

Farmacotherapie bij verstandelijk gehandicapten met gedragsstoornissen en/of psychiatrische aandoeningen

Een dimensionele benadering

W.M.A. VERHOEVEN, S. TUINIER

SAMENVATTING Het voorschrijfbeleid van psychofarmaca aan verstandelijk gehandicapten is gecompliceerd door zowel de ingewikkelde neuropsychiatrische diagnostiek als het ontbreken van systematisch onderzoek bij deze doelgroep naar effectiviteit, profiel van bijwerkingen en farmacokinetische variabelen van de gangbare psychofarmaca. Antipsychotica worden relatief vaak voorgeschreven ter bestrijding van gedragsstoornissen.

Het verdient de voorkeur om het functioneel psychofarmacologisch paradigma te volgen, waarbij psychofarmaca worden aangewend voor verandering in symptomatologie zonder relevante beïnvloeding van adaptief, sociaal of cognitief functioneren. Uitgaande van dit concept zijn vooral ervaringen opgedaan met farmaca die het serotoninemetabolisme beïnvloeden, met opiaatantagonisten en stemmingsstabilisatoren. Wat betreft de pathogenese lijken stoornissen in de functionele status van het hypothalamus-hypofyse-bijnier-as-systeem van cruciale betekenis te zijn, hetgeen een verklaring zou kunnen vormen voor het sterk verhoogde risico bij verstandelijk gehandicapten op het ontstaan van gedrags- en psychiatrische stoornissen binnen het affectieve, impulsieve en angstcluster. [TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 41 (1999) 4, 219-231]

TREFWOORDEN bijwerkingen, endorfinen, functionele psychofarmacologie, serotonine, verstandelijke handicap

Het voorschrijven van psychofarmaca aan verstandelijk gehandicapten wordt zowel gecompliceerd door de ingewikkelde neuropsychiatrische diagnostiek als door het vrijwel ontbreken van systematisch wetenschappelijk onderzoek met de gangbare psychofarmaca bij welomschreven indicaties en patiëntenpopulaties.

Zowel in Nederland als in andere landen worden aan verstandelijk gehandicapten psychofarmaca of combinaties van psychofarmaca zeer veel voorgeschreven, niet alleen ter bestrijding van ziektebeelden zoals affectieve stoornis-

sen (Meins 1996) en psychosen (Bregman 1995), maar ook bij gedragsstoornissen die in de internationale literatuur vaak worden aangeduid met de term 'challenging behaviour' (Baumeister e.a. 1993).

Het voorschrijfbeleid van psychofarmaca aan verstandelijk gehandicapten in Nederland is de afgelopen jaren enkele malen onderzocht. Een onderzoek bij 1265 patiënten liet zien dat ruim de helft één of meerdere psychofarmaca gebruikte en dat het psychofarmacagebruik significant toeneemt met de leeftijd en het niveau van de ver-

standelijke handicap (Van Schrojestein-Lantman-De Valk e.a. 1995). In een recente dissertatie wordt een overzicht gegeven van het psychofarmacagebruik in de laatste vijftien jaar, waaruit blijkt dat zich geen wezenlijke veranderingen hebben voorgedaan behalve een vermindering van het gebruik van anticonvulsiva, in het bijzonder van carbamazepine, ter 'gedragsregulatie' (Van Schrojestein-Lantman-De Valk 1998). In alle gevallen lijkt het prescriptiebeleid weinig consistent te zijn, hetgeen ook blijkt uit een tweetal korte publicaties in *Medisch Contact* (Van Loon e.a. 1997; Roosendaal 1997).

Uit het bovenstaande moge duidelijk zijn dat geen rationele keuzecriteria voor een psychofarmacabeleid bij verstandelijk gehandicapten voorhanden zijn en dat het daarom de voorkeur verdient om het zogenoemd functioneel psychofarmacologisch paradigma te hanteren. Dit laatste houdt in dat farmaca zouden moeten worden aangewend ter verbetering van bepaalde psychologische disfuncties waarvan enig inzicht bestaat in de biologische determinanten (Van Praag e.a. 1990). Hierbij dient echter te worden opgemerkt dat stoornissen in neurobiologische systemen, zoals bijvoorbeeld het stressadaptatiesysteem, zich kunnen uiten in meerdere disfuncties die met een bepaalde groep psychofarmaca, zoals de antidepressiva, kunnen worden behandeld. Voorts is het van belang om een aantal specifieke syndromen te onderkennen die gepaard gaan met stofwisselingsstoornissen, waaronder fenylketonurie, het Lesh-Nyhan-syndroom en het syndroom van Rett, waarbij niet alleen veranderingen optreden in de concentratie van neurotransmitters en hun precursors, maar ook in de receptorgevoeligheid, hetgeen gerichte farmacologische interventies mogelijk maakt, maar ook aanleiding kan geven tot onvoorspelbare reacties op psychofarmaca (Verhoeven & Tuinier 1998a).

In het navolgende zal het functioneel psychofarmacologisch paradigma nader worden uitgewerkt en wordt een overzicht gegeven van de complicaties die zich tijdens behandeling met

psychofarmaca kunnen voordoen.

FUNCTIONELE PSYCHOFARMACOLOGIE

Volgens dit paradigma kunnen psychofarmaca worden aangewend voor verandering in symptomatologie zonder relevante beïnvloeding van adaptief functioneren via sedatie, motorische remming, cognitief functioneren of vermindering van het algeheel activiteitsniveau. Ervaringen zijn vooral opgedaan met farmaca die het serotoninemetabolisme beïnvloeden, stemmingsstabilisatoren en opiaatantagonisten.

Serotonerge farmaca De rationale voor een behandeling met farmaca die het metabolisme van serotonine beïnvloeden, is gelegen in de betrokkenheid van deze neurotransmitter bij een aantal basale psychologische functies en disfuncties zoals reageren op specifieke omgevingsfactoren, confrontatie met anderen, besluitvorming ter vermindering van straf en uitblijven van beloning, alsmede gedrag in situaties van hulpeloosheid, hetgeen wijst op een samenhang tussen serotonerge mechanismen en aanpassing in sociaal gedrag, leren, emotionele status en het hanteren van angst en frustratie (Baumgarten 1993; Kraemer e.a. 1997). Voorts is de functionele integriteit van het serotoninesysteem van essentiële betekenis bij de filtering van sensorische prikkels (Spoont 1992) en voor de handhaving van de homeostatis van psychologische functies en gedragingen (Dubovsky & Thomas 1995).

