

PWS

Forskning og Behandling
og hvad er godt at vide.

Susanne Blichfeldt
Brogården 2018

Hvilke emner om PWS

- **Genetik:** Kromosomer, gener.
- Hvilke gen-signaler mangler ?
- og hvad ser vi ?.
- **Kroppen og PWS:** Hvordan fungerer den ?
- hvad er anderledes, sygdomme ?
- hvad kan forebygges og behandles ?
- **Psykologi:** Hvad forstår vi og 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
- Deletioner er manglende gener på et kromosom

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 inaktive.

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

- 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.
- Mus, der mangler bare et af de mange gener:
- 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 stoffet ?
2. Tilføre eller vække gener der er inaktive ?,så kroppen kan producere det, den mangler.
3. Kaldes genterapi. Der er vi ikke nu med PWS !
4. Vi skal vide i hvilke celler *produktet* mangler
5. Når vi kender produkt fra hvert gen , kan man fokusere på mulig behandling

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 inaktiveret: især ser man på:
 - MAGEL 2
 - SNORD
 - NECDIN

MAGEL 2 (M2)

- Magel 2 genet
- er specielt aktiv i de områder i hjernen der kontrollerer appetit
- Hvad der sker i cellerne udforskes.
- **NYT**
- **Magel 2 genet vigtig for dannelse af oxytocin**
- Oxytocin :
- vigtig for amning, tilknytning og empati

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:
- forsinket udvikling, autistiske træk, adfærdsforstyrrelse
- Kønshormon mangel
- Madsøgende adfærd . Overvægt hos mange
- Syndrom eget navn: *Schaaf-Yang Syndrom*

SNORD gener

- DER er flere SNORD gener:
- Mangel: Spinkle korte knogler
- Vækstretardering

- Påvirker føde indtag
- **Påvirker hormon dannelse**
- overordnet ansvarlig for alle hormoner ?

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 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

Hvordan diagnosticerer vi

- Blodprøve: DNA undersøgelse:
- Er generne i PWS området på nr 15 inaktive:
- Hvis ja: så er PWS muligt
- Så undersøges: Deletion eller UPD eller IM:
- Deletion på nr 15 fra fader: PWS med deletion
- Ingen deletion: UPD eller IM ?
- forældre prøver viser om det er PWS p gr af UPD eller IM

Hvad skal vi bruge det til

- Vide om der er gentagelses risiko for forældre
- og søskende.
- Fremtiden for barnet :
- Der kan være små forskelle i sygdomsudvikling
- Deletion eller UPD eller IM
- Og håbet er i fremtid at vide hvilke gener, der er inaktive og så mulig
- Genterapi: vække sovende gener ?

KROPPEN

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

Nervesystemet: Hjernens signal stoffer

- Er ændret ved PWS,
- Kan forklare 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:
- Adfærdsproblemer ved PWS:
- Centrale hjerne områder var mindre end normalt.

- Blodgennemstrømning ændret i visse centre:
- fx hvis man ser mad,.... ved angst,sansning
- og udføre forskellige handlinger ved test.

Autonome nervesystem

Hypothalamus er involveret

- Det vi ikke selv har kontrol over:
- Tarmfunktion. *Langsom passage ved PWS*
- Urinveje. *Mærker ikke vandladningstrang ?*
- Stress niveau..... *Højt ved PWS*
- Sved, blod-gennem-strømning i hud og organer
- Blodtryk
- Søvn .
- Temperatur kontrol: feber- ikke feber v sygdom
- Vagus nerve ? aktuel forsøg med stimulation

Søvn og apnø

- Obstruktiv apnø: (det hyppigste !)
- Store mandler eller polypper
- Tilbagefald af tunge under søvn ?

- Central apnø
- Hjernens regulering af vejrtrækning er forstyrret:
- Behandling: CPAP

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

Kønshormoner- pubertet

- Pubertet starter ved hormondannelse
- Dreng : testosteron
- Piger: Østrogen
- De fleste med PWS har brug for behandling,
- Vurderes ved blodprøve. Starte 13-15 års alder
- Vigtigt for muskler, knogler, blod procent, hud
- Mangel: Tidlig aldring
- Knogleskørhed, svage muskler, lav blodprocent

Andre hormoner

- Nogle mangler også Thyreodea hormon
- Binyre bark hormon: Vigtigt v kritisk sygdom:
- mangel som årsag ved pludselige dødsfald. ?
- Normalt ved test. normale binyre ved test.
- Skal (nok) gives ved kritisk sygdom

Sukkersyge-Diabetes

- Oftest ved svær overvægt
- Behandling: vægttab og diæt
- Evt medicin

Appetit Flere stoffer i fokus.

- Ghrelin:
- noget hæmmer, noget stimulerer appetit.
- den form, der hæmmer er høj hos spæde,
- lav hos større børn og voksne, stiger for sent
- Leptin: ikke påvirket ved PWS
- Oxytocin : spiller en rolle for både appetit og følelser
- Orexin: mad søgende adfærd , appetit og søvn
- Hjerne scanning:
- Unormal blod cirkulation, i flere centre ,efter måltid
modsat raske med overvægt

Appetit,sult, ikke mæt: ??

- Spiseproblem, mad fixering ,sult ?
- Vi ved ikke præcis hvad det er.
- Interesse for mad kommer tidligt ,fra 1 år
- Før man tror. 1 årige ser efter mad tidligt.
- Hvad kan vi gøre:
- Fjerne fokus fra mad. Ud af køkken..
- Spise til måltider.
- Kun øse op hvad der skal spises

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
- Maden sidder i spiserør eftermåltid, kan gylpes op !

