

Prader-Willi syndrom

Hva er Prader-Willi syndrom, og hvilke utfordringer er typiske for syndromet?

5.årsoppgave i Stadium IV

Profesjonsstudiet i medisin ved universitetet i Tromsø

Pia Sæther, MK 06

E-post: piasaether@hotmail.com

Veiledere:

Arild Leknessund, Overlege ved Barneavdelingen, UNN

Kaja Giltvedt, fysioterapeut ved Frambu, Senter for sjeldne funksjonshemninger

Marianne Lindmark, klinisk ernæringsfysiolog ved Frambu, Senter for sjeldne funksjonshemninger

Gro Trae, klinisk ernæringsfysiolog ved Frambu, Senter for sjeldne funksjonshemninger

Tromsø, september 2011

Sammendrag.....	4
I - En oversikt over Prader-Willi syndrom	
1. Innledning.....	5
2. Kliniske aspekter.....	5
2.1. Hypotoni og abnormal neurologisk funksjon.....	5
2.2. Hyperfagi og fedme.....	5
2.3. Sondemating.....	6
2.4. Hypogonadisme og kryptorkisme.....	6
2.5. Forsinket motorisk, kognitiv og språklig utvikling.....	6
2.6. Lengdevekst.....	7
2.7. Adferd og psykiske lidelser.....	7
2.8. Søvnforstyrrelser.....	8
2.9. Syn.....	8
2.10. Tenner og munnhule.....	8
2.11. Skjelettlidelser.....	9
2.11.1. Scoliose.....	9
2.11.2. Osteoporose.....	9
2.12. Dødelighet.....	9
2.13. Oversikt over kliniske trekk ved ulike aldersgrupper.....	10
2.14. Endokrine forstyrrelser.....	10
2.14.1. Veksthormon og IGF-1.....	11
2.14.2. Kjønnshormoner.....	11
2.14.3. ACTH.....	11
3. Molekylære og genetiske aspekter.....	12
3.1. Prader-Willi syndrom.....	12
3.2. Angelmans syndrom.....	13
3.3. Molekylærgenetisk patogenese.....	13
3.4. Korrelasjon mellom genotype og fenotype.....	14
3.5. Genetisk veiledning.....	15
4. Diagnostikk.....	16
4.1. Kliniske diagnostiske kriterier.....	16
4.2. Kliniske indikasjoner for DNA-testing.....	17
4.3. Genetiske testmetoder.....	17
4.4. Prenatal diagnostikk.....	18
4.5. Differensialdiagnoser.....	19
5. Behandling og oppfølging.....	19
5.1. Diett.....	19
5.2. Fysisk aktivitet.....	19
5.3. Veksthormon.....	20
5.3.1. Veksthormonbehandling av spedbarn og småbarn.....	20
5.3.2. Langtidsbehandling av barn.....	21
5.3.3. Veksthormon og voksne med PWS.....	22
5.3.4. Hvem skal ha veksthormon, og når?.....	22
5.4. Kjønnshormoner.....	22
5.5. Behandling av andre lidelser:.....	23
5.5.1. Kryptorkisme.....	23
5.5.2. Psykoser.....	23
5.5.3. Skjelettlidelser.....	23
5.6. Barnehage / skole.....	24
5.7. Særlige behov i voksenlivet.....	24

5.7.1. Egen bolig og bistand i hverdagen.....	24
5.7.2. Arbeid / dagtilbud.....	25
II - Spesifikke utfordringer ved Prader-Willi syndrom	
1. Ernæring.....	26
1.1. Energibehov.....	26
1.2. Et eksempel på sammensetning av den daglige dietten.....	26
1.3. Hyperfagi og søk etter mat.....	27
1.4. Ghrelin.....	28
1.5. Adferd ved matinntak.....	29
1.6. Strategier for å overholde dietten.....	29
1.7. Effekt på familien.....	30
1.8. Mulige årsaker til hyperfagi.....	30
2. Fysisk aktivitet.....	30
2.1. Kroppssammensetning og energiforbruk.....	30
2.2. Nevromuskulær funksjon og muskelstyrke.....	31
2.3. Bevegelsesmønster og spontan aktivitet.....	32
2.4. Balanse.....	32
2.5. Treningsprogram.....	33
2.6. Veksthormon og fysisk aktivitet.....	35
3. Adferd og psykiske lidelser	
3.1. Raseriutbrudd.....	35
3.2. Ritualer og repeterende adferd.....	35
3.3. Affektive lidelser inkludert affektive psykoser.....	36
3.4. Skin picking (hudplukking).....	36
3.5. Håndtering av adferdsvansker.....	37
4. Livskvalitet.....	37
III – Diskusjon og konklusjon.....	
	38
Kilder.....	43

Tabeller og figurer:

Tabell 1: De ulike ernæringsfaser ved PWS.....	6
Tabell 2: Typiske kliniske trekk ved ulike aldersgrupper hos personer med PWS.....	10
Figur 1: De ulike molekylære mekanismene og deres prosentfordeling.....	14
Tabell 3: Genetiske mekanismer.....	15
Tabell 4: Kliniske diagnostiske kriterier.....	16
Tabell 5: Kliniske indikasjoner for DNA-testing.....	17
Figur 2: Oversikt over strategien ved testing.....	18
Tabell 6: Treningsplan for ungdom / voksne med PWS.....	34

Sammendrag:

Bakgrunn

Prader-Willi syndrom skyldes en defekt på kromosom 15, og kommer klinisk til uttrykk gjennom blant annet hypotoni, spise-, puste- og trivselsproblemer, typiske ansiktstrekk, forsinket motorisk og mental utvikling, hormonforstyrrelser og utvikling av hyperfagi.

Formålet med oppgaven er å øke kunnskapsnivået om Prader-Willi syndrom, særlig rettet mot typiske utfordringer for personer med syndromet og deres omsorgspersoner.

Materiale og metode

Oppgaven er gjennomført som en litteraturstudie med søk etter tilgjengelig litteratur om Prader-Willi syndrom i PubMed. Det er i tillegg benyttet litteratur fra nettsidene til Frambu, senter for sjeldne syndromer, og TAKO-senteret.

Resultater og fortolkning

Prader-Willi syndrom er en sammensatt lidelse, som utvikles gjennom flere kliniske faser ved økende alder. De typiske utfordringene ved syndromet er knyttet til ernæring, fra manglende næringsinntak til utvikling av hyperfagi og mulighet for overvekt, vedvarende hypotoni og redusert mengde muskelvev. Et annet trekk er adferd preget av rigiditet, repetisjon, raserianfall og stort behov for forutsigbarhet. Å oppmuntre til gjennomføring og opprettholdelse av en streng diett og daglig trening, samtidig som man på håndterer den typiske adferden, vil være utfordrende både for personer med PWS og deres omsorgspersoner. Personer med PWS har i tillegg en betydelig økt risiko for blant annet utvikling av fedmerelaterte lidelser og økt dødelighet, psykiske lidelser, ortopediske lidelser, søvnvansker og ulike hormonforstyrrelser.

De siste årene har det skjedd en forbedring av livene til personer med PWS gjennom tidlig diagnostisering, oppstart med diett, trening og veksthormonbehandling. Kanskje kan videre forskning gi et presist svar på hvilke genfeil som forårsaker de ulike fenotypene ved PWS, og videre bidra til at man bedre kan håndtere de kliniske utfordringene som oppstår. Dersom man i tillegg kan finne den nøyaktige årsaken til utvikling av hyperfagien, gir det håp om framstilling av farmakologiske midler som kan dempe denne. Dette kan forbedre livskvaliteten, samt redusere den fedmerelaterte økte risikoen for død ved PWS.

Del I – En oversikt over Prader-Willi syndrom

1. Innledning

Prader-Willi syndrom (PWS) ble opprinnelig beskrevet av Prader, Willi og Labhart i 1956 (1). Syndromet er en kompleks lidelse som kommer til uttrykk gjennom flere ulike kliniske aspekter som krever livslang bistand og samarbeid med ulike helse-og omsorgstjenester. Tidligere studier anslår insidensen til å være 1:25 000 – 1:30 000 (2). Tallet er trolig nærmere 1:15 000 da man antar at endel eldre med PWS ikke er diagnostisert.

2. Kliniske aspekter

2.1 Hypotoni og abnormal neurologisk funksjon

Den manglende ekspresjonen av gener ved PWS som trolig koder for protein(er) med betydning for utvikling av hjernen, gir en dysfunksjon i hjernen, og da særlig med påvirkning av hypothalamus (3). Hypotonien viser seg først gjennom reduserte fosterbevegelser, avvikende fosterleie ved fødsel, og behov for økt assistanse og keisersnitt. I spedbarnstiden finnes ofte redusert mengde spontan bevegelse, letargi, redusert våkenhet, svak eller manglende gråt, og svake reflekser, inkludert en svak sugerefleks. Mild til moderat hypotoni vedvarer gjennom hele livet (4).

2.2 Hyperfagi og fedme

Tidligere beskrev man to ulike faser ved PWS:

- Lavt matinntak og ”failure to thrive”
- Hyperfagi som gir overvekt.

Senere studier viser en mer kompleks progresjon av fasene som kjennetegner syndromet. Utviklingen deles derfor inn i fire hovedfaser, noen med subfaser. Ikke alle personer med PWS gjennomgår alle fasene, og bruk av veksthormoner kan påvirke utviklingen (5). De ulike ernæringsfasene er gjengitt i tabell 1.

Tabell 1

De ulike ernæringsfaser ved PWS (5)	
Fase 1 – spedbarn	Fase 2 – som regel rundt 18-36 måneders alder
Hypotont spedbarn, ingen overvekt 1a. Vansker ved mating. Kan innebære failure to thrive, men ikke nødvendigvis. 1b. Spedbarnet har stabil tilvekst, finner sin vekstkurve	Start for vektøkning 2a. Vekten krysser en, to eller flere vektpercentiler, uten økt kaloriinntak eller interesse for mat. 2b. Økt daglig kaloriinntak, økt interesse for mat, men uten ubegrenset appetitt. Overvekt eller fedme oppstår.
Fase 3 – oppstår fra 3 – 15 års alder	Fase 4 – som regel etter 30-års alder
Søker etter mat. Markert redusert metthetsfølelse. Ønsker betydelig større matinntak, og blir raskt sulten etter måltid. Forsinket ventrikkeltømming.	Individet kan fortsatt ha økt appetitt, men har ikke så aggressiv søken etter mat som tidligere. Kun enkelte oppnår denne fasen.