Daarnaast is inmiddels uit dierexperimenteel onderzoek bekend geworden dat op het niveau van de hippocampus een reciproke relatie bestaat tussen serotonerge activiteit via de 5-HT_{1a}-subreceptor en stressreactiviteit zoals gemedieerd via de glucocorticoïdreceptoren (De Kloet 1991; De Kloet e.a. 1998). Bovendien leidt chronische stress, bijvoorbeeld optredend tijdens maternale deprivatie, tot degeneratie van hippocampale neuronale netwerken. Dergelijke blijvende veranderingen in het stress-systeem vergroten naar alle waarschijnlijkheid de kwets-

baarheid voor stressgerelateerde aandoeningen (Sapolsky 1993; De Kloet e.a. 1998). De neurotransmitter serotonine kan dan ook het best worden gezien als een stabiliserende stof die het organisme helpt bij het terugkeren naar het homeostatische uitgangspunt (Petty e.a. 1996).

Monoamineheropnameremmers Het laatste decennium zijn meerdere studies uitgevoerd waarbij het effect van deze antidepressiva op gedragsstoornissen is onderzocht. Hierbij betrof het meestal patiënten met stereotypische bewegingsstoornissen, impulsiviteit en agressiviteit. In de meerderheid van de gevallen werd een vermindering van de gedragsstoornissen geconstateerd (tabel 1), waarbij echter als regel sprake was

van psychiatrische comorbiditeit. Het ligt dan ook voor de hand om aan te nemen dat de beschreven gunstige effecten op gedragsparameters secundair zijn aan de behandeling van een psychiatrische stoornis (overzicht: Hagerman e.a. 1994; Verhoeven & Tuinier 1999a). Opmerkelijk is dat in de meeste van deze onderzoeken ook verbeteringen worden beschreven op andere gedragsparameters waaronder angst en sociaal gedrag.

Serotonine_{1a}-receptoragonisten De rationale voor het gebruik van dit type psychofarmaca berust op het gegeven dat de 5-HT_{1a}-receptor betrokken is bij het beëindigen van stressreacties en een rol speelt bij stoornissen in impulsiviteit. Een tweetal stoffen is klinisch toegepast: eltopra-

TABEL 1 Het effect van monoamineheropnameremmers op gedragsstoornissen bij verstandelijk gehandicapten

Stof en dagelijkse dosering	Aantal onderzoeken	Aantal patiënten	Neuropsychiatrische comorbiditeit	Afname van stereotypische en agressieve gedragsstoornissen (n)
Fluoxetine 20-80 mg	16	150	Down-syndroom: 4 Prader-Willi-syndroom: 5 Fragiele-x-syndroom: 48 Stemmingsstoornis: 26 Angststoornis: 5 Obsessieve-compulsieve stoornis: 19 Psychose: 4	106
Paroxetine 10-50 mg	3	17	Autisme: 8 Obsessieve-compulsieve stoornis: 1 Angststoornis: 7 Stemmingsstoornis: 1	13
Trazodon 200 mg	1	1	Cornelia de Lange-syndroom: 1	1
Clomipramine 25-225 mg	3	29	Autisme: 8	22
Sertraline 25-150 mg	6	17	Down-syndroom: 3 Obsessieve-compulsieve stoornis: 1 Aandachtstekortstoornis: 1 Autisme: 6 Psychose: 1 Stemmingsstoornis: 1	16

Bron: Verhoeven & Tuinier 1998a, 1999a

zine en buspiron. Aangezien de aanvankelijk gunstige effecten van eltoprazine op agressieve gedragsstoornissen niet konden worden bevestigd in gecontroleerd onderzoek, is de ontwikkeling van dit farmacon voortijdig gestaakt (Tuinier e.a. 1995). Met buspiron zijn in totaal acht studies gerapporteerd met over het algemeen gunstige behandelresultaten op aan stress en arousal gerelateerde gedragsproblemen zoals agressie, zelfverwonding en overmatige prikkelbaarheid (tabel 2).

Het uiteenlopende behandelresultaat met de 5-HT_{1a}-receptoragonist buspiron hangt vermoedelijk samen met het gecompliceerde werkingsmechanisme van deze verbinding, met zowel pre- als postsynaptisch agonistische effecten. Dit betekent dat het netto-effect op de sero-

tonerge neurotransmissie afhankelijk is van de preëxistente serotonerge tonus en dat positieve behandelresultaten met name optreden onder omstandigheden met een verminderde functionele beschikbaarheid van serotonine (De Vrij 1995).

Bètablokkers In de periode 1982-1992 zijn een aantal studies verricht waarbij gunstige effecten op gedragsstoornissen, zoals impulsiviteit en agressie, zijn gerapporteerd met relatief hoge doseringen bètablokkers (tabel 3). Sindsdien heeft geen klinisch onderzoek in deze richting meer plaatsgevonden, hetgeen twijfel wekt aan de effectiviteit van deze groep verbindingen in relatie tot de hanteerbaarheid in deze doseringen.

TABEL 2 Het effect van buspiron op agressieve gedragsstoornissen bij verstandelijk gehandicapten

Auteur*	Kernsymptomen en aantal patiënten (n)	Onderzoeksopzet	Dagelijkse dosering en behandelduur	Resultaten
Ratey e.a. 1989	agressie en zelfverwonding (n = 14)	open	15-45 mg; > 12 maanden (?)	afname van agitatie en agressie bij 9 patiënten
Realmuto e.a. 1989	overactiviteit en dwangmatige ideeën (n = 4)	open-gecontroleerd	15 mg; 4 weken	vermindering van overactiviteit bij 2 patiënten
Gedye 1991	agressieve incidenten (n = 1)	gedeeltelijk gecontroleerd	20-40 mg; 10 weken + serotoninedieet	afname van agressie, versterkt door dieet
Ratey e.a. 1991	agressie, zelfverwonding en angstige gespannenheid (n = 6)	baseline gecontroleerd	15-45 mg; 11 weken	vermindering van agressie bij 5 patiënten
Colella e.a. 1992	paramenstruele agressie (n = 1)	open	10-45 mg; > 6 maanden	sterke afname van agressieve en zelfverwondende incidenten
Ricketts e.a. 1994	zelfverwondend gedrag en angstige gespannenheid	baseline gecontroleerd	45-60 mg; > 12 maanden	dosisafhankelijke klinisch relevante afname van zelfverwondend gedrag
King & Davanzo 1996	agressie, impulsiviteit en zelfverwonding (n = 26)	baseline gecontroleerd	25-60 mg; 2-6 maanden	geringe vermindering van agressie en angst bij niet-autistische patiënten
Verhoeven & Tuinier 1996; (1999)	impulsiviteit, agressie en zelfverwonding (n = 8), (uitgebreid: n = 23)	baseline gecontroleerd	20-50 mg; 3-6 maanden	afname van agressieve gedragingen bij 5 (13) patiënten

