische link tussen downsyndroom en alzheimer

Dertig jaar voordat Alois Alzheimer een nieuwe vorm van dementie beschreef (thans de ziekte van Alzheimer genoemd) [9], rapporteerden Fraser en Mitchell in 1876 al een soort *precipitated senility* bij mensen met downsyndroom [10]. Het duurde tot 1929 voordat de microscopische afwijkingen die Alois Alzheimer in de hersenen van zijn patiënte Auguste D. zag, voor het eerst ook in een downbrein werden gerapporteerd [11]. In de jaren daarna is de overeenkomst tussen de ziekte van Alzheimer en het syndroom van Down verder bevestigd. Zo beschreef de Amerikaanse arts George Jervis in 1948: 'In the few mongoloid idiots who reach the fourth or fifth decade of life, remarkable personality changes may occur, resulting from intellectual and emotional deterioration. In these patients, the underlying brain lesions are those of pathological senility (...) but develop at a considerably earlier age' [12].

De Franse genetici Jérôme Lejeune en Marthe Gautier ontdekten halverwege de vorige eeuw dat downsyndroom wordt veroorzaakt door trisomie 21 [13]. Deze bevinding vormde een belangrijke schakel in het begrijpen van de oorzaak van vroege en uitgebreide alzheimerpathologie bij mensen met Down. Op chromosoom 21 ligt namelijk het gen voor het amyloïd voorloper-eiwit (APP). Dit APP-eiwit wordt door secretase-enzymen in kleinere fragmenten geknipt, waaronder het bèta-amyloïdeiwit. Bèta-amyloïd is een 'plakkerig' eiwit dat gemakkelijk samenklontert in extracellulaire plaques, een van de twee karakteristieke pathologische kenmerken van de ziekte van Alzheimer. Door de extra kopie van chromosoom 21 wordt overmatig veel APP-eiwit – en dus ook bèta-amyloïdeiwit – aangemaakt in het downbrein. Al vroeg in het leven hopen de pla-

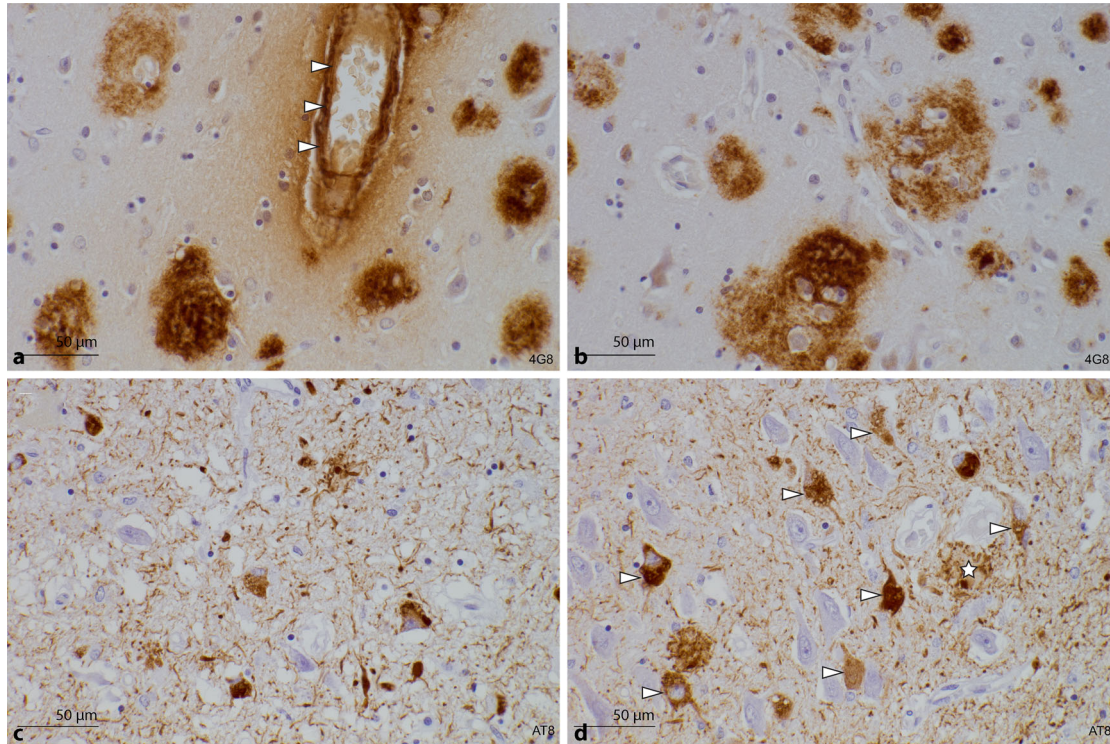
ques zich op. In de cortex van een twaalfjarig kind met Down werden al plaques gevonden [14]. Pathologen hebben aangetoond dat het downbrein vanaf 40-jarige leeftijd te vergelijken is met een alzheimerbrein: bomvol plaques, maar ook met neurofibrillaire klusjes van tau-eiwit, het tweede pathologische alzheimerkenmerk [15]. Fig. 1 toont coupes van hersenweefsel (hippocampus) van iemand met downsyndroom én de ziekte van Alzheimer, waarop de amyloïd- en taupathologie door middel van immunohistochemische kleuringen zichtbaar is gemaakt onder een microscoop.