2.3 Sondemating

Tidligere ble omtrent alle spedbarn med PWS sondematet mer enn to måneder. Dette skyldes hypotoni og redusert sugerefleks som gir utvikling av ”failure to thrive”. I dag forsøker man å oppnå et tilstrekkelig mat- og væskeinntak per os gjennom intensiv pleie, men de fleste barna med PWS må fortsatt sondemates. Årsaken til at man er tilbakeholden med sondemating er knyttet til bekymringer for langtidseffektene på metabolisme og hjerte/kar ved overdreven sondemating av spedbarn med ”failure to thrive”. Ved tidlig oppnåelse av en høy relativ vekt, kan det oppstå overvekt allerede tidlige i barnealder, samt føre til økt risiko for utvikling av metabolsk syndrom hos voksne med PWS (5) (6).

2.4 Hypogonadisme og kryptorkisme

De fleste personer med PWS av begge kjønn har genital hypoplasi og en forsinket, ufullstendig eller manglende pubertetsutvikling. Så og si alle forblir infertile. Hos rundt 80% av mennene foreligger kryptorkisme, det vil si fravær av en eller begge testikler i pungen. I de fleste av tilfellene av hypogonadisme finnes årsaken i hypothalamus. Det foreligger lave nivåer av testosteron eller østrogen, og FSH og LH hos begge kjønn (4).

2.5 Forsinket motorisk, kognitiv og språklig utvikling

En studie viser at spedbarn og småbarn med PWS har en forsinket mental utvikling (71,6%), og en ytterligere forsinket motorisk utvikling (56,8%), sammenliknet med friske barn i samme alder. Resultatene for mental og motorisk utvikling viser korrelasjon (7).

De fleste personer med PWS har en mild psykisk utviklingshemming (IQ: 60-70), mens 40 % befinner seg i grenseområde mellom lav normal intelligens og psykisk utviklingshemming. 20 % har en moderat psykisk utviklingshemming. Uavhengig av oppnådd IQ, har personer med PWS behov for særlig bistand grunnet sin kombinasjon av kognitive ferdigheter, adferd og spesielle utfordringer knyttet til ernæring (4).

Språkutviklingen er som regel forsinket og mangelfull. Variasjonen er stor, men barn med PWS kan som regel først uttrykke seg verbalt når de er mellom 18 måneder og 6 år. Typisk er både manglende evne til å utføre ulike lyder, samt en redusert språklig forståelse. Årsaken kan være en kombinasjon av unormal spyttproduksjon (se del I, avsnitt 2.10), hypotoni og reduserte kognitive evner. Det vil være stor variasjon i de språklige evnene hos voksne med PWS, fra nonverbal til normal tale og språk (8).

2.6 Lengdevekst

Ved manglende tilskudd av veksthormon vil så og si alle barn med PWS ha en redusert høydevekst etter 10-årsalderen. En manglende vekstspurt i puberteten gir en gjennomsnittshøyde på 155 cm for menn og 147-148cm for kvinner hos personer med PWS som ikke er behandlet med tilskudd av veksthormon. (3) (4). Effekten at tilskudd av veksthormon på slutthøyden er mangelfullt påvist. Studier konkluderer dog med at høydeveksten øker ved tilskudd av veksthormon. Det er usikkert om man kan oppnå en normal slutthøyde. En annen studie antyder at en normal slutthøyde er oppnåelig ved oppstart med veksthormonbehandling flere år før puberteten, samt en optimalisering av vekstspurten under puberteten, fordi behandlingen ikke påvirker skjelettmodningen (9).

2.7 Adferd og psykiske lidelser

Personer med PWS har i de fleste tilfeller en adferd som bl.a. er preget av tendens til å overspise, labilt humør, raserianfall, stahet, skin picking/selvskading og repeterende adferd. Den økte tendensen til adferdsproblemer og psykiske lidelser ved PWS, kan ikke alene forklares ved at det forekommer en psykisk utviklingshemming, da andre psykisk utviklingshemmede har en lavere forekomst av disse problemene. Graden av adferdsproblemer og risiko for psykiske lidelser viser også variasjon avhengig av molekylær mekanisme som forårsaker utvikling av PWS (5) (10). Man ser ofte en periode med forverring av adferden hos unge voksne med PWS knyttet til overgangen mellom skolegang og jobb,

samt flytting hjemmefra. Det første tilfellet av psykisk lidelse, som regel en affektiv lidelse, forekommer ofte hos denne aldersgruppen. Det er gjort motstridende funn rundt en mulig reduksjon av adferdsvansker hos voksne med PWS, samt en mulig sammenheng mellom BMI og grad av adferdsvansker. Enkelte studier antyder at personer med PWS som holdes på en streng diett og har lav BMI, viser større grad av frustrasjon og stress, ved biting, skrik og selvskading (11). Andre studier konkluderer med at de karakteristiske trekkene ved adferden knyttet til syndromet avtar hos middelaldrende med PWS. Adferdsvansker, brudd på diett og treningsprogram, samt repeterende adferd og tvangshandlinger reduseres betydelig sammenliknet med både barn og unge voksne med PWS (12).

2.8 Søvnforstyrrelser

Individer med PWS er hyppig plaget med søvnapné. Prepubertale normalvektige barn med PWS lider i hovedsak av sentral søvnapné. Hos overvektige barn med PWS vil ca halvparten utvikle obstruktivt søvnapnésyndrom. Kardiorespiratorisk respons på hypoksi eller hyperkapni er manglende, redusert eller forsinket sammenliknet med kontrollgrupper (5). Personer med PWS kan i tillegg ha en unormal REM-søvnrytme, samt økt forekomst av søvn på dagtid (4).

Et studie viser at personer med PWS som har en sentral binyresvikt, har en høyere forekomst av sentral søvnapné når individet er i sin normale allmenntilstand, samt en større økning i forekomsten av sentral søvnapné ved sykdom / stress. Det spekuleres i om dette funnet kan være med å forklare årsaken til enkelte av de plutselige dødsfallene med ukjent årsak hos barn med PWS (13).

2.9 Syn

Det anbefales tidlig screening for myopi, hypermetropi og andre øyeproblemer. Skjelling forekommer hyppig, og det kan bli nødvendig med kirurgisk korreksjon. (5)

2.10 Tenner og munnhule

Personer med PWS har ofte en svak tungemuskel som kan forårsake en høy smal gane, som igjen kan gi plassproblemer grunnet misforhold mellom tenner og kjeve. Det forekommer ofte en redusert spyttproduksjon med tykt, viskøst spytt. Dette svekker munnhulens beskyttelse

mot infeksjoner og syrenedbrytning av tannemaljen. Stor tannslitasje er et hyppig funn, uten at man kan fastslå en sikker årsak til dette. Fokuset på en nøye kontrollert lav-kalori diett de siste årene, har redusert forekomsten av karies og emaljefeil. (5) (14)

2.11 Skjelettlidelser

2.11.1 Scoliose

Ulike studier viser en prevalens av scoliose på 30-70% hos barn med PWS, med en økning i eldre aldersgrupper. Den høye forekomsten kan delvis skyldes fedme og delvis hypotoni. Scoliose blir hyppig assosiert med kyfose, særlig ved fedme, og begge er dårlige prognostiske faktorer.

Grunnet den høye forekomsten av scoliose bør man alltid gjøre røntgen columna før oppstart med veksthormon (5). Studier indikerer en forverring av scoliose under behandling med veksthormon. Trolig skyldes dette den naturlige utviklingen av scoliosen heller enn en bivirkning av behandling (15). Det er derfor ikke nødvendig å seponere behandlingen med veksthormon til tross for forverring av scoliosen.

2.11.2 Osteoporose

Det er vist at personer med PWS har et lavt mineralinnhold (kalkinnhold) i skjelettet sammenliknet med både overvektige og personer med normal vekt. De har også en lavere bentetthet enn andre overvektige, og bentettheten synker dramatisk ved økende alder hos personer med PWS (16). Da de i tillegg har en redusert muskelaktivitet, samt lave verdier av kjønnshormoner og VH (se del I, avsnitt 2.14), er de under økt risiko for å utvikle osteoporose (5).

2.12 Dødelighet

Den årlige mortalitetsratioen ved PWS er 3 %, sammenliknet med 1 % hos den generelle befolkning. Personer med en psykisk utviklingshemming, uavhengig av grad, har en generelt økt risiko for død. Personer med Prader-Willi syndrom har en enda høyere risiko. Sammenliknet med en kontrollgruppe med kun mild psykisk utviklingshemming, øker mortalitetsratioen ved PWS ytterligere (17). Voksne over 30 år med PWS har en mortalitetsratio på hele 7 % (2).

Hos barn med PWS er dødsårsaken som regel assosiert med luftveisinfeksjoner og høy temperatur. Hos voksne er det ofte sirkulatoriske og respiratoriske årsaker, som direkte eller indirekte forårsakes av overvekten. Det har også forekommet tilfeller av akutt ventrikkel-dilatasjon med nekrose, og kvelning grunnet matvarer. Bruk av veksthormon kan påvirke mortalitetsratioen positivt ved å redusere vekt/høyde-ratioen og redusere fettmassen. Det har imidlertid oppstått bekymringer rundt bruk av veksthormon og plutselig død. Videre studier er nødvendig for å avdekke en mulig sammenheng (17) (18).

2.13 Oversikt over kliniske trekk ved ulike aldersgrupper

I tabell 2 vises en oversikt over typiske kliniske trekk ved ulike aldersgrupper hos personer med PWS.