*Bron: Verhoeven & Tuinier 1999c

TABEL 3 Klinische studies met bètablokkers bij verstandelijk gehandicapten

Auteur*	Aantal patiënten	Onderzoeksopzet	Medicament, dagdosering en duur van behandeling	Psychiatrische comorbiditeit	Behandelresultaat
Williams e.a. 1982	13 van de 30	open, retrospectief	propranolol, 50-960 mg; 1-30 maanden	niet gespecificeerd	afname van agressieve incidenten
Ratey e.a. 1986	12	open	propranolol, 120 mg; 3-18 maanden	niet gespecificeerd	opmerkelijke vermindering van zelfverwondend gedrag
Polakoff e.a. 1986	1	gevalsbeschrijving	propranolol, 120-200 mg of nadolol 80 mg; > 1 jaar	niet vermeld	opzienbarende afname van agressieve gedragsstoornissen
Ratey e.a. 1987	8	open	propranolol, 100-420 mg (n=7); nadolol, 120 mg (n=3); 1-12 maanden	autisme	duidelijke vermindering van agressieve gedragingen en zelfverwondende handelingen
Jenkins & Maruta 1987	4 van de 8	open, retrospectief	propranolol, 80-300 mg; > 6 maanden?	geen	klinisch relevante afname van impulsiviteit en agressiviteit bij 3 patiënten
Kuperman & Stewart 1987	8	open	propranolol, 80-280 mg; ten minste 3 maanden	autisme (n=3); aandachtstekortstoornis (n=2)	vermindering van agressieve incidenten bij 6 patiënten
Luchins & Dojka 1989	6	open, retrospectief	propranolol, 90-360 mg; 3 maanden	niet gespecificeerd	afname van zelfverwondend gedrag bij 5 patiënten
Sims & Galvin 1989	7	open, retrospectief	propranolol, 30-150 mg; 1-20 maanden	geen	matig uitgesproken vermindering van agressiviteit bij 4 patiënten
Rudrich e.a. 1990	1	gevalsbeschrijving	propranolol, 60-120 mg; > 1 jaar	microcefalie; epileptische insulten	afname van agressieve incidenten
Calamari e.a. 1990	1	gevalsbeschrijving	propranolol, 30-400 mg; > 1 jaar	niet gespecificeerd	opzienbarende afname van agressie en zelfverwonding
Ratey & Lindem 1991	28	open (n=14) dubbelblind; placebo-gecontroleerd (n=14)	pindolol, 10-40 mg; 4 maanden (n=14)	autistische stoornis?	vermindering van agressief en zelfverwondend gedrag

* Bron: Verhoeven e.a. 1993; Verhoeven & Tuinier 1999a

Stemmingsstabilisatoren Reeds in de jaren zeventig werd carbamazepine aangewend ter 'gedragsregulatie' bij verstandelijk gehandicapten met gedragsstoornissen. Inmiddels is duidelijk geworden dat de indicatie 'gedragsregulatie' voor carbamazepine obsoleet is en dat de gunsti-

ge effecten, ook op zelfverwondend gedrag, toegeschreven moeten worden aan de behandeling van een onderliggend maar niet onderkend neuropsychiatrisch ziektebeeld, met name epileptische stoornissen en gedragsstoornissen met een bipolair of cyclisch beloop zoals atypische bipo-

laire stemmingsstoornissen, 'unstable mood disorder' en cycloïde psychosen (Verhoeven e.a. 1993). In evidente gevallen, en zeker wanneer er tevens een familiale belasting bestaat, ligt het voor de hand over te gaan tot een behandeling met lithium. In de overige gevallen gaat tegenwoordig de voorkeur uit naar natriumvalproaat vanwege het relatief gunstige profiel van bijwerkingen, de aangetoonde effectiviteit bij een rapid cycling-patroon (Sovner 1989; Jan e.a. 1994) en andere cyclisch verlopende gedragsstoornissen (Kastner e.a. 1993). Een overeenkomstige behandelstrategie dient te worden gevolgd wanneer er sprake is van een cycloïde psychose, zoals beschreven bij het syndroom van Prader-Willi (Verhoeven e.a. 1998). Het werkingsmechanisme van natriumvalproaat omvat, naast een GABA-mimetisch effect, tevens bevordering van het serotoninemetabolisme via een interactie met de presynaptische 5-HT_{1a}-receptor (Shin-Shiah e.a. 1997).

Opiaatantagonisten Na de ontdekking van de endorfinen in de jaren zeventig (overzichten: Verhoeven & Van Ree 1979; Sandman e.a. 1998) is de hypothese geformuleerd dat deze endogene opiaten betrokken zijn bij de pathogenese van autisme en zelfverwondend gedrag. Wat betreft autisme werd verondersteld dat een overmaat aan endorfinen verantwoordelijk is voor stoornissen in het sociale en communicatieve gedrag.