De essentiële rol van APP wordt verder bevestigd door een casusbeschrijving van een 78-jarige vrouw met downsyndroom bij wie een partiële trisomie 21 werd vastgesteld. De partiële trisomie omvatte het APP-gen niet. De vrouw vertoonde geen duidelijke klinische tekenen van dementie en alzheimerpathologie kon nauwelijks worden vastgesteld. Immunohistochemische kleuringen voor de eiwitten bèta-amyloïd en tau bleken grotendeels normaal [16]. Een partiële trisomie komt echter weinig voor: 95% van de mensen met Down heeft drie complete exemplaren van chromosoom 21 (volledige trisomie) [17]. Uitzonderingen daargelaten, ontwikkelt bijna iedere persoon met downsyndroom uitgebreide alzheimerpathologie in het brein. Hoewel deze pathologie alom aanwezig is vanaf de leeftijd van 40 jaar, kan het nog vele jaren duren voordat klinische symptomen van dementie optreden [18]. Bij de ene persoon treden symptomen vroegtijdig op, terwijl anderen tot op hogere leeftijd symptoomvrij blijven. Zo beschreven Krinsky-McHale et al. een 70-jarige man met een volledige trisomie 21 die geen cognitieve achteruitgang of dementie vertoonde in de 16 jaar dat de onderzoekers hem volgden [19]. De zeer variabele tijdsperiode waarin symptomen optreden, maakt het voorspellen van het ziekteverloop bijzonder lastig.

Diagnostiek

De meeste criteria om dementie (in de algemene bevolking) te diagnosticeren staan vermeld in de *Internationale Statistische Classificatie van Ziekten en met Gezondheid verband houdende Problemen* (ICD-10) van de Wereldgezondheidsorganisatie [20, 21] en het *Handboek voor de classificatie van psychische stoornissen* (DSM-5) van de American Psychiatric Association [22].

Voor de ziekte van Alzheimer worden de diagnostische criteria van de werkgroep van het Amerikaanse National Institute of Aging en de Alzheimer's Association [23] ook veel gehanteerd. Hierop is de *Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van Dementie* van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie [24] gebaseerd. Overigens zijn geen van deze criteria specifiek aangepast voor mensen met downsyndroom. Deze richtlijnen stellen het volgende:



Figuur 1 Foto's van met formaline gefixeerd en in paraffine ingebed hersenweefsel van een persoon met downsyndroom én de ziekte van Alzheimer. Er zijn dunne weefselcoupes gesneden van de hippocampus, een belangrijke hersenstructuur voor leer- en geheugenprocessen. De kernen van de cellen zijn blauw aangekleurd. Zie ook SpringerLink (www.springer.com). Voor de foto's **a** en **b** is het 4G8-antilichaam gebruikt. Dit antilichaam bindt aan het bèta-amyloïdeiwit en kleurt bruin. De ronde bruine structuren zijn seniele amyloïdplaques. **a** De witte pijltjes wijzen op een bloedvat, waar duidelijk ophopingen van amyloïd (bruine aankleuring) zichtbaar zijn in de vaatwand, beter bekend als cerebrale amyloïdangiopathie (CAA). **b** In de seniele amyloïdplaques zijn meerdere, niet-bruingekleurde structuren te zien: enkele neuronale cellichamen. Dit toont duidelijk aan dat de extracellulaire amyloïdplaques relatief groot zijn en zich rondom en tussen de neuronen bevinden, waardoor, onder andere, de celcommunicatie wordt verstoord. Voor de foto's **c** en **d** is het AT8-antilichaam gebruikt. Dit antilichaam bindt aan gehyperfosforyleerd tau-eiwit en kleurt eveneens bruin. **c** De talrijke bruine vezelachtige structuren op de achtergrond zijn 'neuropil draden'. Dit zijn ondefinieerbare uitlopers van neuronen (niet-gemyeliniseerde axonen of dendrieten), waarin gehyperfosforyleerd tau-eiwit zich heeft opgehoopt. **d** De witte pijltjes wijzen naar de zogenaamde neurofibrillaire kluwens (*tangles*), ophopingen van gehyperfosforyleerd tau-eiwit in de pyramideachtige neuronale cellichamen in de hippocampus. Neurofibrillaire kluwens en seniele amyloïdplaques zijn de twee karakteristieke pathologische kenmerken van de ziekte van Alzheimer. Het witte sterretje toont een enigszins ronde bruine structuur. Dit is eveneens een seniele (of neuritische) plaque. In **a** en **b** zagen we dat deze plaque een duidelijke kern heeft van amyloïd. Echter, de AT8-kleuring laat zien dat zich ook gehyperfosforyleerd tau heeft opgehoopt, zogenaamde dystrofe neurieten (degenererende uitlopers van neuronen) die zich rond de amyloïdkern bevinden. Met dank aan prof. dr. Jean-Jacques Martin en dr. Anne Sieben (neuropathologie), Tinne Koninckx en Karen Sterck (kleuringen) en Inge Bats (fotografie), Instituut Born-Bunge, Universiteit Antwerpen, Wilrijk, België

– Voor een diagnose van de ziekte van Alzheimer dient eerst voldaan te worden aan de criteria voor dementie, te weten: cognitieve of gedragsmatige (neuropsychiatrische) symptomen die: (1) interfereren met het dagelijks functioneren, (2) duidelijk zijn afgenomen ten opzichte van een eerder niveau van functioneren, (3) niet verklaard worden door delier of depressie, (4) gediagnosticeerd zijn op basis van anamnese en heteroanamnese en een objectieve

cognitieve beoordeling (cognitieve screeningstests of neuropsychologisch onderzoek) en (5) cognitieve beperkingen laten zien in ten minste twee van de volgende domeinen: (a) vermogen om nieuwe informatie op te slaan en te onthouden, (b) redeneren en uitvoeren van complexe taken, inschattingvermogen, (c) visuospatieële functies, (d) taal functies en (e) gedrag en persoonlijkheid [23, 24].