Tabell 2

Typiske kliniske trekk ved ulike aldersgrupper hos personer med PWS (6) (19)	
Foster og nyfødte	Spedbarn og småbarn
Reduserte fosterbevegelser	Hypotoni
Hypotoni	Failure to thrive
Behov for sondemating, svak sugerefleks	Forsinket motorisk utvikling
Svak/lite gråt	Forsinket tale, redusert artikulasjon
Genital hypoplasi og / kryptorkisme	Hypopigmentering
Seigt, viskøst spytt	Typiske ansiktstrekk
Eldre barn	Ungdom og voksne
Enorm appetitt	Symptomer på tvangshandlinger
Fedme	Adferdsproblemer
Redusert høydevekst	Særlige vansker med å beherske pengebruk
Små hender øg føtter	Manglende selvstendighet
Scoliose	Forsinket/ufullstendig pubertet
Raserianfall, rigiditet	Katapleksi
Får lett blåmerker	
Høy smerteterskel	
Skin picking (hudplukking)	
Økt forekomst av karies	
Snorking, søvnapnè, sover ofte på dagtid	

2.14 Endokrine forstyrrelser

Svikt i hypothalamus er karakteristisk ved PWS. Det er med på å forklare den unormale reguleringen av appetitt, temperatur, respirasjon og hypothalamus-hypofyseaksen, inkludert veksthormon, thyroideafunksjonen og muligens hormoner fra binyrebarken (19).

2.14.1 Veksthormon og IGF-1

Veksthormon (VH) har flere metabolske effekter i kroppen. Dette inkluderer stimulering av proteindannelse, celledeling og celledifferensiering, og forbruk av fettlagrene og lagring av karbohydrater. Veksthormon stimulerer leveren til produksjon av små proteiner med insulin-liknende effekt, IGF, hvor IGF-1 er den viktigste. Veksthormon binder kun svakt til proteiner i blodet, og har kort halveringstid. IGF-1 binder sterkt til bærerprotein, og forlenger dermed den vekststimulerende virkningen ved sekresjonen av veksthormon (20).

Serumnivået av IGF-1 er redusert hos så og si alle barn og mange voksne med PWS. I en studie var spontan VH-sekresjon, og sekresjon ved stimuli redusert (<10 µg/l) hos 70% av barna med PWS. Voksne med PWS har også redusert sekresjon ved stimuli sammenliknet med andre overvektige (5). Studier har vist lave veksthormonverdier ved stimuli også hos slanke med PWS. Dette tyder på at veksthormonmangelen er et genuint trekk ved tilstanden og ikke en konsekvens av overvekten (6).

2.14.2 Kjønnshormoner

Hypogonadisme forekommer hyppig ved PWS. Østrogennivåene til kvinner med PWS er likevel nødvendigvis ikke like lave som hos postmenopausale kvinner. Muligens skyldes dette aromatisering av androgener i fettvevet. Menn med PWS har ofte subnormale testosteronnivåer, men lavt SHBG-nivå relatert til fedme, kan bety at nivået av fritt testosteron er høyere enn det nivået av total-testosteron indikerer (5).

2.14.3 ACTH

Dødsraten hos personer med PWS er, som tidligere nevnt, høyere enn hos normalbefolkningen. Mange av dødsfallene er uforklarlige. Personer med PWS har en dysregulering i hypothalamus, og har ofte mangelfulle tegn på sykdom. Mange får ikke feber, mangler evnen til å kaste opp og har høy smerteterskel.

Da dysfunksjon i hypothalamus er årsak til andre tilfeller av svikt i endokrine prosesser ved PWS, ønsket en gruppe forskere å undersøke om det foreligger en sentral binyresvikt ved stress. Ved undersøkelse hvor man benyttet et stoff, Metyrapone, for å blokkere syntesen av kortisol, skapte man et plutselig økt behov for ACTH, og gav kroppen inntrykk av en stressfull situasjon. Resultatet her ble en mangelfull ACTH-respons, og dermed fastslått

sentral binyresvikt, hos 60 % av personene med PWS. Alle personene i undersøkelsen hadde normale kortisolnivåer på morgenen, og en normal døgnvariasjon med høye nivåer på morgenen som reduseres utover dagen. Dette indikerer at den sentrale binyresvikten kun gjør seg gjeldene i stressfulle situasjoner (21).

Grunnet den store betydningen av hypothalamus-hypofyse-binyre for overlevelse, kan denne svikten være en forklaring på den høye dødsraten ved PWS. Enkelte av personene i studien hadde tegn til binyreatrofi, noe som også tidligere er rapportert etter obduksjon ved uforklarlige dødsfall hos pasienter med PWS.

Det er behov for flere studier, men ifølge nevnte studie, er det på nåværende tidspunkt nødvendig å vurdere tilskudd av hydrokortison til personer med PWS ved stressfulle situasjoner, som øvre luftveisinfeksjoner. Man må velge om man skal teste alle pasienter med PWS for sentral binyresvikt, eller om man skal behandle alle. Det oppstod ingen bivirkninger hos pasientene i forbindelse med testen. Det forekommer dog en varierende alvorlighetsgrad av svikten, og hos personer uten PWS er det observert en forverring av svikten over tid. Et alternativ er å behandle alle med PWS ved stressfulle situasjoner, inntil en svikt er motbevist ved testing. (21)

Den vanlige praksis i Norge i dag, er å informere pasientene grundig om den mulige svikten, og hvilke konsekvenser en slik svikt kan ha. Videre vil man aktivt søke etter kliniske tegn på hypokortikolisme. Det er ikke etablert et system for å teste samtlige pasienter med PWS for en mulig sentral binyresvikt.

3. Molekylære og genetiske aspekter

3.1 Prader-Willi syndrom

PWS oppstår ved tap av ekspresjon av *paternelt* arvede gener på kromosom 15q11-q13. Tapet skyldes ingen spesifikk endring i DNA-sekvensen, men derimot en endring av den genomiske strykturen. De maternelle allelene er fysiologisk programmert av epigenetiske faktorer (f.eks ved DNA-metylisering) til å være ”stille” eller imprinted. Det er derfor kun det paternelt arvede kromosomet som produserer disse genproduktene. PWS utvikles hvis det paternelle allelet for de aktuelle gener på kromosom 15q11-q13 er feil, manglende eller stille (5) (4).

3.2 Angelmans syndrom

Ved tap av *maternelt* arvede gener på kromosom 15q11-q13, mer presist tap av funksjon for det maternelt arvede allelet for UBE3A, vil Angelmans syndrom oppstå. De aktuelle genene, er ved dette syndromet fysiologisk stille på det paternelt arvede kromosomet. Det er derfor kun det maternelt arvede kromosomet som normalt skal bidra til disse genproduktene. I 70% av tilfellene skyldes tapet av de maternelt arvede genene en delesjon, i 10% en mutasjon, og de resterende forårsakes av paternell uniparental disomy, feil ved imprinting eller en ukjent molykylær mekanisme (22) (19).

Fenotypiske trekk ved Angelmans syndrom avviker distinkt fra Prader-Willi syndrom. Det inkluderer bl.a. alvorlig psykisk utviklingshemming, forsinket fin- og grovmotorisk utvikling med bredbent, ustø gange, epilepsi, mangelfull taleutvikling, unormalt søvnmønster, høyt aktivitetsnivå, samt karakteristiske ansiktstrekk og adferdsmønster med hyppige latterutbrudd (22) (23).

Prader-Willi syndrom og Angelmans syndrom er et hyppig brukt eksempel på genomisk imprinting, som altså beskriver dette fenomenet hvor ekspresjonen av et gen avhenger av om genet er arvet fra mor eller far (24). Med andre ord, må både normale kopier av maternelt og paternelt 15q11-q13 være tilstede for at en normal utvikling kan forekomme (6).

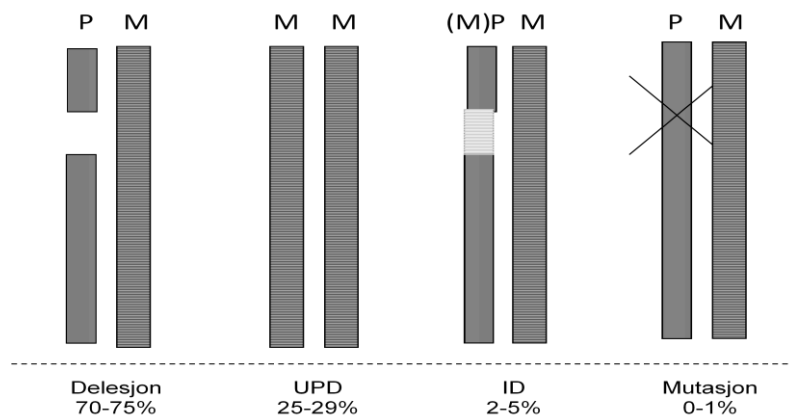
3.3 Molekylærgenetisk patogenese

Flere av genene i PWS/AS delesjonsregionen er gjenstand for genomisk imprinting. Flere paternelt uttrykte gener har blitt identifisert, men den nøyaktige årsaken til PWS er fortsatt ukjent (18).

Det er fire ulike mekanismer som kan forårsake manglende ekspresjon av de paternell allelene i den aktuelle regionen. Se også figur 1 (4) (6).

1. Delesjon. Inndeles i type I og type II etter proksimalt bruddsted.
2. Maternell uniparental disomy (UPD). Innebærer at begge kromosomene er av maternelt opphav. Enten presenteres begge de maternelle kromosomene (heterodisomy) eller to kopier av det samme maternelle kromosom (isodisomy).
3. Feil ved imprinting (imprinting defect, ID). Det paternelle allelet vil da få maternelle epigenetiske markører (som DNA-metylering), og oppføre seg som et maternelt allel.
4. Punktmutasjoner i enkeltgen.

Figur 1. De ulike molekylære mekanismene og deres prosentfordeling.



Studier beskriver en familie hvor en liten 15q-delesjon arves fra far til datter uten at Prader-Willi syndrom utvikles. Delesjonen arves senere fra datteren til hennes barn, noe som resulterer i Angelman syndrom hos disse barna (6). Dette viser at det kritiske området for Prader-Willi syndrom er separert fra det kritiske området for Angelmans syndrom.

3.4 Korrelasjon mellom genotype og fenotype

I PWS-regionen på kromosomet er det også flere bialleler, og maternelt uttrykte og paternelt imprintede gener. Deres relative over- og underekspresjon kan være med å forklare den økende gjenkjenningen av korrelasjon mellom genotype og fenotype. Da både mellom delesjon og UPD, samt mellom delesjon type I og type II (5).

