

Emotie, Gedrag en Depressie in het Rett syndroom

Sarojini Budden m.d., FRCP C, FAAP

Oregon Health and Sciences University, Pediatrische Ontwikkeling- en Revalidatieprogramma, Legacy Emanuel Kinderziekenhuis Portland, Oregon. VS)

Rett syndroom is een neurologische aandoening en ontwikkelingsstoornis als gevolg van MECP-2-mutaties. MECP2 mutaties zorgen voor de ontregeling van de expressie van andere genen zoals FXRD-1, alsook voor het falen van de downregulatie van de transcriptie van andere genen. De hieruit volgende beperkte hersengroei en onderontwikkelde hersenstamwerking heeft een effect op de neurologische maturiteit. Deze effecten zijn grondig gedocumenteerd en manifesteren zich onder de vorm van neuro-anatomische, fysiologische, biochemische en hormonale afwijkingen met een duidelijk effect op hersenontwikkeling. Dit resulteert in corticale en autonome ontregelingen. Het is belangrijk dat ouders, dokters, therapeuten en docenten goed geïnformeerd zijn over deze veranderingen en het effect ervan op de emoties en gedrag in opgroeiende personen met het Rett syndroom.

Emotie en gedrag veranderen en ontwikkelen zich in een opgroeiend kind met het Rett syndroom. De baby is vaak rustiger en passiever, slaapt meer dan andere kinderen van dezelfde leeftijd, zuigt slecht en huult zacht. Ouders vermelden een verlies van reeds verworven gebrabbel of spraak, een verlies van handvaardigheden en het ontwikkelen van stereotypieën, zoals het wrijven en wringen van de vingers en het klappen in de handen. Frequent en periodiek kruisen van de ogen komt voor, net als prikkelbaarheid, onrust en geschreeuw, trekken aan de haren, bijten of slaan. Dit gaat gepaard met hyperactiviteit, snel en onwillekeurig ijsberen en lopen op de tenen.

Slaapstoornissen gaan gepaard met korte periodes van lach-of schreeuwbuien en ademhalingsproblemen worden duidelijker. Sommige personen houden hun adem in en hebben zo vertonen een opvallend opgeblazen buik.

Oudere kinderen hebben een verhoogde intensiteit van hun blik, kreunen luid en schreeuwen, wat erop wijst dat ze oncomfortabel zijn. Volwassen mensen met Rett zijn vaker humeurig, hebben last van slapeloosheid, verminderde eetlust, gewichtsverlies, verminderde interesse en onverklaard gehuil. Dit kan wijzen op depressie.

Onderzoek bij gemuteerde muizen wijst op een 25% vermindering van het totale hersenvolume en in specifieke regio's, zoals de amygdala, hippocampus, striatum en hypothalamus. Deze regio's zijn verantwoordelijk voor emotie, gedrag, hechting, angst en reactie op stress. Norepinefrine, dopamine en vooral serotonine spelen een belangrijke rol in deze regio's en verklaren waarschijnlijk de emotionele - en gedragsveranderingen. Jongere kinderen hebben tijdelijk verhoogde niveaus van lactaat, pyruvaat en alanine, net als lage niveaus van carnitine. Dit suggereert metabole stress die zich oplost, maar de verhoogde glutamine niveaus blijven aanwezig in het hersenvocht.

De biologische fundamenteën van de emotionele en gedragsstoornissen zijn waarschijnlijk het resultaat van dysfuncties in het mono-aminerg systeem, de welke het gevolg zijn van genetische mutaties en die ook leeftijdsgebonden zijn. Deze zijn onderschikt aan genetische mutaties en leeftijdsgebonden. Neuropathologisch onderzoek toonde een hoge binding aan van serotonine type I en II receptoren in de hersenstam, wat de onderontwikkeling van de neuronen weerspiegelt. Neurochemische veranderingen in de synapsen van de corticale en subcorticale

regio's van de hersenen en veranderingen in de synaptische functie ondersteunen mogelijke mechanismen voor gedragsstoornissen.

Het verminderd functioneren van noradrenaline en serotonine zijn reeds aanwezig vanaf de 36e week van de zwangerschap en kunnen de kalmte verklaren die wordt geobserveerd bij baby's en peuters. Deze vroege gedragsveranderingen verdwijnen en er ontstaan slaapstoornissen, huilen, prikkelbaarheid, gevolgd door een sociale terugtrekking en een verlies van taal- en handfunctie. Vervolgens wordt bij 5 tot 10 jarige patiënten met Rett ongepast gedrag zoals schreeuwen, aan de haren trekken, bijten, slaan, ijsberen, angst, onoplettendheid en hyperactiviteit gerapporteerd. Dit gedrag zou ook veroorzaakt kunnen zijn door verhoogde levels van glutamaat in de vroege jeugd.

Het wordt alom erkend dat cortisolniveaus verhoogd zijn bij angst en stress. Bij een RTT muis model werd een verhoogde corticotrofine-afgiftefactor (CRF) beschreven.

Andere neurotransmitter afwijkingen, zoals verhoogde B-endorfine niveaus en dalende niveaus van biogene amines met leeftijd, geven verdere ondersteuning voor de biologische basis van gedragsstoornissen in RTT.