- Een waarschijnlijke ziekte van Alzheimer kan worden gediagnosticeerd als bovendien aan de volgende criteria wordt voldaan: (1) gedocumenteerde cognitieve achteruitgang (neuropsychologisch onderzoek of cognitieve screeningstest), (2) gedocumenteerd of waarschijnlijk traag progressief beloop over maanden tot jaren, (3) als eerste uitval op een van de volgende: geheugenfunctie of taal (woordvindstoornis), taalfunctie, visuospatieële functie, uitvoerende functies (oordeelsvermogen, planning, probleemoplossend vermogen) en (4) afwezigheid van evidente cerebrovasculaire schade of tekenen van een andere neurodegeneratieve aandoening. (5) De diagnose van een waarschijnlijke ziekte van Alzheimer wordt zekerder bij: gedocumenteerde achteruitgang of aangetoonde bekende genetische mutatie die de ziekte van Alzheimer veroorzaakt (*APP*, *presenilin-1* en *-2*) [23, 24].

Bij downsyndroom is er geen sprake van een mutatie, maar van een derde kopie van het *APP*-gen. Bij de ziekte van Alzheimer staan geheugenstoornissen vaak op de voorgrond [24], maar dit is juist bij mensen met downsyndroom lastiger te bepalen door het (variabele) niveau van de al aanwezige verstandelijke beperking. Ten opzichte van de algemene bevolking, wordt de dementiediagnostiek bij downsyndroom verder gecompliceerd door de (levenslange) aanwezigheid van karakteristiek gedrag en comorbiditeiten, die dementieachtige symptomen kunnen geven. Aangezien veel mensen met downsyndroom al hun hele leven zorg en ondersteuning ontvangen, is het eveneens moeilijker om een achteruitgang in vaardigheden vast te stellen die interfereert met het dagelijks functioneren.

Beeldvormende technieken worden geregeld gebruikt als diagnostisch hulpmiddel om de ziekte van Alzheimer te diagnosticeren in de algemene bevolking. Zo kunnen PET-scans met [¹¹C]Pittsburgh compound-B of florbetapir de ophopingen van bèta-amyloïd in het brein visualiseren. Het is echter de vraag of dergelijke hersenscans diagnostisch nut hebben bij mensen met downsyndroom, aangezien hun brein vanaf 40-jarige leeftijd vol zit met plaques (en dus al gauw een positieve scan oplevert), ongeacht de aanwezigheid van klinische symptomen van dementie [25, 26]. In de algemene bevolking wordt ook steeds meer gebruikgemaakt van eiwitanalyses in het hersenvocht (liquor). Een toenemend aantal studies toont aan dat het zogenaamde alzheimerprofiel in hersenvocht, dat wil zeggen lage concentraties bèta-amyloïd 1–42 en hoge concentraties totaal-tau en gefosforyleerd-tau, karakteristiek is voor alzheimerpatiënten in vergelijking met cognitief normale personen of patiënten met andere dementietypes. Dit alzheimerprofiel kan de diagnose met een hoge sensitiviteit en specificiteit ondersteunen. Tot op heden zijn veranderingen in de eiwitconcentraties in het hersenvocht amper onderzocht bij downsyndroom en

kunnen deze dus geen soelaas bieden bij diagnostische problemen in deze groep [27].

In de ideale situatie weerspiegelt zo'n alzheimerprofiel niet alleen de accumulerende pathologie (vrijwel iedere persoon met downsyndroom ontwikkelt een alzheimerbrein, ongeacht de aanwezigheid van klinische symptomen [15]), maar correleert dit profiel ook met de cognitieve achteruitgang. Het voorspellen en monitoren van de klinische symptomen van dementie zou een toegevoegde waarde hebben in de hedendaagse gehandicaptenzorg. Immers, in de dagelijkse praktijk hebben mensen met downsyndroom en hun directe omgeving te maken met de symptomen, niet met de (toenemende) neuropathologie [27].

Ten opzichte van PET-scans en hersenvochtonderzoek zouden alzheimerbiomarkers in het bloed een meerwaarde bieden: goedkoop, snel en weinig invasief. Bloedprikken bij de huisarts, zoals voor een insulinebepaling bij vermoedens van diabetes, zou een doorbraak betekenen. Hoewel experimentele studies interessante resultaten hebben laten zien [28–30], kan nog geen van de gemeten substanties in de dagelijkse praktijk gebruikt worden voor alzheimerdiagnostiek bij mensen met het syndroom van Down.

Kortom, de klinische evaluatie is de gouden standaard om dementie vast te stellen bij mensen met downsyndroom [31]. Deze evaluatie vindt veelal multidisciplinair plaats, waarbij artsen voor verstandelijk gehandicapten – een uniek vakgebied in Nederland, dat sinds 2000 is erkend als medisch specialisme [32] – samen met orthopedagogen/GZ-psychologen, begeleiders, familieleden en eventueel aanvullende specialisten het functioneren van de persoon in kaart brengen. Om dementie te diagnosticeren, moet er sprake zijn van een achteruitgang ten opzichte van een eerder, hoger niveau van functioneren. Met andere woorden, (beginnende) dementie moet worden onderscheiden van de reeds aanwezige verstandelijke beperking, iemands basisniveau [33, 34].

