

PWS
Forskning og Behandling
Nyt og hvad ved vi dag

Susanne Blichfeldt
Brogården 2016

Hvilke emner om PWS

- **Genetik:** Kromosomer, gener.
- Hvilke gen-signaler mangler ?
- hvilke symptomer ser vi, fra hvilke gener.
- **Kroppen og PWS:** Hvordan fungerer den ?
- hvad er anderledes, de særlige sygdomme ?
- hvad kan forebygges og behandles
- **Psykologi:** Hvad forstår den, der har PWS
- **Psykiatri :** Symptomer og behandlingsmuligheder

KROMOSOMER OG GENER

- Mennesker har 46 kromosomer
- Ligger i cellernes kerner som par
- På kromosomerne sidder generne
- Generne er ” programmer”, kaldes arveanlæg
- Generne styrer helt overordnet vores krop
- Aktive gener sender signaler, når de skal.
- Mangler et gen eller er inaktivt, kan sygdom opstå , eller der ses unormale træk..

Gen produkt

- Gener : sender signaler :
- *til dannelse af stof i krops celler.
- Alle gener findes i alle celle-kerner i alle organer
- * I hvert organ er kun visse gener aktive
- Hjerne – lever – hjerte osv. : forskellig aktivitet
- Forskellige hvert sted. Til hver sin tid. epigenetik
- Mutationer er ændring af gener, (ikke alle ens)

Kromosomer og Gener og PWS

1. Deletion: mangler et bestemt stykke på kromosom 15. Større eller mindre. Gener fra faderen, gener der skulle være aktive.
2. UPD: Uni parenteral disomi. Har 2 raske nr. 15, begge fra moder, de gener, der mangler ved deletion, er der, men er ikke aktive,-
- 3 Imprinting: Har to normale kromosom 15,
- gener , der skulle være aktive, er lukkede

Gen forskning i dag.

- Det område på nr. 15, der mangler eller er inaktivt ved PWS indeholder mange gener.
- Hvilke er vigtige ? I hvilke organer ?
- Hvornår er de aktive ? Hvilken alder ?
- Hvad betyder de manglende signaler ?
- Gives det plads til andre (forkerte) signaler
- Kan de lukkede gener "vækkes ?"
- Hvorfor opstår PWS ? Hvad sker *før fødslen.*?

Aktuel genforskning. celler og mus

- 1.Hvilket ”stof” (protein)producerer det enkelte gen som mangler ved PWS.
- Hvilken byggesten i cellen kommer til at mangle . og i hvilke celler i kroppen.
- 2. Mus, der mangler et af de mange gener.
- (et gen ad gangen) Hvordan er de ? adfærd ?
- Er der særlige mus,der ligner PWS ?

Hvad kan man bruge den viden til

1. Ved man hvilket gen produkt, der mangler kan man måske tilføre det ?
2. Tilføre eller vække gener der er inaktive ?, så kroppen kan producere det, den mangler.
3. Vi skal vide i hvilke celler *produktet* mangler
4. Når vi kender symptomer fra hver gen , kan man fokusere på et ad gangen ?

Hvilke gener er i fokus på nr. 15

- Disse gener kendes, man ved hvor de er på kromosom 15, vi kendes ikke deres "produkt" i cellen, men vi kan lave mus der har disse gener inaktiviteret
- MAGEL 2
- SNORD
- NECDIN

MAGEL 2 (M2)

- Magel 2 genet
- er specielt aktiv i de områder i hjernen der kontrollerer appetit
- Hvad der specielt sker i cellerne (kemisk) skal nu udforskes.
- Er der et gen produkt ,vi kunne give ?

Mus der mangler Magel 2 :

- Madsøgende adfærd.
- Søger specielt mange kalorier, mere end smag
- Mangler stoffer i hjernen, der nedsætter appetit
- Betydning for Dopamin ("belønnings signal")
- Social adfærdsforstyrrelse. Søvn forstyrrelse
- Unge mus: Givet oxytocin: sutter, bedre adfærd
- Voksne: øget fedt, små muskler, spinkle knogler

Mennesker der kun mangler M2:

- Nyfødt : slap, evt. fejl stilling i led
- Småbørn: små
- Større børn og voksne:
- retarderede, autistiske træk, adfærdsforstyrrelse
- Kønshormon mangel
- Mad- adfærd ? kost?
- Syndrom eget navn: Schaaf-Yang

SNORD

- Mangel:
- Spinkle korte knogler
- Vækstretardering

- Påvirker føde indtag via serotonin receptorer
- Påvirker hormon dannelse

NECDIN

- Vigtig for regulering af fødeindtag
- Sult-mæthed
- Sutte evne
- Betydning for søvn regulering

Konklusion om PWS genetik

- Vi kan producere mus der ligner PWS i opførsel
- * vi kan se mange træk vi kender.
- Det, vi ser særligt ved om PWS, skyldes gen fejlen
- * Skyldes ikke:
 - opdragelse, overvægt, sygdom i graviditeten
 - og så er der jo også normale aktive gener,
- Der gør os alle forskellige, man er ikke kun PWS !