Personer med UPD har som regel i mindre grad de karakteristiske ansiktstrekkene. De mangler de utpregede gode ferdighetene med puslespill, sammenliknet med personer med delesjon. Personer med UPD scorer også høyere på tester for verbal intelligens og har færre adferdsproblemer. De har samtidig adskillig høyere risiko for å utvikle psykoser og autisme-spektrum lidelser. Personer med delesjon har økt sannsynlighet for å ha behov for hjelpemidler ved mating, utvikle søvnforstyrrelser, hypopigmentering og redusert artikulasjon.

Studier har vist at personer med type I-delesjon har alvorligere adferdsproblemer. Dette inkluderer redusert evne til tilpasning, økende grad av tvangshandlinger og økt risiko for å utvikle depresjon, sammenliknet med personer med delesjon type II. I tillegg har de reduserte evner innen lesing og matematikk. Andre studier igjen har ikke funnet så tydelige forskjeller mellom fenotype ved type I- og type II-delesjon (5) (4) (18).

3.5 Genetisk veiledning

Foreldrene til et barn med PWS er friske, og utredning av dem avhenger av årsak til manglende ekspresjon av den PWS-kritiske regionen hos barnet. Risikoen for at søsken til et barn med PWS også skal få sykdommen, avhenger av den genetiske mekanismen som forårsaker den manglende ekspresjonen av det paternelle bidraget i PWS/AS-regionen (se tabell 3) (18).

Tabell 3:

(4) (18)

Genetisk mekanisme	Risiko for PWS hos søsken til person med PWS	Ytterligere forklaring
Delesjon 15q11.2-q13	< 1 %	I sjeldne tilfeller hvor det finnes translokasjon eller inversjon hos far, kan risikoen øke til 25 %
Maternell UPD	< 1 %	Ved Robertson translokasjon hos en av foreldrene, øker den teoretiske risikoen. Empiriske data gir fortsatt risiko < 1 %
Feil ved imprinting med mutasjon	< 50 %	Oppstår når en frisk forelder er bærer av mutasjon eller mikrodelesjon som gir feil ved imprinting
Feil ved imprinting uten mutasjon	< 1 %	Største andelen av de med feil ved imprinting, skyldes epigenetisk mutasjon.
De novo-balansert kromosomtranslokasjon med brudd i den PWS/AS-kritiske regionen	< 1 %	PWS oppstår ved brudd i den PWS-kritiske regionen som separerer imprinting-senteret fra genene. Genene i PWS-regionen gjennomgår en ukorrekt imprinting, og syndromet oppstår.

Barn av personer med PWS:

Personer med PWS har kun i svært sjeldne tilfeller evne til reproduisering, og det er kun observert sikre tilfeller av reproduksjon hos kvinner med PWS. Risikoen for sykdom og hvilken sykdom som oppstår hos et barn av en person med PWS, er avhengig av årsak til den manglende uttrykte paternelle kritiske regionen for PWS, og kjønn hos personen med PWS (4) (18).

Andre familiemedlemmer:

Om det identifiseres en imprinting-mutasjon eller kromosomtranslokasjon hos barnet og en av foreldrene, bør søsken til forelder som er bærer, få tilbud om genetisk veiledning og eventuelt testing (18).

4 Diagnostikk

4.1 Kliniske diagnostiske kriterier

Konsensus for diagnostiske kriterier for PWS ble utviklet i 1993. Endelig diagnose krever i tillegg molekylær-genetisk testing. (18)

Tabell 4 gir en oversikt over de kliniske kriteriene. Kriteria major gir hver ett poeng, mens hver oppfylte kriteria minor gir et halvt poeng. Tilleggsfunn vil kun øke eller svekke mistanken om diagnosen.

Krav for diagnostisering (18):

- Barn under tre år må oppnå fem poeng, hvorav fire må stamme fra kriteria major.
- Personer fra fylte tre år, må oppnå åtte poeng, hvor minst fem poeng må stamme fra kriteria major.

Tabell 4: (18)

<i>Kriteria major</i>	<i>Kriteria minor</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Neonatal og infantil sentral hypotoni, inkludert redusert sugeevne som forbedres ved økende alder - Problemer med mating og/ ”failure to thrive” i spedbarnsalderen, behov for sondemating eller andre hjelpemidler for ernæring - Rask vektøkning med påfølgende sentral fedme med start fra 12 måneder til 6 års alder - Hyperfagi - Karakteristiske ansiktstrekk; smal bifrontal diameter, mandelformet fissura palpebra, nedovervendt munn - Hypogonadisme som kommer til uttrykk ved: <ul style="list-style-type: none"> • Genital hypoplasi: underutviklet labia minora og klitoris hos kvinner, hypoplastisk skrotum og kryptorkisme hos menn. • Ufullstendig eller forsinket pubertet • Infertilitet - Forsinket utvikling / mild til moderat psykisk utviklingshemming / multiple lærevansker 	<ul style="list-style-type: none"> - Reduserte fosterbevegelser og infantil letargi, forbedring ved økt alder - Typiske adferdsproblemer, inkludert raseriutbrudd, tvangshandlinger, stahet, rigiditet, stjeling og lyving - Søvnforstyrrelser/søvnapnè - Redusert lengdevekst ved 15-årsalder sammenliknet med resterende familie - Redusert pigmentering - Små hender og føtter - Smale hender med ”straight ulnar border” - Esotropi, myopi - Tykt, viskøst spytt - Redusert artikulering ved tale - Selv-skading/skin picking
	<p><i>Tilleggsfunn</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Høy smerteterskel - Nedsatt evne til å kaste opp - Scoliose og/kyfose - Tidlig adrenarache - Osteoporose - Svært dyktig med puslespill - Normale nevromuskulære tester

Frekvensen av PWS er lavere i de eldre aldersgruppene. Dette kan skyldes manglende diagnostisering, men også den høye mortalitetsratioen hos voksne over 30 år med PWS og en redusering av spedbarnsdødeligheten de siste tiårene (2).

4.2 Kliniske indikasjoner for DNA-testing

Hypotoni er så karakteristisk, at alle nyfødte med vedvarende uforklarlig hypotoni, bør testes for PWS (4). Tabell 5 viser hvilke kliniske indikasjoner som bør føre til DNA-testing ved ulike aldersgrupper.

Tabell 5:

Kliniske indikasjoner for DNA-testing (18) (5)	
<i>Aldersgruppe</i>	<i>Tilstrekkelige funn for anbefaling av molekylær-genetisk testing</i>
0-2 år	Hypotoni med redusert sugerevne i spedbarnsperioden
2-6 år	Hypotoni med tidligere redusert sugerevne Generelt forsinket utvikling Kort og/ eller redusert høydevekst assosiert med økt vekttoppgang (5)
6-12 år	Hypotoni med tidligere redusert sugerevne Generelt forsinket utvikling Hyperfagi/besettelse av mat, med påfølgende sentral fedme om matinntaket ikke kontrolleres
13 år-voksne	Kognitiv svekkelse, vanligvis mild psykisk utviklingshemming Hyperfagi/besettelse av mat, med påfølgende sentral fedme om matinntaket ikke kontrolleres Hypotalamus hypogonadisme og / typiske adferdsproblemer

4.3 Genetiske testmetoder

Det er flere ulike metoder for å bekrefte diagnosen og identifisere de genetiske subtypene ved å undersøke lymfocytene i perifert blod.

DNA-metylerings-analyser er den eneste metoden som både kan bekrefte og avkrefte diagnosen, samt skille den fra Angelmans syndrom. Den bør derfor være førstevalg (5) (4).

Forskjellene i metylering av bestemte maternelle og paternelle allel i 15q11.2-q13-regionen skaper et verktøy for å avdekke kun paternell, kun maternell eller normal (biparental) arv (4).

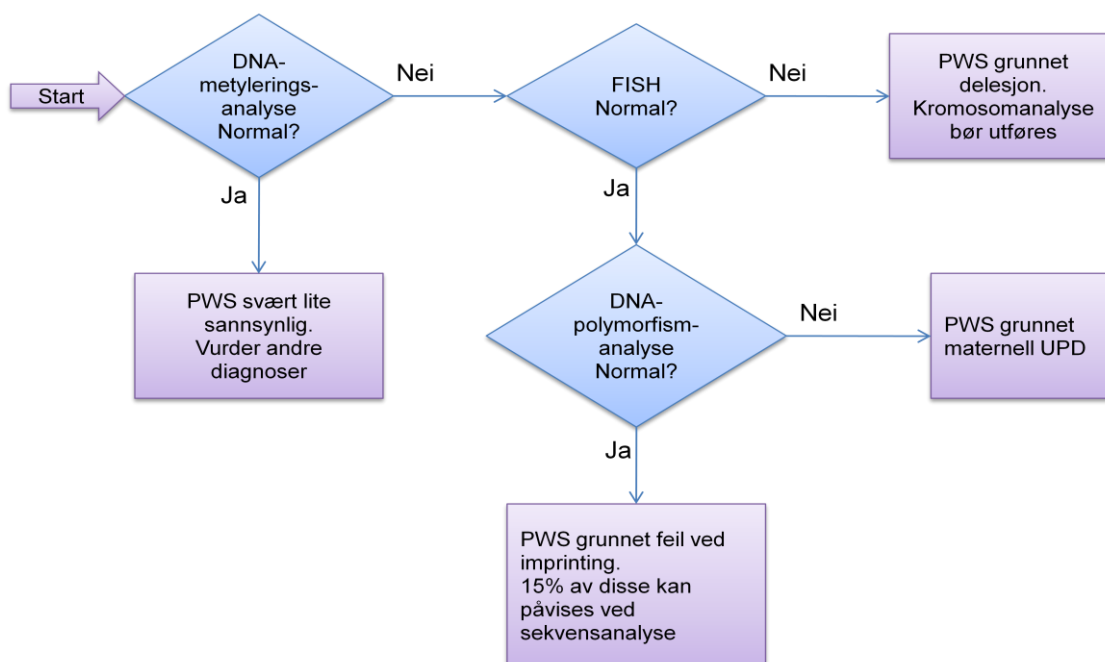
Viser analysen av DNA-metyleringen kun maternelt mønster, er PWS bekreftet.

Metyleringsanalyse av DNA avdekker PWS forårsaket av delesjon, UPD og feil ved imprinting. Disse molekylære mekanismene forårsaker over 99% av tilfellene av PWS. Man kan videre benytte andre metoder for å bestemme genetisk subtype og tilby genetisk veiledning (5) (18).