In het geval van zelfverwondend gedrag werd een drietal rationalen aangevoerd voor de behandeling van deze gedragsstoornis met opiaatantagonisten, te weten: blokkeren van verslavende eigenschappen van endorfinen, normalisatie van de pijngevoeligheid en vermindering van door endorfinen versterkte stressreacties (Sandman e.a. 1998). Teneinde deze hypothesen nader te onderzoeken, is vanaf 1985 een beperkt aantal studies verricht waarbij de liquor- of plasmaconcentratie van β -endorfine werd gemeten bij verstandelijk gehandicapten met zelfverwondend gedrag. Een positieve correlatie tussen de

concentratie van β -endorfine en zelfverwondend of stereotiep gedrag werd gerapporteerd door Gillberg e.a. (1985), Sandman en medewerkers (1988, 1990, 1997) en Tuinier & Verhoeven (1995). Een negatieve correlatie werd aangetoond door Weizman e.a. (1988), Herman (1990) en Willemsen-Swinkels e.a. (1996). Géén relatie tussen de plasma- of liquorconcentratie van β -endorfine en zelfverwondend gedrag werd beschreven door Nagamitsu e.a. (1997) en Verhoeven e.a. (1999).

Op basis van bovengeschetste hypothesen zijn meerdere studies uitgevoerd bij verstandelijk gehandicapte personen met autisme en/of zelfverwondend gedrag met de opiaatreceptor-antagonist naltrexon (tabel 4). Bij autisme en daaraan verwante ziektebeelden zijn tot nu toe negen gecontroleerde studies verricht met naltrexon in doseringen van 10 tot 150 mg per dag bij in totaal 133 patiënten. Behalve marginale effecten op sommige aspecten van sociaal gedrag, hyperactiviteit en prikkelbaarheid werden geen verbeteringen geconstateerd. Toepassing van opiaatantagonisten bij autisme lijkt voorshands dan ook niet geïndiceerd te zijn.

Wat betreft de opiaatantagonisten bij zelfverwondend gedrag valt op dat gunstige effecten vrijwel uitsluitend beperkt zijn tot kleine gecontroleerde of open studies (Casner e.a. 1996) en dat positieve resultaten niet meer worden gerapporteerd in grotere gecontroleerde studies (Willemsen-Swinkels e.a. 1995). Ofschoon geen duidelijke verklaring kan worden gegeven voor de verschillen tussen de studies, lijken omgevingsvariabelen, psychiatrische comorbiditeit en het tijdsinterval tussen het ontstaan van zelfverwondend gedrag en de behandeling met naltrexon belangrijke factoren te zijn. Het is aannemelijk dat endogene opiaten met name een rol spelen in de beginfase van het zelfverwondend gedrag, waarbij niet kan worden vastgesteld om welke tijdsduur het gaat (Verhoeven & Tuinier 1999a).

De meest plausibele verklaring voor de werking van naltrexon is dat het de stressreactie die door endorfinen wordt versterkt, zou verminde-

TABEL 4 Gecontroleerde klinische studies met naltrexon bij verstandelijk gehandicapten met zelfverwendend gedrag en autisme*

Auteurs ¹	Aantal patiënten	Leeftijd (jaren)	Dosering per dag en duur van behandeling	Effecten
Bernstein e.a. 1987	1	18	12.5 - 50 mg; 14 dagen	dosisafhankelijke afname van zelfverwonding
Szymanski e.a. 1987	2	21 en 29	50 mg; 3 weken	geen
Herman e.a. 1987	3	10, 17 en 17	0.5 - 2.0 mg/kg; éénmaal per week	dosisafhankelijke afname van zelfverwonding
Sandman 1988	4	23-26	25, 50, 100 mg; éénmaal per week	dosisafhankelijke afname van zelfverwonding bij 3 van de 4 patiënten
Barrett e.a. 1989	1	12	50 mg; 12 dagen (2x)	ná behandeling geen zelfverwonding gedurende follow-up van 22 maanden
Kars e.a. 1990	6	15-23	50 mg; 3 weken	tijdelijke afname bij 2 patiënten
Walters e.a. 1990	1 (1*)	14	50 mg; 3 weken	afname; verbetering van sociale interacties
Taylor e.a. 1991	1	20	0.5 - 2.0 mg/kg; 12 dagen	afname
Scifo e.a. 1996	2 (12*)	7-16	0.5 - 1.5 mg/kg; 15 dagen	afname bij 1 patiënt; verbetering van sociaal gedrag
Leboyer e.a. 1993	2 (4*)	4-19	0.5 - 2.0 mg/kg; 3 weken	afname, doch niet bij 1 mg/kg dosering; verbetering van sociaal gedrag
Zingarelli e.a. 1992	8	19-39	50 mg; 17 weken	geen
Borghese e.a. 1993	(20*)	3-12	0.1 - 2.0 mg/kg; éénmalig, 3x per week	afname van hyperactiviteit
Campbell e.a. 1993	21 (41*)	3-8	0.5 - 1.0 mg/kg; 3 weken	geen; afname van hyperactiviteit
Willemsen-Swinkels e.a. 1995a	9 (12*)	18-46	éénmalig 100 mg; 50 of 150 mg; 4 weken	geen
Willemsen-Swinkels e.a. 1995b	(20*)	3-7	éénmalig 40 mg;	geen; afname van prikkelbaarheid en hyperactiviteit
Bouvard e.a. 1995	(10*)	5-14	0.5 mg/kg; 4 weken	geen
Kolmen e.a. 1995	(13*)	3-8	1 mg/kg; 7 of 8 weken	verbetering van sociaal gedrag

* n = aantal patiënten met autisme

1. Bron: Verhoeven e.a. 1993; Verhoeven & Tuinier 1998a, 1999a

ren. Hiervoor pleiten zowel dierexperimentele als humane onderzoeksgegevens. Recente onderzoeken bij verstandelijk gehandicapten met zelfverwendend gedrag tonen aan dat de plasmaconcentraties van totaal cortisol en transcortine verlaagd zijn (Verhoeven e.a. 1999), zelfverwendend gedrag een verhoging van zowel cortisol als β -endorfine veroorzaakt (Sandman e.a. 1997) en versterkte acute stressreacties gepaard gaan met

een verhoging van β -endorfine en ACTH (Tjardman e.a. 1997). Deze bevindingen duiden op een onvermogen bij verstandelijk gehandicapten om door middel van stereotiep of zelfverwendend gedrag de overactiviteit van het neurobiologische stressmechanisme te verlagen.