Om veranderingen vast te stellen, is een nulmeting van belang, ofwel een basismetaling van het premorbide niveau van functioneren, voordat er enige sprake is van (beginnende) dementie. Bij mensen met downsyndroom adviseert de landelijke richtlijn *Dementie in Beeld* een nulmeting vanaf de leeftijd van 40 jaar [35]. Een dergelijke meting bestaat onder andere uit het afnemen van verschillende evaluatieschalen over de cognitieve vaardigheden en het dagelijks functioneren (bijvoorbeeld communicatieve, sociale en uitvoerende vaardigheden). Over het algemeen wordt er de voorkeur aan gegeven dat artsen, orthopedagogen/GZ-psychologen of psychologisch medewerkers evaluatieschalen afnemen tijdens een interview met (persoonlijk) begeleiders en/of familieleden. Hoewel het gebruik van evaluatieschalen per zorginstelling kan verschillen, zijn de *Dementieschaal voor mensen met een Verstandelijke Handicap* (DSVH) [36] en, van ouds-

her, de *Dementie Vragenlijst voor Verstandelijk Gehandicapten* (DVZ) [37, 38] de meest gebruikte dementie(screenings)lijsten in Nederland. Ook wordt de *Sociale Redzaamheidsschaal voor Verstandelijk Gehandicapten* (SRZ) [39] vaak toegepast. Tal van alternatieve of aanvullende evaluatieschalen (ieder met eigen plus- en minpunten) zijn voorhanden, maar deze zijn vaak (nog) niet in het Nederlands beschikbaar of dienen verder gevalideerd te worden. Internationaal gezien is er geen duidelijke consensus [40–42].

Zodra er sprake is van signalen of een vermoeden van dementie, wordt overgegaan tot medisch/psychologisch dementieonderzoek. Direct neuropsychologisch onderzoek bij downsyndroom is mogelijk, maar wordt veelal bemoeilijkt door het niveau van de verstandelijke beperking. Zo is een slechte testscore bij personen met een (zeer) ernstige verstandelijke beperking veelal eerder te wijten aan de verstandelijke beperking (begrijpt iemand überhaupt wat te doen bij de test?) dan aan dementie [43]. In een aangepaste vorm is direct neuropsychologisch onderzoek mogelijk bij (een deel van de) mensen met downsyndroom, maar de praktijk leert dat het weinig wordt toegepast in Nederland. Diagnostiek is vooral gebaseerd op informantinterviews (zoals de eerder genoemde DSVH) en medisch onderzoek.

Dementie is nog vooral een diagnose van uitsluiten [44]. Differentiaaldiagnostiek dient om een breed scala aan aandoeningen uit te sluiten dat dementieachtige symptomen kan veroorzaken, ook wel pseudodementie of reversibele dementie genoemd [34, 44]. De meeste van deze aandoeningen zijn, ten dele, behandelbaar, in tegenstelling tot de neurodegeneratie bij de ziekte van Alzheimer. Ondanks recente hoopgevende resultaten [45] is er momenteel nog geen effectieve behandeling om de ziekte van Alzheimer te stoppen of te voorkomen.

Aandoeningen die uitgesloten worden zijn onder andere [46]:

- cerebrovasculair accident (beroerte);
- delier;
- depressie, deze kan ook in combinatie met dementie voorkomen;
- epilepsie;
- gehoorproblemen;
- hypothyreoïdie;
- medicijnbijwerkingen of -vergiftiging;
- pijn;
- slaapapneu;
- visusproblemen;
- vitamine-B₁₂-deficiëntie.

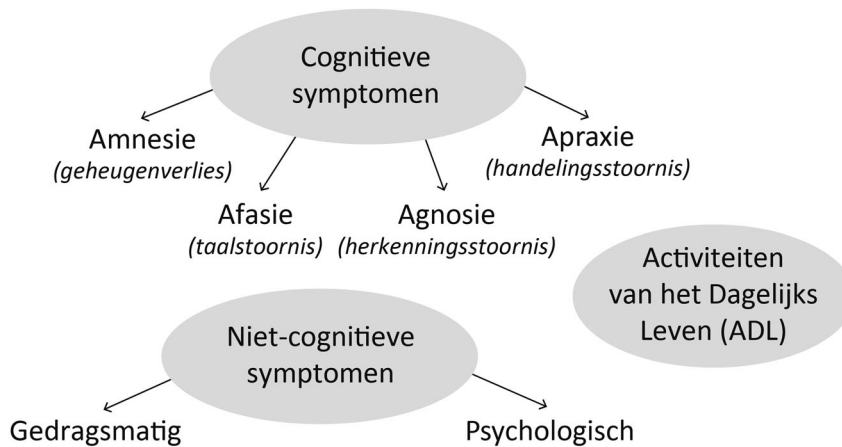
Een voorbeeld hiervan is het optreden van apathische symptomen die veel voorkomen bij dementie [47], maar die ook kunnen worden veroorzaakt door een traag werkende schildklier. 35–73% van de mensen met downsyndroom heeft schildklierproblemen [48,

49] en dit betreft meestal hypothyreoïdie, dat geassocieerd wordt met een verminderde motivatie en energie (apathische symptomen) en verminderd cognitief functioneren [43]. Hypothyreoïdie is relatief gemakkelijk te testen door de schildklierhormonen in bloed te meten. Wanneer iemand met een tekort wordt ingesteld op levothyroxine, kunnen dergelijke dementieachtige symptomen weer verdwijnen. In tegenstelling tot hypothyreoïdie, zijn andere aandoeningen veel lastiger te onderscheiden van dementie. Depressie, bijvoorbeeld, kan onafhankelijk van dementie voorkomen, maar ook tegelijkertijd met dementie. Aangezien beide ziekten overeenkomstige symptomen hebben, is het niet ondenkbaar dat depressie foutief wordt gediagnosticeerd als dementie, of omgekeerd [43, 47]. Kortom, de combinatie van de (variabele) verstandelijke beperking, het karakteristieke gedrag en aandoeningen die dementieachtige symptomen kunnen geven, bemoeilijkt de dementiediagnostiek bij downsyndroom, en is daardoor veelal complexer dan in de algemene bevolking [34].