Tænder

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

- Måske hjælper tygge gummi, giver spyt og synker

Mave og Tarm...ikke nyt. men

- 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 afføringssekema anbefales

Mad og spisning

- Den der har PWS foretrækker sød og kalorierig mad. (hvis man får lov at vælge):
- En drift for at spise, kan lide mad, med kalorier
- ikke sult, men manglende mæthed under måltid
- Kan ikke stoppe , mangler signaler til hjernen
- En drift som om de sulter: samler kalorier.
- Som en bjørn på vej i hi ?

Kalorie behov

- I forhold til jævnaldrende
- 50-70 %
- i pubertet største forskel til jævnaldrende
- 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 måske 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. Hold planen !!!
- 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.

Vægt svingninger

- Kan man tage 50 kg på, på et år og veje det samme årligt hos lægen
- Ja og det sker for PWS voksne !
- Ses ved f. eks ved forældre besøg fra bosted hver 4. uge + ferier:
- mange tager 2-4 kg på pr besøg
- Tabes igen i bostedet, og så på igen.....osv

Hvad skyldes det

- Spiser for meget
- Bevæger sig for lidt
- Hvorfor:
- Forældre vil forkæle, familiebesøg med "ekstra"
- Forældre synes højere vægt er OK, "de sidste år"
- Forældre magter ikke kontrol
- Forældre er ældre, svage, og den voksne med PWS skal selv lave mad til familien

Galdesten

- Hyppigt
- Især:
- familiær disposition
- overvægt

URINVEJE

- De fleste børn bliver renlige også om natten
- Mange tømmer blæren sjældent
- Mange tømmer ikke blæren helt, voksne især?
- *Vandladningsskema kan være hjælp*
- Urinvejsbetændelse: kan være u-erkendt:
- 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, muskler, hud
- Fysisk aktivitet bedrer motorik, afføring
- 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
- Motion forebygger ødem (vand i benene)

- 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 evt. 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

Tage en beslutning for sig selv

- Det er svært fordi:
 - *Forstår ikke info om, hvad der skal besluttes
 - *Kan ikke huske detaljer i info om sagen
- Kan ikke bearbejde/bruge informationerne.
- Kan ikke bruge eller vægte informationerne
- Kan måske ikke redegøre for sit eget valg, kan ikke begrunde

Selvindsigt og empati

- Kan have idé om at ville bo alene og selv klare alt også mad
- Ofte ved PWS: Kan ikke forstå baggrund for sociale spilleregler, forstår ikke alle andres følelser, reagerer evt. ikke hensigtsmæssigt i sociale sammenhænge
- Problemer med hukommelse/ forståelse, husker brudstykker og ser ikke sammenhænge

Forandringer og adfærd

- Vredesudbrud: hyppigt ved ændringer
- Ses også ved autisme, mere ved PWS
- Forskning:
- De hjerneafsnit , andre bruger ved forandringer, reagerer anderledes ved PWS, og derfor kommer vredesudbrud, og gentagne spørgsmål
- Og ved PWS kan man ikke altid styre sine følelser som andre. (dobbelt problem)

Autisme og PWS

- Ca 25 % , ikke alle ! (vigtigt: ikke alle!)
- hyppigere ved UPD end ved deletion
- Ikke relateret til intelligens
- Specielt er social kontakt og kommunikation svært især UPD, mere tydeligt efter pubertet
- Mange har det godt i skoler for autisme, og i miljø der er meget struktureret, selvom de ikke selv har autisme, men "blot" PWS.

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

PWS og aldring

- Ikke disponeret for demens
- Kan ældes hurtigere, fysisk
- Hormon mangel der ikke er behandlet ?
- Tænk på ældres behov:
- Kan ikke det sammen som før, færre kræfter
- Andre behov for støtte, men må ikke opgives !
- Hvad magter ældre forældre ?
- Hvem tager over ?

Helbredsundersøgelse

- 1 x årligt egen læge. Vigtigt med kontakt
- 1-3 x årligt ved centre (voksne sjældnere)
- Screenings undersøgelser: deltage som andre
- F.eks: Bryst, livmoder og tarmkræft screening
- Vaccinationer: alle anbefalede, også HPV
- Influenza: individuel vurdering: *høj BMI ?*: ja

Når barnet flytter hjemmefra

- Forbered alle grundigt, også personalet !!
- Hav en livsdagbog med
- Og printede billeder
- Begynd allerede nu at samle det som skal med

- Hvem kan kontaktes:
- hvis forældre er syge, eller på rejse

PWS og sorg

- Sorg reaktion kan komme sent.
- Når bofæller dør, når forældre dør.
- Vigtigt at være med ” hele vejen”
- Sen reaktioner: kan komme efter 1-2 år
- Kan gå ”helt i stå”, laver intet, sover.....
- Ligge flere uger, pludselig stå op og
- ”gå videre”
- Der skal være støtte, respekt, nærhed

Belastning hjemme og bosted

- USA
- Belastning for forældre og pædagoger er størst i ungdoms år tidlig voksen alder
- Mindre hos de små og efter 30 års alder
- Påvirker søvn, arbejde, samliv, selvværd
- Er ungdomsår fyldt med for mange skift forventninger og usikkerhed, for lidt struktur ?

Risiko for at få barn med PWS

- Ikke risiko for PWS ved kunstig befrugtning
- Risiko for UPD stiger med moderens alder
- Hvorfor PWS:
- Svært men vi må se det som
- ”naturens tilfældighed”

Ny Forskning: England

- PWS over 12 år: en gruppe følges for at vurdere risiko for psykisk sygdom
- Små børns adfærd:
- hvornår interesse for mad ? Fra 1 års alder
- N. Vagus: stimulation for at hjælpe adfærd

PWS Klinikker og Rehabilitering

- Vigtigt: er vist 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