GEBRUIKELIJKE FARMACOLOGISCHE INTERVENTIES

Zoals reeds vermeld in de inleiding, worden in de dagelijkse praktijk bij voorkeur antipsychotica aangewend ter controle van gedragsstoornissen. Het klinisch onderzoek naar de effectiviteit van antipsychotica op agressieve gedragsstoornissen is beperkt tot enkele gecontroleerde studies in de jaren negentig (overzicht: Verhoeven & Tuinier 1999a). Met betrekking tot de atypische antipsychotica is zowel met risperidon als met clozapine een drietal studies gepubliceerd. In de studies met risperidon bij agressieve gedragsstoornissen werd door Vanden Borre e.a. (1993) dit atypische antipsychoticum toegevoegd aan bestaande medicatie; Khan (1997) beschreef daarnaast het effect op late bewegingsstoornissen, en Horrigan & Barnhill (1997) onderzochten agressief gedrag bij autisten. Ofschoon alle studies met risperidon een afname van agressie en/of zelfverwonding laten zien, kan beslist niet worden gesproken over een specifiek effect, maar moet de verbetering worden toegeschreven aan hetzij een algemeen remmend effect op motorische functies, hetzij een antipsychotische werking. De studies met clozapine (Cohen & Underwood 1994; Hammock e.a. 1995; Buzan e.a. 1998) hebben betrekking op in totaal 84 gevalsbeschrijvingen, waarbij soms een klinisch relevante afname van agressieve gedragsstoornissen werd beschreven, die echter tot stand kwam via een antipsychotisch of sederend effect. Behandeling met antipsychotica voor andere indicaties dan een psychotisch toestandsbeeld induceert weliswaar gedragseffecten, maar deze vinden plaats via onderdrukking van zowel gewenst als ongewenst gedrag. Aangezien aannemelijk is geworden dat door antipsychotica geïnduceerde dyskinesieën het ontstaan van stereotiep gedrag kunnen faciliteren (Lewis e.a. 1996), dient terughoudendheid te worden betracht bij het langdurig voorschrijven van antipsychotica ter 'gedragcorrectie'.

Afgezien van persistenterende bewegingsstoornissen

na langdurig gebruik van antipsychotica, dient ook rekening te worden gehouden met het ontstaan van tardieve gedragsstoornissen. Dit hangt samen met functionele veranderingen in striatale dopaminerge systemen die betrokken zijn bij het persisteren en reorganiseren van langer bestaande gedragspatronen (Saint-Cyr e.a. 1995; Lewis e.a. 1996).

COMPLICATIES VAN PSYCHOFARMACA

Bewegingsstoornissen Bewegingsstoornissen, met name van extrapiramidale herkomst, waaronder dyskinesieën en akathisieën, al dan niet tardief, treden frequent op als bijwerking van psychofarmaca. Dit geldt ook voor de atypische antipsychotica zoals risperidon (Gwinn & Caviness 1997). Hierbij dient te worden beklemtoond dat antidepressiva, in het bijzonder selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), ook regelmatig dergelijke bijwerkingen induceren (Lane 1998). Onderkenning van deze bijwerkingen, met name tardieve akathisie, is van eminent belang, omdat verwarring mogelijk is met de oorspronkelijke gedragsstoornis en andere psychiatrische beelden die gepaard gaan met innerlijke onrust, agitatie en angst (Zonneveld & Dosen 1998).

Paradoxe en delirante reacties Paradoxe reacties, gepaard gaande met motorische onrust en angstige gespannenheid, komen geregeld voor, met name bij het voorschrijven van benzodiazepines met een korte halfwaardetijd. Van speciaal belang zijn de gedragseffecten en psychopathologische bijwerkingen van anticonvulsiva die bij deze populatie frequent worden gebruikt, zoals gedragsontremming en psychotische verschijnselen bij vigabatrine. Minder bekend en moeilijker te onderkennen is het encefalopathische syndroom ten gevolge van chronisch gebruik van natriumvalproaat, dat zich kan presenteren als een progressieve dementie (Wolf 1993).

Gedragsstoornissen kunnen ook het gevolg

zijn van een delirant beeld, vooral wanneer deze gepaard gaan met een fluctuerend beloop en nachtelijke onrust. Bij verdenking hiervan dient nauwgezette screening plaats te vinden op etiologische factoren en dient het farmacologische beleid eventueel te worden aangepast.

Maligne neurolepticum- en serotoninesyndroom

Bij het optreden van toename of verandering in de gedragsstoornissen of delierachtige verschijnselen binnen enkele weken na het starten van een behandeling met antipsychotica of antidepressiva dient men bedacht te zijn op een zich ontwikkelend maligne neurolepticumsyndroom (Boyd 1993) of serotoninesyndroom (Verhoeven & Tuinier 1998b). De prevalentie en mortaliteit van deze complicaties liggen bij verstandelijk gehandicapten hoger dan bij psychiatrische populaties, waarbij omgevingstemperatuur en dehydratie belangrijke etiologische factoren lijken te zijn (Fitzgerald e.a. 1997). De atypische antipsychotica, zoals risperidon, zijn niet vrij van deze complicatie, ofschoon de prevalentie lager lijkt te zijn dan bij de klassieke antipsychotica (Gutierrez-Esteinou & Grebb 1997).

Electrolytstoornissen Sinds het begin van de jaren tachtig is bekend dat diverse psychofarmaca en anticonvulsiva, in het bijzonder antipsychotica, antidepressiva en carbamazepine, aanleiding kunnen geven tot een hyponatriëmie op basis van inadequate secretie van het antidiuretisch hormoon (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion; SIADH) (Spigset en Hedenmalm 1995). Dit treedt in de meeste gevallen op binnen enkele weken na de start van de behandeling dan wel na het verhogen van de dosering van het farmacon en wordt in toenemende mate gerapporteerd bij gebruik van SSRI's, in het bijzonder fluoxetine, sertraline en paroxetine (Lane 1997).

Onttrekkingsverschijnselen Het plotseling staken van antidepressiva blijkt aanleiding te kunnen geven tot onttrekkingsverschijnselen

zoals agitatie en slaapstoornissen, met als gevolg een toename van de gedragsstoornissen. Dit fenomeen is niet alleen beschreven bij tricyclische antidepressiva, maar ook bij SSRI's, met name paroxetine (Haddad 1997) en venlafaxine (Fava e.a. 1997).