Delesjon av den PWS-kritiske regionen, kan diagnostiseres ved å benytte fluoescence in situ hybridization (FISH) eller kvantitativ PCR. Metoden oppdager både type I og type II-delesjon, men kan ikke skille mellom dem (18). Man bør i tillegg gjøre en kromosomanalyse, da delesjonen kan være et resultat av kromosomtranslokasjon. Maternell uniparental disomy (UPD) diagnostiseres ved DNA polymorfisme-analyse av barnets og foreldrenes DNA (4). Feil ved imprinting antas å forekomme hos individer hvor man påviser kun et maternelt mønster i DNA-metyleringen, uten at man kan påvise en delesjon eller UPD. Feil ved imprinting som forårsakes av mikrobelesjoner kan påvises med sekvensanalyse. De fleste feil ved imprinting, rundt 85%, skyldes dog epigenetiske mutasjoner som ikke kan påvises med sekvensanalyse (4) (18).

Figur 2:

Oversikt over strategien ved testing



4.4 Prenatal diagnostikk

Prenatal diagnostikk kan i teorien være indisert ved redusert fosterbevegelse og polyhydramnion, men utføres sjelden. Ved fostervannsprøve eller morkakeprøve, kan man hente materiale for å utføre en FISH-analyse. Eventuelt kan man utføre en metyleringsanalyse, men en morkakeprøve er da et lite egnet materiale grunnet hypometyleringen i dette vevet (5).

4.5 Differensialdiagnoser

Personer med negativ test for PWS, bør undersøkes for andre kromosomdelesjoner og – duplikasjoner, samt mulige enkeltgen-defekter som er assosiert med PWS eller PWS-liknende trekk (5). Infantil hypotoni kan forekomme ved en rekke tilstander, både av sentrale og perifere årsaker, syndromer og isolerte lidelser. I tillegg til grad av genetisk samsvar, kan også personer med Angelmans syndrom utvise hypotoni og ernæringsvansker. Enkelte personer med Fragilt X syndrom, utvikler hyperfagi og fedme. Et annet fedme-syndrom som også er assosiert med forsinket kognitiv utvikling, er Bardet-Biedel syndrom. Andre tilstander som er assosiert med fedme og forsinket utvikling inkluderer blant annet UPD 14, Cohen syndrom, Alstrom syndrom og Borjeson-Forssman-Lehmann syndrom (4) (18).

5 Behandling og oppfølging

5.1 Diett

En strengt kontrollert energireduert diett inngår som en viktig del av primærbehandlingen. Alle med PWS, uavhengig av kognitivt nivå, har behov for en ytre kontroll av sitt matinntak. Det er ingen matvarer de kan ha ubegrenset tilgang til, da de ikke selv kan begrense seg. Tydelige, forutsigbare avtaler rundt tidspunkt for måltider, hva et måltid skal inneholde og mengden av de ulike mat- og drikkevarer er en nødvendighet (25).

5.2 Fysisk aktivitet

Trening- og stimuleringsprogram er en annen viktig komponent i oppfølgingen ved PWS, og bør starte i spedbarnperioden. Dette for å sikre interaksjon med omgivelsene, optimalisere styrken, forebygge og redusere overvekt, samt oppnå viktige milepæler i utviklingen. Denne treningen blir dermed viktig både for motorisk, sosial og kognitiv utvikling. For å oppnå best mulig resultater ved bruk av tilskudd av veksthormon, bør fysisk trening inngå som en selvfølgelig del av behandlingen. Til tross for noe forbedring av hypotonien ved økende alder, vil den vedvare. Fysisk aktivitet bør derfor være en naturlig del av dagliglivet for alle med PWS uansett alder grunnet redusert muskelmasse og økt risiko for overvekt (5).

5.3 Veksthormon

Fordelene ved veksthormonbehandling av spedbarn, barn og voksne med PWS er fastslått i flere studier. Behandlingen gir økt høydevekst og slutthøyde, forbedring av kroppssammensetning med redusert fettprosent og økt fettfri kroppsmasse, samt forbedret

muskelfunksjon. I tillegg har man blant annet også sett en positiv påvirkning på respirasjonsfunksjonen (4).

I Europa er ikke veksthemming en nødvendighet for oppstart med veksthormonbehandling hos barn med PWS (5).

De siste par årene er også langtidsbehandling av barn med PWS (1) (26), samt oppstart med veksthormonbehandling av spedbarn (7) undersøkt.

5.3.1 Veksthormonbehandling av spedbarn og småbarn

I en studie hvor man undersøkte effekten av veksthormonbehandling i forhold til kognitiv og motorisk utvikling hos sped- og småbarn, fant man en signifikant forbedring av både kognitiv og motorisk utvikling hos barna som mottok behandling. Spedbarna med lavest ”utviklingsalder” hadde den største forbedringen i motorisk utvikling. Dette tyder på at det er viktig å starte opp behandling tidlig for å sikre størst mulig motorisk utvikling.

Man fant også en økning i lengdevekst og hodeomkrets hos gruppa som mottok behandling, men ingen sammenheng mellom hodeomkrets og mental utvikling. Som vist i andre studier, steg IGF-1 nivået raskt under behandling, og befant seg da i øvre normalområde. IGF-1-reseptorer er lokalisert i flere områder av hjernen, og IGF-1 kan ha en nevroregulatorisk rolle i CNS. Veksthormonbehandling kan dermed indusere lokal IGF-I-ekspresjon, som forbedrer den psykomotoriske utviklingen. En annen mulig forklaring på økningen i kognitive evner, er at styrking av den motoriske utviklingen, gjør barnet mer fysisk kapabel til å utforske sine omgivelser og sosialisere, noe som er med å forbedre den kognitive utviklingen. Det er behov for flere studier for å undersøke betydningen av tidlig veksthormonbehandling på kognitiv utvikling hos barn og voksne med PWS (7).

En annen studie undersøkte effekten av VH-behandling hos barn med PWS som startet sin 6 år lange behandling som sped-/småbarn. Man sammenliknet måleresultatene med barn med PWS i samme alder som ikke hadde mottatt noen VH-behandling. De fant da en lavere fettprosent og en større muskelmasse hos barna som startet sin behandling som spedbarn. Disse hadde i tillegg et lavere nivå av total kolesterol, økt HDL-kolesterol og redusert LDL-kolesterol. Triglyserider var uendret, det var også glukose- og insulin-nivåene. Barna hadde også en tendens til økt muskelstyrke i hele kroppen, med signifikante forskjeller i ben- og magemuskulatur (1).

Ingen av de nevnte studier fant uttalte negative konsekvenser av behandlingen som patologisk økte IGF-I-nivåer, hodepine, hyperglykemi, økt forekomst eller utvikling av søvnrelaterte respirasjonslidelser eller scoliose. Tidligere studier har dog muligens vist en større risiko for respirasjonssvikt og død hos barn med PWS ved oppstart av veksthormonbehandling (1) (7).

5.3.2 Langtidsbehandling av barn

Korttidsbehandling med veksthormon i 1-2 år, forbedrer, men normaliserer ikke, kroppssammensetningen ved å redusere fettprosenten og stabilisere den fettfrie kroppsmassen. I tillegg vil høyden i forhold til alder øke, den psykomotoriske utviklingen hos de helt yngste vil styrkes og adferden vil forbedres (26) (7).

Ved 4 års kontinuerlig behandling med veksthormon hos prepubertale barn med PWS, får man en uttalt forbedring av kroppssammensetningen, men ingen fullstendig normalisering. Studiet viser at de positive effektene av veksthormoner i forhold til kroppssammensetning ved korttidsbehandling, vedvarer gjennom 4 år med behandling med redusert fettprosent og stabilisering av fettfri kroppsmasse. At man ikke oppnår en fullstendig normalisering kan skyldes at den typiske kroppssammensetningen ved PWS ikke kun skyldes veksthormonmangelen, men også den genetiske defekten (26).

I den generelle befolkning er en redusert hodeomkrets assosiert med lavere intelligens (27).

Ved korttidsbehandling med VH er det beskrevet forbedring av mental og psykososial utvikling hos personer med PWS (7). I denne studien fant man en økning av hodeomkretsen, men betydningen for utviklingen er usikker (26).

Den samme studien viste også en økt høydevekst, med normalisering av høyden hos de prepubertale, men manglende normalisering av sluthøyden hos de som fullstendig gjennomgikk puberteten. Skjelettmodningen ble ikke påvirket av behandlingen, og en mulighet for å oppnå normal sluthøyde, kan derfor være å starte opp med behandlingen flere år før puberteten.

Enkelte fikk en svært stor økning i IGF-I, og man bør vurdere å individualisere veksthormondosen i forhold til IGF-I-nivåene. I nevnte studie fikk man best resultat ved å holde IGF-I mellom 2-3 SDS. Da bevarer man de positive effektene på kroppssammensetning, hodeomkrets og høyde, uten negative konsekvenser i de fire årene mens behandling pågikk (26).

5.3.3 Veksthormon og voksne med PWS

Det er gjort færre studier på effekten av veksthormon på voksne med PWS. Det er likevel vist en reduksjon av fettmassen, økt muskelmasse, forbedring av fysisk kapasitet og psykososial adferd, uten signifikante bivirkninger (28).

5.3.4 Hvem skal ha veksthormon, og når?

Det er ikke fastslått hvilke individer som har størst nytte av veksthormonbehandling, hvilke doser som er nødvendig for å oppnå og opprettholde normal kroppssammensetning over tid, og hvilken dose som er optimal for voksne (28).

Det er rapportert dødsfall grunnet respirasjonssvikt under pågående veksthormonbehandling, men det er usikkert om veksthormonbehandlingen var en del av årsaken. Uansett gjennomfører man en ØNH-konsultasjon med vurdering av størrelsen på tonsiller og adenoid vev, samt en søvnstudie for å oppdage eventuell søvnapnè før oppstart med behandlingen. Undersøkelsen gjentas etter 6-8 uker med behandling, og deretter ved mistanke om søvnapnè. I tillegg bør man undersøke thyroideafunksjonen, blodprosenten, IGF-1, og ta generelle metabolske blodprøver før oppstart med behandlingen. Hos eldre barn bør man utføre røntgen av hånd og håndledd for å fastslå skjelettalder.