Gedragingen die het gevolg kunnen zijn van een verminderde werking van het autonoom zenuwstelsel omvatten ademhalingsstoornissen, onrust, paniekachtige aanvallen, verstoord slaap en waakritme, stemmingswisselingen, periodiek strabisme, beven, myoclonieën (=schokken), abnormale motorische activiteit, gastro-intestinale dysfunctie, vasomotorische veranderingen, cardiale onregelmatigheden en een wisselende bloeddruk.

Ongewenst gedrag kan het gevolg zijn van niet herkende medische toestanden, zoals epilepsie, tandproblemen, oorontstekingen, gastro-intestinale reflux, constipatie, galstenen, nierstenen, botbreuken, dystone verkramping 's nachts, menstruatiepijn, eierstokcysten, slaapapneu, en slaperigheid overdag. Clinici moeten alert blijven om een correcte diagnose te stellen voor het starten van behandeling.

In de adolescentie wordt een depressie vermoed als er sprake is van slapeloosheid, slechte eetlust, gewichtsverlies en een gebrek aan interesse in activiteiten die ze eerder leuk vonden. Hoewel andere verklaringen voor plotse huilbuien, verdriet en oa verandering van school of zorgverleners, verlies van sociale contacten en schoolgenoten kunnen zijn, kan onrust en een negatieve reactie ook het resultaat zijn van verandering in de dagelijkse routine en niet herkende mishandeling.

Sommige individuen die een aanvullend communicatieprogramma gebruiken, kunnen de zorgverleners helpen hun gevoelens en emoties te begrijpen. Een deskundig team kan helpen met de zoektocht naar de oorzaak van de problemen, samen met de familie, zorgverlener en personeel van een activiteitencentrum. Dit kan een grote impact hebben op het leven van de persoon in kwestie.

Het beheersen hiervan biedt een uitdaging voor de clinicus, die niet alleen de gekende neurofysiologische veranderingen die een effect hebben op emotie en gedrag moet overwegen, maar ook moet bepalen of er onderliggende medische toestanden zijn die dit gedrag verergeren en deze indien nodig correct behandelen.

Het is belangrijk om eerst conservatieve maatregelen en gedragstechnieken te proberen vooraleer tot medicamenteuze interventies wordt overgegaan.

Ervaring wijst uit dat niet-invasieve interventies effectief kunnen zijn. Kleine, regelmatige snacks; zachte muziek of een favoriet filmpje; diepe drukpuntmassage; warme baden of aquatherapie; schommels of sensorische integratie technieken waarbij keuzes kunnen worden gemaakt met 'communicatieknoppen'; het gebruik van elleboog- of handspalken kan ook bevorderlijk zijn. De activiteiten variëren, doorbreken van routine, zoals even de benen strekken in de gangen op school of een korte wandeling maken, kan effectief zijn. Ouders kunnen vaak zeer goed aangeven welke activiteiten effectief zijn.. Ze zijn daarnaast ook uitzonderlijk goede verslaggevers en kunnen de clinicus van details voorzien die belangrijk zijn om tot de juiste

diagnose en zo gepaste interventies te komen. Als een bepaalde omgeving of activiteit ongewenst gedrag teweegbrengt, dan kan dit gemakkelijk onder controle gebracht worden. Deze informatie is echter niet altijd beschikbaar en kan lastig te identificeren zijn.

Op scholen wordt Toegepaste Gedragsanalyse (ABA) gebruikt. Het is aangetoond dat dit effectief is bij oudere mensen met Rett om met behulp van oogcontact communicatie te verbeteren en gedrag te veranderen. Dit is tijdrovend en wordt veel gebruikt in scholen. Ouders kunnen deze aanpak ook verder gaan gebruiken als ze het kunnen inpassen in hun drukke schema.

Bij het behandelen van een depressie, dient een arts alert te blijven voor de noden van de ouders en het mogelijk optreden van een depressie bij een of beide ouders, wat frequent is en vaak moeilijk herkend word.

Hypothese voor het gebruik van medicatie

Het is goed beschreven dat verminderde catecholamines in de hersenen geassocieerd worden met abnormale synapsfunctie, wat verantwoordelijk is voor veranderingen in humeur en gedrag bij patiënten met Rett syndroom. Dit kan met behulp van medicatie die serotonine en norepinefrine verhoogt ter hoogte van centrale synapsen aangepast worden.

Er zijn verschillende medicamenteuze opties beschikbaar, zoals:

1. Neuroleptica voor auto-mutilatiegedrag, slaapproblemen.
Risperdal, Seroquel, Geodon, Abilify, Orap, Zyprexa.
2. Opioid-antagonisten zoals Naltrexone (Trexan of Revia)
3. Stemmingsstabilisatoren zoals Tegretol, Depakine
4. Antidepressiva zoals SSRI's (Serotonine Heropnameremmer), Celexa, Prozac ;
SNRI (Serotonine Norepinefrine heropnameremmers) zoals Effexor
5. Anxiolytica zoals Serotonine 5-HT_{1A} agonist (Buspirone) ; Antihistaminicum (Atarax) ;
Benzodiazepines (Xanax, Tranxene, Valium (Diazepam) Ativan (Lorazepam))
6. Voor herhaaldelijk obsessief gedrag.
Prozac (Fluoxetine) Luvox (Fluvoxamine), Celexa (Citalopram), Zoloft (Sertraline),
Escitalopram (Lexapro)

Een teamaanpak, waar zeker de ouders deel van uitmaken, is zeer effectief in het bieden van een uitgebreide behandeling en management. Dit dient daarom, indien mogelijk, gebruikt te worden als optimale vorm van management.