CONCLUSIES

In het voorgaande zijn de voornaamste principes van de functionele psychofarmacologie uiteengezet, welke inhouden dat bij het voorschrijven van psychofarmaca aan verstandelijk gehandicapten uitgegaan moet worden van het onderkennen van gestoorde functies, al dan niet passend in de context van een bekende nosologische entiteit. Bij de beoordeling van het effect van een psychofarmacologische interventie dient niet alleen gelet te worden op het primaire doel, verbetering van een gestoorde functie, maar ook op eventuele beïnvloeding van andere functies zoals motivationeel gedrag, sociale interesse en cognitieve parameters.

Wat betreft de pathogenese kan geenszins worden gesproken over specifieke determinanten, aangezien bij een veelheid aan gedragingen en symptomen steeds weer dezelfde functionele systemen behorend tot de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HHB) en de amygdala-accumbens-putamen-as (AAP) betrokken zijn (De Kloet e.a. 1996; Rots e.a. 1996).

In farmacotherapeutisch opzicht is er evenmin sprake van specificiteit, hetgeen geïllustreerd wordt door de SSRI's, die weliswaar over een grote biochemische specificiteit beschikken, maar effect hebben op vele psychiatrische symptomen. Dit laatste is een uitdrukking van de complexe interacties van serotonerge subsystemen (Dubovsky & Thomas 1995). De besproken groepen van farmaca: monoamineheropnameremmers, 5-HT_{1a}-agonisten, bètablokkers, stemmingsstabilisatoren (natriumvalproaat) en de opiaatantagonist naltrexon, blijken alle effect te hebben op de reactiviteit van de HHB-as en dus de reacties van een individu op stressoren uit de

omgeving te beïnvloeden (Thakore e.a. 1997; Shin-Shiah e.a. 1997). Deze overwegingen sluiten aan bij de moderne inzichten in de pathogenese van stressgerelateerde psychiatrische aandoeningen zoals depressies (overzicht: Verhoeven & Tuinier 1999b) en worden bevestigd door recente onderzoeksresultaten waarbij stoornissen in stresshormonale en monoaminerge mechanismen worden gevonden in een groep van verstandelijk gehandicapten met ernstige gedragsstoornissen (Sandman e.a. 1997; Verhoeven e.a. 1999). Hieruit kan op het neurobiologische niveau een verklaring worden gevonden voor het sterk verhoogde risico bij verstandelijk gehandicapten op het ontstaan van gedrags- en psychiatrische stoornissen binnen het affectieve, impulsieve en angstcluster.

Voor het voorschrijven van psychofarmaca aan verstandelijk gehandicapten kan als algemene richtlijnen worden geformuleerd dat polyfarmacie dient te worden vermeden en dat controle van de plasmaconcentraties van zowel moederstof als metabolieten zeer wenselijk is vanwege het vrijwel volledig ontbreken van farmacokinetische gegevens bij deze populatie. Voorzover behandeling met antipsychotica geïndiceerd is, verdient het aanbeveling butyrofenonen te gebruiken in verband met hun eenvoudige farmacokinetiek en gunstig profiel van bijwerkingen bij relatief lage doseringen. Wanneer antidepressiva dienen te worden toegepast, gaat de voorkeur uit naar secundaire aminen, in casu de tricyclische verbindingen nortriptyline en desipramine, omdat ook bij deze verbindingen sprake is van eenvoudige farmacokinetiek en van relatief geringe anticholinerge bijwerkingen, alsmede van een aangetoonde relatie tussen plasmaconcentratie en antidepressieve effectiviteit. De zogenaamde nieuwe-generatie-antidepressiva zoals SSRIs, venlafaxine, mirtazapine en moclobemide dienen met omzichtigheid te worden gehanteerd vanwege potentiële interacties, het ontbreken van een relatie tussen plasmaconcentratie en therapeutisch effect en het niet of onvoldoende onderzocht zijn van deze anti-

depressiva bij deze populatie met complexe gedrags- en psychiatrische problematiek. Behandeling van gedragsstoornissen in algemene zin met anticonvulsiva en in het bijzonder met carbamazepine is uitsluitend te rechtvaardigen indien er sprake is van een onderliggend psychiatrisch toestandsbeeld zoals bipolair stoornis, cycloïde psychose of episodische stemmingslabiliteit.

LITERATUUR

- Baumeister, A.A., Todd, M.E., & Sevin, J.A. (1993). Efficacy and specificity of pharmacological therapies for behavioural disorders in persons with mental retardation. *Clinical Neuropharmacology*, 16, 271-294.
- Baumgarten, H.G. (1993). Control of vigilance and behaviour by ascending serotonergic systems. In St. Zschocke & E.J. Speckmann (red.), *Basic mechanisms of the EEG* (pp. 231-268). Boston: Birkhäuser.
- Boyd, R.D. (1993). Neuroleptic malignant syndrome and mental retardation: Review and analysis of 29 cases. *American Journal of Mental Retardation*, 98, 143-155.
- Bregman, J.D. (1995). Psychopharmacologic treatment of neuropsychiatric conditions in mental retardation. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 4, 401-433.
- Buzan, R.D., Dubovsky, S.L., Firestone, D., e.a. (1998). Use of clozapine in 10 mentally retarded adults. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 10, 93-95.
- Casner, J.A., Weinheimer, B., & Gualtieri, Th. (1996). Naltrexone and self-injurious behaviour: A retrospective population study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 16, 389-394.
- Cohen, S.A., & Underwood, M.T. (1994). The use of clozapine in a mentally retarded and aggressive population. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55, 440-444.
- Dubovsky, S.L., & Thomas, M. (1995). Beyond specificity: Effects of serotonin and serotonergic treatments on psychobiological dysfunction. *Journal of Psychosomatic Research*, 39, 429-444.
- Fava, M., Mulroy, R., Alpert, J., e.a. (1997). Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1760-1762.
- Fitzgerald, B., Middleton, J.K., & Cooper, S.A. (1997). Adverse effects of summer amongst people with learning disabilities: Neuroleptic malignant syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 41, 273-277.