Dementiegerelateerde gedragsveranderingen

Hoewel bij dementie meestal direct wordt gedacht aan cognitieve problematiek, komen achteruitgang in activiteiten van het dagelijks leven en gedragsveranderingen ook veel voor (fig. 2). Dementiegerelateerde gedragsveranderingen, in het Engels aangeduid als *behavioural and psychological symptoms of dementia* (BPSD), worden gedefinieerd als 'een heterogene reeks psychologische reacties, psychiatrische symptomen en gedragingen ten gevolge van de aanwezigheid van dementie' [50]. Gedragsveranderingen raken de cliënt (toename van lijden, verminderde kwaliteit van leven, eerdere institutionalisering), de omgeving (verhoogde zorglast en effect op familieleden, medebewoners en groepsgenoten) en de zorg in het algemeen (o.a. kostenstijging). Vaak hebben begeleiders moeite om dergelijke veranderingen te begrijpen [51]. Gedragsveranderingen zijn dan ook een belangrijke reden voor verwijzing naar een specialist [32, 52].

Onderzoek in de algemene bevolking heeft aangetoond dat bepaalde gedragsveranderingen al maanden tot jaren voorafgaand aan de dementiediagnose aanwezig kunnen zijn [53]. Hierdoor kunnen dergelijke veranderingen als vroege alarmsignalen dienen voor een (naderende) dementie. Maar welke gedragsveranderingen treden vroegtijdig op bij downsyndroom? Tot dusver hebben de meeste downstudies zich vooral gericht op de cognitieve en functionele aspecten van dementie, maar zijn dementiegerelateerde gedragsveranderingen onderbelicht gebleven. Uit ons recente literatuuronderzoek naar gedragsstudies bij downsyndroom en dementie bleek dat er – door de jaren heen – veel gebruik is gemaakt van kleine studiegroepen, uiteenlopende methodes en verschillende uitkomstma-



Figuur 2 Overzicht van dementiesymptomen. Niet-cognitieve symptomen worden 'dementiegerelateerde gedragsveranderingen' of '*behavioural and psychological symptoms of dementia*' (BPSD) genoemd

ten, waardoor het zeer lastig bleek om de studies te vergelijken en conclusies te trekken over gedragsveranderingen bij downsyndroom [47]. Groot probleem hierbij was het gebrek aan een passende evaluatiemethode. Downstudies gebruikten een breed scala aan verschillende vragenlijsten, die niet specifiek ontwikkeld waren voor gedragsveranderingen. Daarentegen zijn de gedragsschalen die in de algemene bevolking worden gebruikt, zoals de veelgebruikte *Neuropsychiatrische Inventarisatielijst* (NPI) [54, 55], niet aangepast aan de specifieke context van de persoon met het syndroom van Down.

Daarom hebben wij in een multidisciplinair samenwerkingsverband met zorginstellingen en expertisecentra in Nederland en Europa een grote studie opgezet voor het in kaart brengen van dementiegerelateerde gedragsveranderingen bij mensen met downsyndroom. Hiertoe werd een nieuwe evaluatieschaal ontwikkeld, die specifiek is aangepast aan de doelgroep. Er werden 12 secties onderzocht: (1) angst en nervositeit, (2) slaapproblemen, (3) prikkelbaarheid, (4) koppigheid, (5) agitatie en stereotiep gedrag, (6) agressie, (7) apathie en spontaniteitsverlies, (8) depressieve kenmerken, (9) waanideeën, (10) hallucinaties, (11) ontremd en seksueel gedrag en (12) eet- en drinkgedrag [56]. Aangezien mensen met een verstandelijke beperking vaak moeite hebben om hun gevoelens of emoties onder woorden te brengen [57], werd gebruikgemaakt van informanteninterviews: artsen, orthopedagogen/GZ-psychologen en psychologisch medewerkers namen de evaluatieschaal af met naaste informanten (familieleden/begeleiders). Het identificeren van een verandering in het gedrag stond centraal. Daarvoor zijn de frequentie en ernst gescoord voor twee tijdstipmomenten, namelijk: de frequentie en ernst van het karakteristieke gedrag in het verleden én de frequentie en ernst van het gedrag in de laatste zes maanden. Vervolgens is een frequentieverandering en ernstverandering berekend.

De evaluatieschaal werd ingevuld voor 281 personen met downsyndroom, van wie 149 zonder dementie, 65 met twijfelachtige dementie (d.w.z. iemand voldoet nog niet volledig aan de diagnostische criteria) en 67 met gediagnosticeerde dementie. De resultaten ten aanzien van validiteit en betrouwbaarheid van de schaal zijn veelbelovend. Wanneer de drie studiegroepen met elkaar werden vergeleken, vonden we duidelijke verschillen in frequentie – en/of ernstveranderingen in symptomen van angst, slaapproblemen, agitatie, agressie, apathie, depressie en eet- en drinkgedrag. Over het algemeen was het aantal personen dat een toename liet zien, procentueel het hoogst in de dementerende groep, intermediair in de groep met twijfelachtige dementie en het laagst in de groep zonder dementie. Scores voor waanideeën, hallucinaties en ontremd gedrag bleken nauwelijks te verschillen tussen de groepen. Interessant genoeg bleek een substantieel deel van de groep met twijfelachtige dementie al een toename te vertonen in symptomen van angst, slaapproblemen, apathie en depressie, wat er mogelijk op duidt dat dit vroege alarmsignalen voor dementie zouden kunnen zijn [56].