Under behandlingen bør man kontrollere IGF-I-nivåene, veksthastigheten og hodeomkretsen, og holde disse innenfor normalområdene (4) (19).

Det er som nevnt uklart om veksthormonbehandlingen gir en økt risiko for respirasjonssvikt og død. Uansett er det viktig med en kritisk vurdering av om den kliniske effekten av behandlingen overstiger den potensielle risikoen (1).

5.4 Kjønnshormoner

Manglende eller ufullstendig pubertet kan behandles med tilskudd av kjønnshormoner. De tidligere bekymringene rundt økte adferdsproblemer ved testosterontilskudd, er i stor grad tilbakevist ved endring av administrasjonsmetode fra månedlige injeksjoner til gel og plaster (4). Hos gutter som dog tolererer injeksjoner, vil dette ofte være det enkleste i praksis. Mange vil ikke selv smøre inn gelen, og foreldrene må i så fall gjennomføre innsmurningen med hansker. Når det gjelder plaster har det til tider vært vanskelig å sikre god leveransesikkerhet i Norge (29).

Hos kvinner dreier bekymringene seg i hovedsak om utfordringer rundt hygiene ved menstruasjon, og økt risiko for slag ved østrogenilskudd. Den høye risikoen for osteoporose ved PWS, argumenterer for tilskudd av kjønns hormoner (4). Hos jenter er klinisk praksis idag ofte oppstart med Evorel-plaster i 12-årsalderen. 2 år senere starter man i tillegg opp med gestagen. De vil da få menstruasjon i 14-årsalderen (29).

5.5 Behandling av andre lidelser:

5.5.1 Kryptorkisme

Kirurgi bør gjennomføres i løpet av 1.-2. leveår, da det finnes tilfeller av både primær og sentral hypogonadisme, samt testikkelkreft, hos personer med PWS. Hypoplasi av skrotum og utvikling av fedme kan komplisere kirurgien ved økt alder hos pasienten. (5) Enkelte anbefaler å forsøke behandling med hCG før kirurgi. Dette med ønske om å unngå anestesi av et hypotont barn med mulig svekket respirasjon. Behandlingen har også en mulig positiv effekt på penislengden og størrelsen på skrotum, og kan bidra til å gjøre utfallet av kirurgien mest mulig vellykket (19).

5.5.2 Psykiske lidelser

Behandlingen avhenger av diagnose og omstendigheter som kan ha bidratt til utvikling av lidelsen. Alvorlig depresjon behandles med antidepressiva, og ved psykotiske symptomer kan, som hos andre personer, antipsykotika være indisert. Det er gjort få studier på PWS og effekten av medikamenter ved psykiske lidelser. Ën studie tyder på at antidepressiva og antipsykotika fungerer bedre enn stemningsstabiliserende medikamenter. Slike medikamenter bør uansett gis under tett oppfølging og man bør starte med en lavere dose enn normalt (5).

5.5.3 Skjelettlidelser

Indikasjonene for avstivning eller kirurgi ved scoliose ved PWS er de samme som ved idiopatisk scoliose. Kirurgi er indisert ved tidlig oppstått alvorlig scoliose-kyfose, og hos ungdom/voksne som nærmer seg fullstendig skjelettmodning (5). Rundt 20 % av personer med PWS og scoliose har behov for kirurgisk behandling (30). Komplikasjoner oppstår hyppigere enn ved idiopatisk scoliose, og særlig alvorlig er den høye risikoen for paraplegi (20%) og risikoen for komplikasjoner som alvorlige infeksjoner, blant annet pneumoni (30%) (5).

Det mangler studier og standardiserte protokoller for behandling med kjønnshormoner og forebygging av osteoporose hos ungdom og voksne med PWS (5).

5.6 Barnehage/skole

Utfordringene knyttet til PWS er sammensatte. Det vil i barnehage og skole gjerne omfatte ernæring og fysisk aktivitet, men også sosial samhandling, adferd, kommunikasjon og læring. Det er behov for et tverrfaglig samarbeid mellom f.eks barnehage/skole, foresatte, PPT, logoped og fysioterapeut. For mange med PWS vil det være nødvendig å utarbeide en individuell opplæringsplan (IOP), som omtaler på hvilke områder det er behov for ekstra hjelp, type opplæring og omfang, samt behov for hjelpemidler og ekstra personalressurser.

For de fleste med PWS vil IOP inngå som en del av en større individuell plan (IP). Personer med PWS vil alltid ha behov for langvarige, koordinerte og sammensatte tjenester, og har derfor rett til å få utarbeidet en IP av kommunehelsetjenesten i samarbeid med andre tjenesteytere. Koordinatoren av den individuelle planen vil blant annet arbeide for å sikre en god dialog, innkalle de aktuelle til møter, og følge opp, samt oppdatere planen. Så og si alle barn og unge med PWS vil i tillegg ha en ansvarsgruppe. Denne gruppen inkluderer gjerne barnehage/skole, PPT, fastlege, helsesøster, evt fysioterapeut og spesialisthelsetjenesten. Helsesøster er ofte leder av ansvarsgruppa.

I Norge er det Frambu, senter for sjeldne syndromer, som har størst kompetanse på en rekke sjeldne syndromer, der i blant PWS. De kan bidra med informasjon og opplæring til familien, spesialisthelsetjenesten, samt omsorgspersonell i hjemkommunen til personen med PWS.

Barn og unge med PWS trives best med faste rutiner og forutsigbarhet. De har redusert korttidshukommelse, og hyppig repetisjon er nødvendig. Undervisningen bør være konkret og nært knyttet opp mot naturlige situasjoner. Sosial trening og ADL-trening (aktiviteter i dagliglivet) bør inngå i den daglige undervisningen/stimuleringen (31).

5.7 Særlige behov i voksenlivet

5.7.1 Egen bolig og bistand i hverdagen

Ut i fra de erfaringene man har i Norge så langt, anbefaler man at ungdom med PWS bør flytte i egen bolig før de er 25 år. Man anbefaler bofelleskap med andre psykisk

utviklingshemmede, hvor alle har egen bolig, men også noe fellesareal. Det bør være god bemanning, inkludert nattevakt, med tilstrekkelig opplæring om PWS. I tillegg bør det være mulig å kontrollere alle beboerens mat, og helst minst mulig fristelser i form av kiosk / gatekjøkken / butikker og liknende i nærområdet (32). En amerikansk studie viser at voksne med PWS som bor i egen bolig bofellesskap, har lavere BMI enn voksne med PWS som bor hjemme hos familien (12).

Personer med PWS trenger bl.a. praktisk hjelp i forhold til personlig hygiene, rengjøring av klær og boareal, aktiviteter tilknyttet mat og økonomi. De trenger også hjelp til å skape og ivareta en meningsfull fritid med et sosialt nettverk gjennom faste aktiviteter utenfor sin egen bolig. For å unngå konflikter er tydelige og konkrete dags- og ukeplaner, og avtaler nedtegnet i ”kontrakter”, nyttige hjelpemidler.

Flytting til egen bolig krever mye forberedelse både av personalet i boligen og den aktuelle brukeren. Et viktig element i den individuelle planen (IP) bør være egen bolig, og opplæring av personen med PWS og personalet i boligen, skal gjenspeiles i den individuelle opplæringsplanen (IOP). Det vil også være nyttig å opprette en ansvarsgruppe som sikrer god kommunikasjon mellom alle aktørene gjennom hele prosessen (32).

5.7.2 Arbeid/dagtilbud

Den videregående opplæringen bør være grunnlag for å opparbeide ferdigheter knyttet til et meningsfullt dagtilbud/arbeid. I tillegg vil det være nødvendig å opparbeide en forutsigbar struktur på arbeidsplassen med god tid til opplæring. Det kan også her være nyttig med tydelige dags- og ukeplaner, kontrakter og eventuelt belønningssystemer (31).

Del II

Spesifikke utfordringer ved Prader-Willi syndrom

1. Ernæring

1.1 Energibehov

Å sikre en tilstrekkelig kontroll over næringsinntaket er essensielt i omsorgen ved PWS i alle aldersgrupper. Spedbarn med PWS krever ofte ikke å bli matet slik andre spedbarn gjør. De kan også ha sugevansker grunnet hypotonien og eventuell orofacial dysfunksjon. Dietten må dermed justeres etter hyppige vektkontroller for å sikre tilstrekkelig vektøkning. Det kan være en løsning å øke kaloritettheten i maten. Energibehovet hos spedbarn med PWS varierer, og er ikke nødvendigvis redusert.

Når hyperfagien utvikles er det nødvendig med en streng regulering av matinntaket da energibehovet kan være så lavt som 60 % av behovet hos barn av samme størrelse. Det blir da svært viktig med en nøye sammensatt diett for å sikre et tilstrekkelig inntak av de ulike næringsstoffene (19). Dietten bør bestå av kalorifattig, fiberrik mat. For å øke volumet av maten bør store mengder grønnsaker benyttes, mens sukker- og fettrike matvarer bør begrenses. Særlig viktig er det å kontrollere om inntaket av essensielle fettsyrer, vitaminer og mineraler er tilstrekkelig, og eventuelt sikre tilskudd ved behov (25).

En norsk studie av næringsinntaket hos barn fra 2-4 år med PWS, viser at flere av barna med sin restriktive diett har et for lavt inntak av flere viktige næringsstoffer. Ser man bort ifra kosttilskudd, er inntaket for lavt av jern, kalsium, vitamin D og tocopherol (vitamin E). I tillegg er inntaket av fett faretruende lavt hos enkelte av barna, noe som kan påvirke utviklingen av hjernen og sentralnervesystemet. Resultatene i studien tyder på at foresatte har behov for veiledning i forhold til sammensetning av dietten og valg av kosttilskudd. Det anbefales derfor regelmessig oppfølging fra klinisk ernæringsfysiolog (33).

1.2 Et eksempel på sammensetning av den daglige dietten

Personer med PWS har, som nevnt, et redusert energibehov (34) (35). Behovet er hos de fleste redusert med 20-30% sammenliknet med andre jevnaldrende (36). Dette tilsvarer et kaloribehov på 1200-1800 kcal hos ungdom og voksne med PWS. Ved ønske om

vektreduksjon kan det være nødvendig å begrense det daglige inntaket til 1000-1200 kcal. Næringsinntaket må justeres etter personens vektutvikling, aktivitetsnivå, eventuell veksthormonbehandling, samt behov for tilskudd av vitaminer og mineraler.