- Vores opgave er, at hjælpe de, der har PWS

KROPPEN og PWS

- Særlige symptomer og træk vi må kende
- Vide hvornår vi skal reagere
- Meget kan behandles
- Meget kan forebygges

- Forældre er eksperterne
- Lærere og pædagoger må lære PWS at kende.

KROPPEN

- Nervesystemet: syn, høre, hjerne, det autonome
- Hormoner: vækst og kønshormoner, stofskifte
- Mund, spise : tygge og synke
- Hjerte og lunger
- Mave og tarm
- Urinveje
- Knogler og led
- Motorik

Hjernens signal stoffer

- GABA: vigtigt signalstof. Impuls hæmmer
- er lavt i hjernen hos mange med PWS
- specielt ved adfærdsproblemer som :
- Udbrud af vrede
- Pillen i hud
- Depression
- Social kontakt
- Tendens til at ” gå ind i sig selv”

Hjernescanning

- En undersøgelse af 20 voksne 19-28 år:
- De med vanskeligst adfærdsproblemer:
- Centrale hjerne områder var mindre end normalt.
Adfærden : afspejler hjernens udvikling

- Blodgennemstrømning øget, spec lillehjerne
- Har relation til appetit, og betydning for :
angst, sansning , udføre handlinger.

Autonome nervesystem

- Det vi ikke har kontrol over:
- Tarmfunktion
- Urinveje
- Stress niveau
- Sved, blod-gennem-strømning i hud og organer
- Blodtryk
- Søvn .
- TEMPERATUR kontrol. feber- ikke feber)
- Er anderledes: ved PWS.
- Vagus nerve ? Obs forsøg med n. vagus stimulation

Søvn og apnø

- Søvn apnø
- Obstruktiv apnø:
 - Store mandler eller polypper
 - Tilbagefald af tunge i nogle tilfælde(Kina)
- Central apnø
- Hjernens regulering af vejrtrækning er forstyrret: ofte ved PWS. Behandling: CPAP

Appetit Flere stoffer i fokus.

- Ghrelin: forskellige kemiske former: uklart....
- noget hæmmer, noget stimulerer appetit.
- nyt: den form der hæmmer er høj hos spæde,
- lav hos større børn og voksne, stiger for sent
- Leptin: ikke påvirket ved PWS
- Oxytocin : spiller også en rolle for appetit
- Orexin: mad søgende adfærd , appetit og søvnj
- Unormal blod cirkulation i flere hjerne centre efter måltid modsat ved almindelig overvægt

Hormoner

- Væksthormon:
- Mange positive aspekter ved behandling
- Vigtigt for vækst (børn)
- muskler, knogler
- Både børn og voksne (kun børn vokser)
- Mange voksne vil fortsat have behov, ikke alle

- Voksne skal/ kan testes

Hormoner

- Nogle mangler også Thyreodea hormon
- Binyre bark hormon: Vigtigt v kritisk sygdom:
- mangel som årsag ved pludselige døsfald. ?
- Oftest normalt, få har sen respons ved test.
- Skejby Hospital har undersøgt
- Skal gives ved kritisk sygdom
-

Exenatid : mod appetit v PWS ?

- Stof der hjælper ved type 2 diabetes
- Giver normalt hos andre nedsat appetit
- PWS:
- Forsøg m en gruppe overvægtige:
- Nedsatte blodsukker
- Bedret adfærd og appetit
- Vægt uændret

Spisning og synkefunktion

- Mange sluger maden, tygger ikke. Propper sig
- Risiko for kvælning-
- Betyder: Må ikke spise alene.
- Særligt :rå grøntsager, kødstykker kan blokere

- Synkefunktion: (ved videofluoroscopi)
- Forstyrret bevægelser i synke muskler
- Kan give fejlsynkning,
- Reflux: hyppig ved PWS: giver syre skade på tænder

Tænder

- Der ses ændret emalje struktur
- Tandskade skyldes dog først om fremmest
- Miljø i munden:
- Manglende tandbørstning
- Begrænset spyt
- Reflux
- Syreholdig mad og drikke

- Måske hjælper tygge gummi

Mad og spisning

- Den der har PWS foretrækker sød og kalorierig mad. (hvis man får lov at vælge):
- Det er ikke sult, men manglende mæthed.
- En drift for at spise
- Kan ikke stoppe og kan lide mad, med kalorier
- En drift som om de sulter: samler kalorier.

- Som en bjørn på vej i hi ?