Hoewel vervolgonderzoek nodig is, blijken dementiegerelateerde gedragsveranderingen veel voor te komen bij mensen met downsyndroom. Het nauwkeurig herkennen van deze gedragsveranderingen is belangrijk voor begrip en acceptatie door begeleiders en familieleden, om de zorg specifiek aan te passen en om gerichte therapeutische interventies te kunnen bieden met als doel de kwaliteit van leven te verbeteren.

Toekomst

Het verloop van de ziekte van Alzheimer bij mensen met downsyndroom is slechts in beperkte mate onderzocht. Dit geldt voor dementiegerelateerde gedragsveranderingen, maar ook voor verschillende andere aspecten van de ziekte, zoals de vasculaire component van

dementie (de ziekte van Alzheimer gecombineerd met vasculaire dementie), terwijl het bèta-amyloïd zich ook in de vaatwanden ophoopt en cerebrale amyloïdangio-pathie (CAA) veroorzaakt in het downbrein [58]. Gezien de bekende genetische link tussen de ziekte van Alzheimer en trisomie 21 bestaat bovendien het risico op overdiagnostiek ('het zal wel alzheimer zijn') en een gebrek aan aandacht en onderzoek naar andere aspecten van het neurodegeneratieve proces.

Om het verloop van de ziekte van Alzheimer in deze doelgroep beter te begrijpen, is grootschalig(er) en gestandaardiseerd medisch-wetenschappelijk onderzoek nodig. Dat zo'n gestandaardiseerde aanpak noodzakelijk is, bijvoorbeeld als het gaat om het verzamelen van biologische weefsels van mensen met downsyndroom, wordt wereldwijd onderkend [59], maar staat nog altijd in de kinderschoenen. Zo is er momenteel nauwelijks goed gedocumenteerd downweefsel beschikbaar voor onderzoek, terwijl er wel omvangrijke biobankinitiatieven bestaan voor neurodegeneratieve aandoeningen in de algemene bevolking, zoals het Nederlandse Parel-snoer initiatief [60]. In de Nederlandse context speelt bovendien mee dat er binnen gespecialiseerde (academische) Alzheimercentra weinig aandacht is voor dementie bij downsyndroom, en er een collectieve terughoudendheid is als het gaat om deelname van mensen met Down aan medisch-wetenschappelijk onderzoek, wat het onderzoek belemmert [27, 56, 61]. Zo worden beeldvormende scans (MRI, PET) door de omgeving al gauw (vaak ten onrechte) als te belastend gezien voor mensen met downsyndroom [61]. Om toekomstig onderzoek te faciliteren, is het dus van groot belang om in te spelen op deze en mogelijke andere belemmerende factoren, en in de studieopzet adequaat rekening te houden met de specifieke context van mensen met een verstandelijke beperking.

Conclusie

Mensen met downsyndroom hebben een enorm groot risico op de ziekte van Alzheimer. Hoewel vrijwel iedere persoon met het syndroom van Down een vol-

ledige trisomie 21 heeft (en dus drie exemplaren van het *APP*-gen), is er nog geen bevredigend antwoord op de vraag waarom de ene persoon vroegtijdig gaat dementeren, terwijl de ander geen klinische symptomen ontwikkelt. Het signaleren van tekenen van achteruitgang en vroegdiagnostiek van dementie is van het allergegrootste belang om de zorg tijdig aan te passen, met als doel de kwaliteit van leven zo lang mogelijk op peil te houden en het lijden tot een minimum te beperken. Het vaststellen van achteruitgang in (cognitief) functioneren wordt bemoeilijkt door de (variabele) verstandelijke beperking en een breed scala aan comorbiditeiten die dementieachtige symptomen kunnen geven. Dementiegerelateerde gedragsveranderingen zijn tot dusver weinig onderzocht, maar komen veel voor bij mensen met downsyndroom. Het nauwkeurig in kaart brengen van deze gedragsveranderingen kan bijdragen aan begrip en acceptatie door begeleiders en familieleden en maakt (vroegtijdige) aanpassingen aan de dagelijkse zorg en gerichte therapeutische interventies mogelijk. Specifieke gedragsveranderingen zouden bovendien als vroege alarmsignalen voor dementie kunnen fungeren.

Dankbetuiging. Dit onderzoek naar dementiegerelateerde gedragsveranderingen is financieel ondersteund door het Alzheimer Onderzoekscentrum van het Universitair Medisch Centrum Groningen, de onderzoeksschool Behavioural and Cognitive Neurosciences (BCN) van de Rijksuniversiteit Groningen, en een garantiesubsidie van de Gratama Stichting/Stichting Groninger Universiteitsfonds (2015-04). De studie werd verder mogelijk gemaakt door enthousiaste medewerking van verschillende Nederlandse zorginstellingen: Aveleijn (Hengelo), Dichterbij (Gennep), Elver (Nieuw-Wehl), Ipse de Bruggen (Nieuwveen en Zwammerdam), NOVO/Cosis (Groningen), Pameijer (Rotterdam), Talant (Friesland). In het buitenland bedanken de auteurs het Instituut Born-Bunge van de Universiteit Antwerpen (Wilrijk, België), het Institut Jérôme Lejeune (Parijs, Frankrijk), Policlinico Gemelli (Rome, Italië), de Fundacio Catalana Sindrome de Down en het Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona, Spanje) en University College London (VK). Tot slot gaat veel dank uit naar alle mensen met downsyndroom en hun familieleden/begeleiders voor de bereidheid om mee te werken aan dit onderzoek.