Eksempel på daglig diett som inneholder 1000 kcal (se bilde) (36):

- Frokost: Èn skive grovt brød med magert pålegg og pynt av grønnsaker. Èn frukt og ett glass melk.
- Lunsj: Èn skive grovt brød med magert pålegg og pynt av grønnsaker, èn lettyoghurt
- Mellommåltid: Èn frukt
- Middag: 100 gram fisk/kjøtt, 2 dl. kokt pasta, en halv tallerken (300 gram) grønnsaker med 2 ss. dressing / 0,5 dl. mager saus
- Kveldsmat: Èn skive grovt brød med magert pålegg og pynt av grønnsaker
- Kalorifri drikke, helst vann, til måltidene og mellom måltidene.



1.3 Hyperfagi og søk etter mat

Følelse- og adferdsvansker er relatert til tendensen til og alvorlighetsgraden av hyperfagi. Det er uklart om tilstander som angst og depresjon gir utvikling av en alvorligere grad av hyperfagi, eller om en alvorlig hyperfagi skaper nedstemthet og bekymring. Uansett er det en tydelig påvirkning mellom hyperfagi og følelse- og adferdsvansker ved PWS.

Adferden knyttet til hyperfagi øker i de fleste tilfeller ved økende alder, og reflekterer individets utvikling av eget repertoar og kapasitet til å bedrive matsøkende adferd. Tendensen til hyperfagi er derimot stabil gjennom hele utviklingen når hyperfagien først har oppstått. Alvorlighetsgraden av hyperfagien reduseres hos de fleste eldre voksne med PWS. Det er

uenighet rundt om det finnes en mulig sammenheng med en samtidig reduksjon av adferdsvansker og symptomer på tvangshandlinger hos eldre voksne med PWS (37).

Foreldre rapporterer ofte søk etter og stjeling av mat som et problem. Studier har gjort motstridende funn ved undersøkelse av dette fenomenet. Mulig kan dette skyldes at testsituasjonene i varierende grad føles kunstig for de deltakende, og at personene med PWS frykter at de blir overvåket. Det er slått fast at personer med PWS foretrekker søte og fettrike matvarer, og i større grad spiser uvanlige kombinasjoner av matvarer, samt kontaminert eller mulig kontaminert mat. De kan ofte muntlig fortelle hva som er akseptabelt å spise, men i mange tilfeller er det ikke samsvar mellom tale og handling (38).

1.4 Ghrelin

Ghrelin er et hormon som stimulerer appetitten og indirekte kan forårsake vektoppgang hos mennesker som følge av økt energiinntak grunnet dysregulering av sult/metthetshormonene. Syntesen av ghrelin skjer i hovedsak i enteroendokrine celler i ventrikkelen, men også i hypothalamus, hypofysen, tynntarmen og lungene. Ghrelinkonsentrasjonen er normalt inverst relatert til kroppsvekt, er høyere under sult og øker i etterkant av vekttap. Ghrelin signaliserer lagring av energi for å unngå videre vekttap og gjenopprette den vanlige kroppsvekten (39).

En studie har vist tre ganger økt nivå av plasmaghrelin hos voksne med PWS. Mekanismene for de økte nivåene er uklare, men man antar at de høye ghrelinnivåene er delvis årsak til hyperfagi og fedme ved PWS (40).

En annen studie som undersøkte ghrelinnivåene hos barn med PWS, fant høyere Ghrelin-nivåer enn hos andre overvektige, men ikke signifikant høyere enn hos normalvektige barn. Hos barna med PWS viste ghrelin-konsentrasjonene ingen korrelasjon med alder, BMI, leptin eller insulin. Dette i motsetning til hos personer som ikke har PWS. Den manglende økningen av ghrelinnivåene hos barn med overvekt forårsaket av andre genetiske defekter i f.eks leptin, indikerer at ghrelin er årsaken til fedmen ved PWS. Dette gjennom de kjente mekanismene ved ghrelin som inkluderer økt matinntak og redusert energiforbruk (39).

1.5 Adferd ved matinntak

En studie av barn med PWS viser at de bruker lengre tid på et måltid sammenliknet med overvektige og normalvektige personer i samme alder (41). I studiet var det er totalt sett ingen signifikant forskjell i matmengden som ble inntatt, men det var store individuelle forskjeller. Det var også en øvre begrensning på matmengden som ble tilbudt. En annen studie har vist at personer med PWS inntar inntil tre ganger flere kalorier enn normalvektige og overvektige kontrollgrupper ved tilgang på ubegrensede matmengder (42). Personene med PWS holdt en lav, jevn hastighet gjennom hele måltidet, og spiste saktere både enn de normalvektige og overvektige i begynnelsen av måltidet. Den lave hastigheten i begynnelsen av måltidet, den lange varigheten av måltidet og den manglende reduseringen av hastigheten på slutten, tyder på at manglende metthetsfølelse er mer uttalt enn økt sultfølelse (41).

1.6 Strategier for å overholde dietten

Fagpersonell har utarbeidet en rekke anbefalinger for å møte utfordringene knyttet til adferd og ernæring ved PWS på best mulig måte. Enkelte strategier går ut på å begrense tilgangen til mat ved å ha begrensede mengder mat i huset, ha låsbare skap og kjøleskap, benytte bevegelsessensorer på kjøkkenet, samt unngå besøk til steder som tilbyr/selger mat eller snacks. Andre strategier inkluderer opplæring av personer i nærmiljøet, følge en tydelig kostplan, konstant veilede personen i matsituasjoner, ha svært regelmessige måltider, la personen ha med egen spesialmat på skole/barnehage/sosiale samlinger, benytte en liten tallerken så porsjonen ser større ut og å servere kun en halv porsjon av gangen, så personen kan få ”to” porsjoner ved måltidet.

Særlig utfordrende er avvik fra de daglige rutinene. Måltider på restaurant, besøk hos andre, bursdager og andre sosiale samlinger, krever for de fleste med PWS nøye planlegging og forberedelse i forkant, klare avtaler, samt veiledning underveis. Et annet utfordrende område er oppnåelse av tilstrekkelig kunnskap og forståelse hos personer i nærområdet, slik at de ikke gir personen med PWS ekstra mat for å unngå raseriutbrudd, som respons på egen dårlig samvittighet, eller til tross for at personen har sin egen lavkalorimat medbrakt (43).

1.7 Effekt på familien

En person med PWS har stort behov for rutiner og forutsigbarhet, og avvik fra de normale måltidene kan derfor ofte utløse diskusjon og eventuelt raseriutbrudd. Restaurantbesøk,

forskyving av måltider og ekstra mellommåltider blir dermed ofte komplisert. Familien til en hjemmeboende person med PWS, må ofte gjemme unna mat og snacks, kun innta kaloririk snacks når personen ikke er til stede, og ellers spise en kalorifattig diett med mindre personen med PWS har sin egen mat.

Opplæring i strategier for å overholde dietten, men ikke minst for å takle utfordrende adferd knyttet til både matinntak og andre situasjoner i hverdagen, vil ofte være svært nyttig for å redusere konfliktnivået i hjemmet (43).

1.8 Mulige årsaker til hyperfagien ved PWS

Det er usikkert hva som forårsaker hyperfagien ved PWS. Som tidligere nevnt, er trolig en manglende eller forsinket metthetsfølelse en viktigere komponent av problemet enn ubegrenset sult. (41) Andre mulige komponenter av problemet kan være en hyperrespons i belønningssystemene i hjernen hvor mat blir noe som misbrukes, samt en forstyrrelse i oppfatningen av indre psykiske fornemmelser.

En studie tar for seg to mulige forklaringer på årsaken til hyperfagien. Den første mulige forklaringen innebærer at det er en direkte sammenheng mellom den manglende ekspresjonen av "PWS-genene" og en forstyrrelse av ledningsbanen for matinntak i hypothalamus.

Hyperfagi ved PWS er altså en direkte konsekvens av mangelfull utvikling og normal funksjon av hypothalamus. Den andre teorien er at en unormal placentafunksjon forårsaker en unormal energitilførsel til fosteret i livmoren. Det oppstår da kompensatoriske mekanismer i fostervevet som skaper en høy terskel for metthetsfølelse. Dette kommer til uttrykk når spedbarnet for kontroll over sin egen energibalans. Eventuelt kan den genetiske defekten ved PWS forårsake sult hos fosteret som leder til en unormal utvikling av hjernen, mulig grunnet redusert placentafunksjon (44).

2 Fysisk aktivitet

2.1 Kroppssammensetning og energiforbruk

Flere studier angir en økning i fettmasse, og en reduksjon i fettfri kroppsmasse (lean body mass, LBM) ved PWS. Allerede i spedbarnsalderen forekommer dette mønsteret, til tross for undervekt og fravær av hyperfagi. Fettdistribusjonen skiller seg også fra individer med fedme av andre årsaker, da mengden fettvev viser en signifikant større økning på ekstremitetene ved PWS. Den fettfrie kroppsmassen er dog redusert over hele kroppen. Den naturlige utviklingen ved PWS er en gradvis forverring av ratioen fettfri kroppsmasse og fettmasse.

Den stadige økningen i fettmasse indikerer et misforhold mellom energiinntak og energiforbruk. Da også nyfødte undervektige med PWS også har en økt fettprosent, kan ikke økt energiinntak være den fullstendige forklaringen (45).

Det totale energiforbruket påvirkes av kroppssammensetning, fysisk aktivitet og metabolsk rate. Muskler er det vevet med størst metabolsk aktivitet, og årsak til størsteparten av energiforbruket hos mennesker. Sammenliknet med andre overvektige, har personer med PWS en lavere andel fettfri kroppsmasse, de har altså blant annet en redusert mengde muskelvev. Sammenliknet med overvektige av samme kjønn og skjelettalder, har personer med PWS redusert metabolsk rate både ved søvn og ved hvile. Den reduserte mengden muskelvev er i hovedsak årsaken til dette. I tillegg til redusert mengde muskelvev og spontan aktivitet (se del II, avsnitt 2.3), er det effektive energiforbruk hos personer med PWS svekket under aktivitet (35) (34).