Kalorie behov

- I forhold til jævnaldrende
- 50-70 %
- Lavest i pubertet i forhold til andre (normalt højt)
- Mange familier klarer det fint at regulere

- Væksthormon gør at kaloriebehov er lidt større ,
børn kan spise lidt mere: ca ½ skive brød

- Voksne behandlet med VH:
2 kg mere muskel, 2 kg mindre fedt

Kost og vitaminer

- Mangel på vitaminer og vigtige næringsstoffer ses ofte, selvom der gives god kost:
- D vitamin kontrolleres ved blodprøve.
- Husk D vitamin
- D vitamin kan overdoseres. sjældent
- Multivitamin med 10 mikrogram ofte nok.
- Fedt og protein stoffer: gives der nok ?
- Pas på med mange forskellige kosttilskud

Kost

- Følg Diætistens råd
- Læs vare deklARATION.
- Overraskelser stresser
- Hukommelse for måltider er stor
- Usikkerhed er det værste
- Server mad på samme måde hjemme,
- Kan være på en anden måde fx hos far osv.
- Festlige lejligheder må være kontrollerede.
- Der er altid én ,der har ansvaret ved besøg .

Kost forberedelse

- Besøg hos venner: Hvorfor er det svært
- Hvem er det man gerne vil hjælpe/please ?
- Barnet med PWS må ikke "bare lige få"
- Barnet er bedst hjulpet , hvis der ikke afviges
- Dvs , når de ser en frugtskål, ved de det ikke er noget til dem
- Ikke "måske og så kun denne gang"
- Det kan de ikke bruge, giver forvirring.

Mave og Tarm...ikke nyt. men

- Reflux er hyppigt: syre i spiserør og mund.
- Overfyldt mavesæk: er en risiko for død
- Tarmpassage tid er ofte nedsat
- Forstoppelse er meget almindeligt , især voksne, ofte overset, ikke behandlet
- Alle indlagte i DK med ” maveproblemer” var massivt forstoppede.
- Faste toilettider og afføringskema anbefales

Galdesten

- Hyppigt
- Især:
- familiær disposition
- overvægt

URINVEJE

- De fleste børn bliver renlige også om natten
- Mange tømmer blæren sjældent
- Mange tømmer ikke blæren helt

- Urinvejsbetændelse: kan være uerkendt:
- Får ikke feber , har ikke ondt
- Risiko større hos kvinder med forstoppelse

Motorik og muskler

- PWS: motorik generelt svagere end normalt.
- De med dårligst motorik er de overvægtige, og har dårligere motorik end andre overvægtige
- Fysisk aktivitet bedrer knogler og muskler
- Fysisk aktivitet bedrer motorik
- Fysisk aktivitet er vigtigt for immun forsvar
- Fysisk aktivitet forebygger overvægt og fedme
- Svær overvægt: hyppigste dødsårsag v PWS

Styrke motorik

- Gå tur hver dag, helst 2x ½ time
 - Lille motorik program for mave og ryg dagligt
 - Balance øvelser: forebygge fald
-
- Lav det samme hver dag, og lav det sammen
 - Mange kan ikke selv: svag krops fornemmelse

Psykologi og forståelse

- Mange har svært ved at tolke ansigts udtryk
- Forstår glad , ofte ikke vrede og overrasket
- Mange undgår øjenkontakt, ser på munden

- Stemme forståelse: forstår ikke nuancer .
- Forstår ”grimme ord”
- Svært ved at følge sekvens i historie/opgaver

- Alt dette gør social kontakt vanskelig

Udføre opgaver

- Længe om det:
- Hvis de ser mad, billeder af mad, arbejder de endnu langsommere, eller slet ikke
- Giv tid til at svare ved spørgsmål.
- Mange skal have mere tid til at svare ,end vi ofte giver

Forandringer og adfærd

- Vredesudbrud: hyppigt ved ændringer
- Ses også ved autisme, mere ved PWS

- Projekt: (England)
- Kortlægge hvad præcis ,der giver vreden
- og:
- Prøve at hjælpe de, der har PWS til at klare forandring

Medicin og Psykiatri

- Både ved PWS og andre sygdomme mangler systematisk undersøgelse af medicin for adfærd og psyke:
- Vi ved
- Risperidon (Risperdal) kan hjælpe mange
- Det er både angst dæmpende og mod psykose
- Giver ikke øget appetit.(hvis kost reguleres)
- Melatonin hjælper nogen til bedre søvn

Risiko for at få barn med PWS

- Ikke risiko for PWS ved kunstig befrugtning
- Risiko for UPD stiger med moderens alder
- Risikotal kendes ikke (risiko for PWS, ved moderens alder)
- Må ses som ”naturens tilfældighed”

Dødsårsager

- Dødsfald på otte år i Frankrig: (50 millioner)
- 85 tilfælde (så skulle vi have 8 i DK ?)
- 41 p gr af vejrtræknings problem (lunger).
- 10: hjerte kredsløb
- 8: andre infektioner (mave og andet)
- 15 pludselig / uventet
- 1 kvalt i mad
- Vægt og alder uoplyst, derfor svært at sammenligne fra land til land

PWS Klinikker og Rehabilitering

- Det betaler sig: undersøgelser i flere lande
- giver bedre sundhed med faste kontakter.
- Video konsultationer ved stor afstand
- Planer for care : (omsorg): Betaler sig
- I DK : Læger : Centre RH og Skejby ...
- Kommune:
- Årlige handleplans møder med kommunen-
- Både børn og voksne: evt på bosted. årligt