Literatuur

- Ballard C, Mobley WC, Hardy J, Williams G, Corbett A. Dementia in Down's syndrome. *Lancet Neurol.* 2016;15:622–36.
- Schönbeck Y, Hindori-Mohangoo AD, Masurel N, Pal-de BKM van der. Aangeboren afwijkingen in Nederland 2001–2013: Gebaseerd op de landelijke perinatale registraties. Leiden: TNO; 2015. Beschikbaar via: <https://www.tno.nl/media/4521/2014-r-11308-rapportage-aangeboren-afwijkingen-2001-2012-def.pdf>.
- Bittles AH, Bower C, Hussain R, Glasson EJ. The four ages of Down syndrome. *Eur J Public Health.* 2007;17:221–5.
- Wiseman FK, Al-Janabi T, Hardy J, Karmiloff-Smith A, Nizetic D, Tybulewicz VLJ, et al. A genetic cause of Alzheimer disease: mechanistic insights from Down syndrome. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16:564–74.

5. Alzheimer Nederland. Cijfers en feiten over dementie (factsheet). Amersfoort: Alzheimer Nederland; 2017. Beschikbaar via: <https://www.alzheimer-nederland.nl/sites/default/files/directupload/factsheet-dementie-algemeen.pdf>.
6. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2016;12:459–509.
7. Penrose LS. The incidence of mongolism in the general population. *J Ment Sci*. 1949;95:685–8.
8. Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, Petterson BA, Montgomery PD, Bittles AH. Comparative survival advantage of males with Down syndrome. *Am J Hum Biol*. 2003;15:192–5.
9. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H, Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet*. 1997;349:1546–9.
10. Fraser J, Kalmuc Idiocy MA. Report of a case with autopsy with notes on sixty-two cases. *J Ment Sci*. 1876;22:169–79.
11. Struwe F. Histopathologische Untersuchungen über Entstehung und Wesen der senilen Plaques. *Z Ges Neurol Psychiatr*. 1929;122:291–307.
12. Jervis GA. Early senile dementia in mongoloid idiocy. *Am J Psychiatry*. 1948;105:102–6.
13. Lejeune J, Turpin R, Gautier M. Mongolism; a chromosomal disease (trisomy). *Bull Acad Natl Med*. 1959;143:256–65.
14. Lemere CA, Blusztajn JK, Yamaguchi H, Wisniewski T, Saido TC, Selkoe DJ. Sequence of deposition of heterogeneous amyloid beta-peptides and APO E in Down syndrome: implications for initial events in amyloid plaque formation. *Neurobiol Dis*. 1996;3:16–32.
15. Mann DMA. Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Histopathology*. 1988;13:125–37.
16. Prasher VP, Farrer MJ, Kessler AM, Fisher EM, West RJ, Barber PC, et al. Molecular mapping of Alzheimer-type dementia in Down's syndrome. *Ann Neurol*. 1998;43:380–3.
17. Antonarakis SE. 10 years of genomics, chromosome 21, and Down syndrome. *Genomics*. 1998;51:1–16.
18. Zigman WB, Lott IT. Alzheimer's disease in Down syndrome: neurobiology and risk. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2007;13:237–46.
19. Krinsky-McHale SJ, Devenny DA, Gu H, Jenkins EC, Kittler P, Murty VV, et al. Successful aging in a 70-year-old man with down syndrome: a case study. *Intellect Dev Disabil*. 2008;46:215–28.
20. World Health Organization. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision. 2016. Beschikbaar via <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/F70-F79>. Geraadpleegd op 16 maart 2017.
21. World Health Organization. ICD-11 beta draft: international statistical classification of diseases and related health problems, 11th revision. 2017. Beschikbaar via <http://apps.who.int/classifications/icd11/browse/f/en#/http%3A%2F%2Fid.who.int%2Ficd%2Fentity%2F605267007>. Geraadpleegd op 16 maart 2017.
22. American Psychiatric Association, Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Handboek voor de classificatie van psychische stoornissen: DSM-5. Hengeveld MW (vertaler). Amsterdam: Uitgeverij Boom; 2014.
23. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:263–9.
24. Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie. Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van dementie. Utrecht: NVKG, 2014. Beschikbaar via https://www.richtlijndatabase.nl/richtlijn/dementie/dementie_-_korte_beschrijving.html.
25. Annus T, Wilson LR, Hong YT, Acosta-Cabronero J, Fryer TD, Cardenas-Blanco A, et al. The pattern of amyloid accumulation in the brains of adults with Down syndrome. *Alzheimers Dement*. 2016;12:538–45.
26. Lao PJ, Handen BL, Betthausen TJ, Mihaila I, Hartley SL, Cohen AD, et al. Longitudinal changes in amyloid positron emission tomography and volumetric magnetic resonance imaging in the nondemented Down syndrome population. *Alzheimers Dement*. 2017;9:1–9.
27. Dekker AD, Fortea J, Blesa R, De Deyn PP. Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease in Down syndrome. *Alzheimers Dement*. 2017;8:1–10.
28. Dekker AD, Coppus AMW, Vermeiren Y, Aerts T, Duijn CM van, Kremer BP, et al. Serum MHPG strongly predicts conversion to Alzheimer's disease in behaviorally characterized subjects with Down syndrome. *J Alzheimers Dis*. 2015;43:871–91.
29. Coppus AMW, Schuur M, Vergeer J, Janssens ACJW, Oostra BA, Verbeek MM, et al. Plasma beta amyloid and the risk of Alzheimer's disease in Down syndrome. *Neurobiol Aging*. 2012;33:1988–94.
30. Schupf N, Zigman WB, Tang M-X, Pang D, Mayeux R, Mehta PD, et al. Change in plasma Aβ peptides and onset of dementia in adults with Down syndrome. *Neurology*. 2010;75:1639–44.
31. Sheehan R, Sinai A, Bass N, Blatchford P, Bohnen I, Bonell S, et al. Dementia diagnostic criteria in Down syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015;30:857–63.
32. Ewals FVPM, Huisman SA. Service organization and support for people with intellectual and developmental disabilities in the Netherlands. In: Rubin IL, Merrick J, Greydanus DE, Patel DR, redactie. Health care for people with intellectual and developmental disabilities across the lifespan. Cham: Springer; 2016. pag. 537–44.
33. Sabbagh M, Edgin J. Clinical assessment of cognitive decline in adults with Down syndrome. *Curr Alzheimer Res*. 2016;13:30–4.
34. Zigman WB, Devenny DA, Krinsky-McHale SJ, Jenkins EC, Urv TK, Wegiel J, et al. Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Int Rev Res Ment Retard*. 2008;36:103–45.
35. Dautzenberg R, Kinderen M der, Meeusen R, Urlings HF, Verhagen A, Dementie Beeld VI. Landelijke Richtlijnen voor het vaststellen van dementie bij mensen met een verstandelijke beperking. Utrecht: Landelijk KennisNetwerk Gehandicaptenzorg; 2015.
36. Maaskant MA, Hoekman J. Dementieschaal voor mensen met een verstandelijke handicap (DSVH). 2e druk. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2011.