- Gillberg, C., Terenius, L., & Linnerholm, G. (1985). Endorphin activity in childhood psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 42, 780-783.
- Gutierrez-Esteinou, R., & Grebb, J.A. (1997). Risperidone: An analysis of the first three years in general use. *International Clinical Psychopharmacology*, 12-S4, 3-10.
- Gwinn, K.A., & Caviness, J.N. (1997). Risperidone-induced tardive dyskinesia and Parkinsonism. *Movement Disorders*, 12, 119-121.
- Haddad, P. (1997). Newer antidepressants and the discontinuation syndrome. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58-S7, 17-22.
- Hagerman, R.J., Fulton, M.J., Leaman, A., e.a. (1994). A survey of fluoxetine therapy in fragile-X-syndrome. *Developments in Brain Functioning*, 7, 155-164.
- Hammock, R.G., Schroeder, S.R., & Levine, W.R. (1995). The effect of clozapine on self-injurious behaviour. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 25, 611-627.
- Herman, B.H. (1990). A possible role of proopiomelanocortin peptides in self-injurious behaviour. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 14, S109-S139.
- Horrigan, J.P., & Barnhill, L.J. (1997). Risperidone and explosive aggressive autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 27, 313-323.
- Jan, J.E., Abrams, I.F., Freeman, R.D., e.a. (1994). Rapid cycling in severely multidisabled children: A form of bipolar affective disorder? *Pediatric Neurology*, 10, 34-39.
- Kastner, T., Finesmith, R., & Walsh, K. (1993). Long-term administration of valproic acid in the treatment of affective symptoms in people with mental retardation. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 13, 448-451.
- Khan, B.U. (1997). Brief report: Risperidone for severely disturbed behaviour and tardive dyskinesia in developmentally disabled adults. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 27, 479-489.
- Kloet, E.R. de (1991). Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control. *Frontiers of Neuroendocrinology*, 12, 95-164.
- Kloet, E.R. de, Rots, N.Y., & Cools, A.R. (1996). Brain-corticosteroid hormone dialogue: Slow and persistent. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 16, 345-356.
- Kloet, E.R. de, Vreugdenhil, E., Oitzl, M.S., e.a. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine Reviews*, 19, 269-301.
- Kraemer, G.W., Schmidt, D.E., & Ebert, M.H. (1997). The behavioural neurobiology of self-injurious behaviour in rhesus monkeys. Current concepts and relations to impulsive behaviour in humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 836, 12-38.
- Lane, R.M. (1997). SSR I's and hyponatraemia. *British Journal of Clinical Practice*, 51, 144-146.
- Lane, R.M. (1998). SSR I-induced extrapyramidal side-effects and akathisia: Implications for treatment. *Journal of Psychopharmacology*, 12, 192-214.
- Lewis, M.H., Gluck, J.P., Bodfish, J.W., e.a. (1996). Neurobiological basis of stereotyped movement disorder. In R.L. Sprague & K.M. Newell (red.), *Stereotyped movements; Brain and behaviour relationships* (pp. 37-68). Washington: American Psychological Association.
- Loon, Y.E.J. van, Koopal, C., & Dosen, A. (1997). Psychofarmacabeleid binnen de zorg voor verstandelijk gehandicapten. *Medisch Contact*, 52, 835-837.
- Meins, W. (1996). Wie werden geistig behinderde Erwachsene mit depressiven Störungen psychopharmakologisch behandelt? *Nervenarzt*, 67, 216-218.
- Nagamitsu, S., Matsuiishi, T., Kisa, T., e.a. (1997). CSF β -endorphin levels in patients with infantile autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 27, 155-163.
- Petty, F., Davis, L.L., Kabel, D., e.a. (1996). Serotonin dysfunction disorders: A behavioural neurochemistry perspective. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57, S11-S16.
- Praag, H.M. van, Asnis, G.M., Kahn, R.S., e.a. (1990). Monoamines and abnormal behaviour. A multi-aminergic perspective. *British Journal of Psychiatry*, 157, 723-734.
- Roosendaal, J.J. (1997). Psychofarmacabeleid binnen de zorg voor verstandelijk gehandicapten. *Medisch Contact*, 52, 1290.
- Rots, N.Y., de Jong, J., Workel, J.O., e.a. (1996). Neonatal maternally deprived rats have as adults elevated basal pituitary-adrenal activity and enhanced susceptibility to apomorphine. *Journal of Neuroendocrinology*, 8, 501-506.
- Saint-Cyr, J.A., Taylor, A.E., & Nicholson, K. (1995). Behaviour and the basal ganglia. *Advances in Neurology*, 65, 1-28.
- Sandman, C.A. (1988). β -Endorphin dysregulation in autistic and self-injurious behaviour: A neurodevelopmental hypothesis. *Synapse*, 2, 193-199.
- Sandman, C.A., Barron, J.L., Chiczy-Demet, A., e.a. (1990). Plasma β -endorphin levels in patients with self-injurious behaviour and stereotypy. *American Journal on Mental Retardation*, 95, 84-92.
- Sandman, C.A., Hetrick, W., Taylor, D.V., e.a. (1997). Dissociation of POMC peptides after self-injury predicts responses to centrally acting opiate blockers. *American Journal on Mental Retardation*, 102, 182-199.
- Sandman, C.A., Thompson, T., Barrett, R.P., e.a. (1998). Opiate