37. Evenhuis HM, Kengen MMF, Eurlings HAL. Dementie Vragenlijst voor Verstandelijk Gehandicapten (DVZ). 2e druk. Amsterdam: Harcourt Test Publishers; 1998.
38. Gedye A. Dementia scale for Down Syndrome. Vancouver: Gedye Research and Consulting; 1995.
39. Kraijer DW, Kema GN, Bildt AA de. Sociale Redzaamheidsschaal voor Verstandelijk Gehandicapten (SRZ/SRZI). Amsterdam: Harcourt Test Publishers; 2004.
40. Keller SM, Janicki MP, Dementia EL. Screening, evaluation, diagnosis and management. In: Rubin IL, Merrick J, Greydanus DE, Patel DR, redactie. Health care for people with intellectual and developmental disabilities across the lifespan. Cham: Springer; 2016. pag. 1449–63.
41. Elliott-King J, Shaw S, Bandelow S, Devshi R, Kassam S, Hogervorst E. A critical literature review of the effectiveness of various instruments in the diagnosis of dementia in adults with intellectual disabilities. *Alzheimers Dement*. 2016;4:126–48.
42. Esbensen AJ, Hooper SR, Fidler D, Hartley SL, Edgin J, Liogier d'Ardhuy X, et al. Outcome measures for clinical trials in Down Syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2017;122:247–81.
43. Prasher VP, redactie. Neuropsychological assessments of dementia in Down Syndrome and intellectual disabilities. First. London: Springer; 2009.
44. Zigman WB. Atypical aging in down syndrome. *Dev Disabil Res Rev*. 2013;18:51–67.
45. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537:50–6.
46. Moriconi C, Schlamb C, Harrison B. Down syndrome and dementia: guide to identification, screening, and management. *J Nurse Pract*. 2015;11:812–8.
47. Dekker AD, Strydom A, Coppus AMW, Nizetic D, Vermeiren Y, Naudé PJW, et al. Behavioural and psychological symptoms of dementia in Down syndrome: early indicators of clinical Alzheimer's disease? *Cortex*. 2015;73:36–61.
48. Carfi A, Antocicco M, Brandi V, Cipriani C, Fiore F, Mascia D, et al. Characteristics of adults with down syndrome: prevalence of age-related conditions. *Front Med*. 2014;1:1–5.
49. Prasher VP. Age-specific prevalence, thyroid dysfunction and depressive symptomatology in adults with Down syndrome and dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1995;10:25–31.
50. Finkel SI. Behavioral and psychological symptoms of dementia: a current focus for clinicians, researchers, and caregivers. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(Suppl 2):3–6.
51. Iacono T, Bigby C, Carling-Jenkins R, Torr J. Taking each day as it comes: staff experiences of supporting people with Down syndrome and Alzheimer's disease in group homes. *J Intellect Disabil Res*. 2014;58:521–33.
52. Lawlor BA. Managing behavioural and psychological symptoms in dementia. *Br J Psychiatry*. 2002;181:463–5.
53. Jost BC, Grossberg GT. The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44:1078–81.
54. Cummings JL, Mega MS, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44:2308–14.
55. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*. 1997;48:S10–6.
56. Dekker AD. Down & Alzheimer – behavioural biomarkers of a forced marriage [dissertatie]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen; 2017.
57. Sturmey P, Reed J, Corbett J. Psychometric assessment of psychiatric disorders in people with learning difficulties (mental handicap): a review of measures. *Psychol Med*. 1991;21:143–55.
58. Wilcock DM, Schmitt FA, Head E. Cerebrovascular contributions to aging and Alzheimer's disease in Down syndrome. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862:909–14.
59. Hartley D, Blumenthal T, Carrillo MC, DiPaolo G, Esralew L, Gardiner KJ, et al. Down syndrome and Alzheimer's disease: common pathways, common goals. *Alzheimers Dement*. 2015;11:700–9.
60. Aalten P, Ramakers IHGB, Biessels GJ, De Deyn PP, Koek HL, Rikkert OMGM, et al. The Dutch Parelinoer Institute – neurodegenerative diseases; methods, design and baseline results. *BMC Neurol*. 2014;14:254.
61. Visser E de. “Onderzoek naar dementie bij mensen met down is lastig.” *de Volkskrant* 02-10-2017. Amsterdam: de Volkskrant; 2017.

Alain D. Dekker postdoctoraal onderzoeker ziekte van Alzheimer bij mensen met downsyndroom

Peter P. De Deyn hoogleraar neurologie en directeur Alzheimer Onderzoekscentrum Groningen, Nederland