- Blockers. In S. Reiss & M.G. Aman (red.), *The International Consensus Handbook* (pp. 291-302). The OSU Nisonger Center.
- Sapolsky, R.M. (1993). Potential behavioural modification of glucocorticoid damage to the hippocampus. *Behavioural Brain Research*, 57, 175-182.
- Schrojestein-Lantman-De Valk, H.M. van, Kessels, A.G., Haveman, M.J., e.a. (1995). Medicijngebruik door verstandelijk gehandicapten in instituten en gezinsvervangende tehuizen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 139, 1083-1088.
- Schrojestein-Lantman-De Valk, H.M. van (1998). Health problems in people with intellectual disability. Aspects of morbidity in residential settings and in primary health care. Proefschrift, Rijksuniversiteit Limburg, Maastricht.
- Shin-Shiah, I.S., Yatham, L.N., Lam, R.W., e.a. (1997). Effects of divalproex sodium on 5-HT_{1a} receptor function in healthy human males: Hypothermic, hormonal, and behavioural responses to ipsapirone. *Neuropsychopharmacology*, 17, 382-390.
- Sovner, R. (1989). The use of valproate in the treatment of mentally retarded persons with atypical bipolar disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 50-5, 40-43.
- Spigset, O., & Hedenmalm, K. (1995). Hyponatraemia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) induced by psychotropic drugs. *Drug Safety*, 12, 209-225.
- Spoont, M.R. (1992). Modulatory role of serotonin in neural information processing; implications for human psychopathology. *Psychological Bulletin*, 112, 330-350.
- Thakore, J.H., Barnes, C., Joyce, J., e.a. (1997). Effects of antidepressant treatment on corticotropin-induced cortisol responses in patients with melancholic depression. *Psychiatry Research*, 73, 27-32.
- Tjordman, S., Anderson, M.G., McBride, P.A., e.a. (1997). Plasma beta-endorphin, adrenocorticotropin hormone, and cortisol in autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 38, 705-715.
- Tuinier, S., & Verhoeven, W.M.A. (1995). Stress and stereotypy; reflections about its relationship and neurobiological substrate. In R.J. Fletcher, D. Menelis & L. Fusaro (red.), *Proceedings International Congress II NADD*, 57-61.
- Tuinier, S., Verhoeven, W.M.A., van den Berg, Y.W.M.M., e.a. (1995). Modulation of serotonin metabolism in self-injurious behaviour; an open study with the 5-HT₁ agonist eltopazine in mental retardation. *European Journal of Psychiatry*, 9, 226-237.
- Vanden Borre, R., Vermote, R., Buttiëns, M., e.a. (1993). Risperidone as add-on therapy in behavioural disturbances in mental retardation: A double blind placebo-controlled cross-over study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 87, 167-171.
- Verhoeven, W.M.A., & van Ree, J.M. (1979). Neuropeptiden en hun potentiële klinische betekenis. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 21, 560-582.
- Verhoeven, W.M.A., Tuinier, S., & Sijben, A.E.S. (1993). Biological and pharmacological aspects of self-injurious behaviour. In R.J. Fletcher & A. Dosen (red.), *Mental Health Aspects of Mental Retardation* (pp. 291-324). New York: Lexington Books, Free Press McMillan Inc.
- Verhoeven, W.M.A., & Tuinier, S. (1998a). Diagnostiek en medicamenteuze behandeling van zelfverwonding bij verstandelijk gehandicapten. In P.C.C. Duker & R. Didden (red.), *Behandelstrategieën bij zelfverwondingsgedrag* (pp. 81-100). Cure and Care Development.
- Verhoeven, W.M.A., & Tuinier, S. (1998b). The serotonin syndrome; four case reports and a concise review of the literature. *European Journal of Psychiatry*, 12, 12-18.
- Verhoeven, W.M.A., Curfs, L.M.G., & Tuinier, S. (1998). Prader-Willi syndrome and cycloid psychoses. *Journal of Intellectual Disability Research*, 42, 455-462.
- Verhoeven, W.M.A., & Tuinier, S. (1999a). The psychopharmacology of challenging behaviours in developmental disabilities. In N. Bouras (red.), *Psychiatric and behavioural disorders in mental retardation*. Cambridge University Press, in press.
- Verhoeven, W.M.A., & Tuinier, S. (1999b). Neurotransmitters, hormonen en depressies; theorieën over de pathogenese. In J.A. den Boer, J. Ormel, H.M. van Praag, e.a. (red.), *Handboek Stemningsstoornissen*. Utrecht: De Tijdstroom, in druk.
- Verhoeven, W.M.A., & Tuinier, S. (1999c). Serotonin_{1a} agonist buspirone in disruptive behaviour. *Acta Psychiatrica Belgica*, in press.
- Verhoeven, W.M.A., Tuinier, S., van den Berg, Y.W.M.M., e.a. (1999). Stress and self-injurious behaviour; hormonal and serotonergic parameters in mentally retarded subjects. *Pharmacopsychiatry*, 32, 13-25.
- Vrij, J. de (1995). 5-HT_{1a} receptor agonists: Recent developments and controversial issues. *Psychopharmacology*, 121, 1-26.
- Weizman, R., Gil-Ad, I., Dick, J., e.a. (1988). Low plasma immunoreactive β-endorphin levels in autism. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 27, 430-433.
- Willemsen-Swinkels, S.H.N., Buitelaar, J.K., Nijhof, G.J., e.a. (1995). Failure of naltrexone hydrochloride to reduce self-injurious and autistic behaviour in mentally retarded adults. *Archives of General Psychiatry*, 52, 766-773.

Willemsen-Swinkels, S.H.N., Buitelaar, J.K., Weijnen, F.G., e.a. (1996).

Plasma beta-endorphin concentrations in people with learning disability and self-injurious and/or autistic behaviour.

British Journal of Psychiatry, 168, 105-109.

Wolf, P. (1993). Use of antiepileptic drugs in epileptology with respect to psychiatry. *Neuropsychobiology*, 27, 127-131.

Zonneveld, P., & Dosen, A. (1998). Een overzicht van de diagnostiek en behandeling van tardieve akathisie; is de verstandelijk gehandicapte een 'geval apart'? *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 40, 344-355.

AUTEURS

W.M.A. VERHOEVEN is zenuwarts/A-opleider.

S. TUINIER is psychiater.

Beide auteurs zijn verbonden aan het Vincent van Gogh Instituut te Venray.

Correspondentieadres: Vincent van Gogh Instituut voor Psychiatrie, Stationsweg 46, 5803 AC Venray, telefoon: (0478) 527339, fax: (0478) 527110.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 7-1-1999.

S U M M A R Y Pharmacotherapy in people with learning disabilities; a dimensional approach – The prescription of psychotropics in mentally retarded subjects is complicated by both the complex neuropsychiatric diagnosis and the lack of systematic research with respect to efficacy, side effect profile and pharmacokinetic variables of current available compounds. In general, antipsychotics are widely prescribed for challenging behaviours. Preferably, a functional psychopharmacological strategy should be followed aimed at the induction of changes in symptomatology without influencing adaptive, social or cognitive functioning. In this respect, experiences are available with serotonin modulating compounds, opiate antagonists and mood stabilizing agents. Concerning pathogenetic principles, functional disturbances in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, seem to be of crucial importance that may account for the increased risk in mentally retarded subjects for the development of behavioural and psychiatric disorders within the affective, impulsive and anxiety spectrum.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 41 (1999) 4, 219-231]

KEYWORDS endorphins, functional psychopharmacology, mental retardation, serotonin, side-effects