2.2 Nevromuskulær funksjon og muskelstyrke

Flere studier fastslår strukturelle og funksjonelle forandringer i muskelvevet ved PWS. Det forekommer atrofi av type 2-muskelfiber, inkludert manglende type 2B-fiber og umodne type 2C-fiber. I tillegg finnes type 1-fiber av redusert størrelse (46). Man finner også morfologisk unormale kontraktile elementer, mulig unormal mitokondriefunksjon (47) og hypoeksitabilitet i kortikale motorområder (48). Det er dog gjort få studier på dette området. Ytterligere undersøkelser er nødvendig før man med sikkerhet kan fastslå sammenhengen mellom strukturelle og funksjonelle forandringer i muskelvevet, og kliniske symptomer som hypotoni, redusert muskelmasse og muskelstyrke. Redusert muskelmasse kan likevel ikke være eneste årsak til redusert muskelstyrke, da reduksjonen i muskelstyrke er mye større enn forventet i forhold til gjenværende muskelmasse (45). En studie viser at personer med PWS har en reduksjon i muskelstyrke på hele 70% i knebøyerene (49). Samme studie viser at personer med PWS har svakere knebøyer og knestrekker enn både andre overvektige og normalvektige. Den reduserte muskelstyrken kan dermed heller ikke kun skyldes overvekten (49).

Det er mulig at enkelte av de kliniske symptomene forårsakes delvis av medfødt muskelpatologi og delvis sekundært til manglende bruk av muskelvevet, men det er som nevnt nødvendig med mer forskning på dette området for å fastslå mulige sammenhenger (45).

2.3 Bevegelsesmønster og spontan aktivitet

Hypotoni og nedsatt koordinasjon er med på å bidra til en bedagelig livsstil hos personer med PWS. Et studie viser 35 % redusert spontan fysisk aktivitet inkludert forflytning, sammenliknet med andre overvektige. Det var en større reduksjon av horisontal aktivitet (f.eks. gange) enn vertikal aktivitet (f.eks. oppreisning) (35).

De motoriske utfordringene er størst i nyfødtp perioden, da barnet grunnet hypotoni og muskelsvakhet, har vansker med å overvinne tyngdekraften, og dermed får en kraftig forsinkelse av sin motoriske utvikling. Denne perioden er kritisk for utvikling av cortex og muskler, en utvikling som stimuleres av motorisk aktivitet (45).

Personer med PWS har et gangmønster som skiller seg ut sammenliknet med både overvektige og normalvektige. De beveger seg i et roligere tempo med en kortere skrittlengde og redusert tid hvor hele vekten bæres på ett ben. Det er mindre bevegelse i kne og ankelledd, og et redusert fraspark. Under fasen hvor benet er i bakken, er det økt forekomst av hyperrektendert kneledd. I fellesskap med andre overvektige, har personer med PWS ofte en økt utadrotasjon av benet under gange, noe som trolig skyldes økt mengde fettvev på innsiden av låret. En mulig forklaring på dette spesielle gangmønsteret er at personer med PWS er hypotone. De har derfor, som nevnt, en forsinket motorisk utvikling, og utvikler sitt gangmønster når de allerede har utviklet en overvekt. Videre forverring av overvekten og påvirkning av leddene, små føtter, scoliose, og hypotoni bidrar til å ytterligere utvikle det typiske gangmønsteret (50).

2.4 Balanse

Personer med PWS har en redusert balansekapasitet sammenliknet med både normalvektige og overvektige. I tillegg til overvekt, har personer med PWS som regel en rekke dysmorfe trekk, som redusert høydevekst, hypoton muskulatur, små hender og føtter og scoliose. De nevnte trekkene kan alle påvirke den posturale stabiliteten negativt. Tester viser at både statisk og dynamisk balanse er nedsatt hos personer med PWS, og at balansen er redusert både i mediolateral og anterioposterior retning (51).

2.5 Treningsprogram

Personer med PWS vil ha stor nytte av å regelmessig gjennomføre et treningsprogram for å øke sin fysiske kapasitet og øke graden av spontan aktivitet i det daglige. En studie viser at ved å daglig gjennomføre et enkelt styrkeprogram hjemme, oppnådde personere med PWS opp mot en tredobling av sin fysiske kapasitet. Samtidig økte den spontane aktiviteten fra 45,1 % til 70,7 % av kontrollgruppens opprinnelige spontane aktivitet. 3 måneder etter at gjennomføringen av treningsprogrammet ble avsluttet, var den fysiske kapasiteten noe redusert. Den var likevel forbedret sammenliknet med utgangsverdiene. Studien viser at personer med PWS har positiv effekt av styrketrening, og man anbefaler regelmessige treningsøkter. Trening av de ulike muskelgrupper og øvelser bør varieres, også for å unngå kjedsomhet (52).

Allerede fra spedbarnsalder bør man utføre program for å motvirke hypotonien og stimulere til oppnåelse av motoriske milepæler. Slik kan man for eksempel begrense utviklingen av det karakteristiske gangmøsteret ved PWS (50). Grunnet den reduserte balansekapasiteten bør også styrketrening av ankelmuskulaturen, samt balansetrening inngå i treningsprogrammet. På den måten kan man reduserer både redselen og risikoen for fall (51).

Et forslag til en ukes treningsplan for ungdom/voksne med PWS:

Tidspunkt og type fysisk aktivitet må tilpasses behovene og interessene til den enkelte med PWS. Treningsplanen under er ment å gi en pekepinn for hvordan man kan gjøre fysisk aktivitet til en naturlig og mest mulig lystbetont del av hverdagen. Planen følger i stor grad rådene for fysisk aktivitet fra Helsedirektoratet til den generelle befolkning (53).

For de fleste med PWS vil det være nødvendig med med en til en-oppfølging under aktivitetene for å opprettholde intensiteten og fullføre øvelsene. Også ved turgåing vil det ofte være nødvendig med følge for å unngå handling på kiosk/butikk. For mange fungerer det best å legge tidspunktene for trening slik at det kommer et måltid direkte etterpå. Å hele tiden sette seg små mål, slik at man jevnlig får følelsen av å lykkes, samt skriftlige kontrakter knyttet til treningen, er ofte nyttige virkemidler for å få gjennomført treningsplanen over tid.

Tabell 6 Treningsplan for ungdom / voksne med PWS

Ukedag	Fysisk aktivitet
Mandag	Gå til og fra skole/arbeid (totalt 2 km) med følge. Trening hos fysioterapeut: 30 min kondisjonstrening med pulsklokke, samt styrkeøvelser for under- og overekstremiteter, mage og rygg.
Tirsdag	Gå til og fra skole/arbeid (totalt 2 km) med følge. 30 minutter styrkeprogram hjemme etter DVD. Utføres sammen med en omsorgsperson.
Onsdag	Gå til og fra skole/arbeid (totalt 2 km) med følge. Trening hos fysioterapeut: 30 min kondisjonstrening med pulsklokke, samt styrkeøvelser for under- og overekstremiteter, mage og rygg.
Torsdag	Gå til og fra skole/arbeid (totalt 2 km) med følge. Allsporttrening for utviklingshemmede i idrettslaget. 1 times variert trening med ballaktiviteter, styrke-, kondisjons- og balanseøvelser.
Fredag	Gå til og fra skole/arbeid (totalt 2 km) med følge. 500 meter svømming sammen med støttekontakt.
Lørdag	3 km tur med følge.
Søndag	3 km tur med følge.

En annen studie viser gode resultater ved 4 uker lange intensive treningsopphold opptil 4 ganger årlig for ungdom og voksne med PWS. Deltakerene oppnådde i gjennomsnitt et vekttap på 5,3 kg, som tilsvarte en BMI-nedgang på 2,1 enheter. Enkelte deltakere fikk en nedgang i BMI på hele 8,9 enheter over en 6 års periode. Under oppholdet hadde deltakerne et daglig kaloriinntak på 1500 kcal. Treningsmengden under oppholdet var 6,5 timer daglig. Da treningen utføres i et roligere tempo og med hyppige avbrytelser, vil energiforbruket være lavere enn hos andre overvektige. Helt essensielt for å opprettholde deltakelse i treningen og unngå raseriutbrudd, var lystbetont aktivitet med lagarbeid og konkurranser. I tillegg var det helt nødvendig å nøye balansere treningen med pauser, terapi og andre mindre fysisk

krevende aktiviteter som deltakerne trivdes med. Dette for å unngå utmattelse og raseriutbrudd, og stimulere utviklingen av en bedre selvfølelse, vennskap og lagånd. Reduksjonen i BMI kan opprettholdes mellom treningsoppholdene om personen med PWS får hjelp til å holde sin diett og utføre en viss mengde daglig trening (54).

2.6 Veksthormon og fysisk aktivitet

Som tidligere nevnt, har tilskudd av veksthormon en positiv effekt på kroppssammensetningen ved PWS. I tillegg er det rapportert en positiv innvirkning på motorisk kapasitet, men det er usikkert om det finnes en direkte sammenheng mellom veksthormon, muskelstyrke, muskelmasse og motorisk kapasitet. Det er imidlertid fastslått at fysisk trening også påvirker kroppssammensetningen positivt og samtidig sikrer bruk av muskulaturen. Man anbefaler derfor deltakelse i treningsprogram i kombinasjon med tilskudd av veksthormon. Det er svært sannsynlig at behandling med veksthormon og fysisk trening i kombinasjon gir en bedre effekt på kroppssammensetning og fysisk kapasitet enn hver enkelt av dem alene. Særlig spedbarn vil ha stor nytte av tidlig behandling og trening for å oppnå motoriske milepæler og øke muskelstyrken, da trening i denne perioden vil påvirke utviklingen av muskler og cortex (45).

3 Adferd og psykiske lidelser

3.1 Raseriutbrudd

Raseriutbrudd forekommer i alle aldersgrupper med PWS, og frekvensen øker ved økende alder (10). Slike utbrudd kan oppstå svært plutselig, og det vil variere hvor utagerende personen er under utbruddet. For å unngå flest mulige utbrudd, blir det viktig å identifisere faktorer som utløser, forsterker og opprettholder slik adferd (5). Endringer av rutiner eller avtaler, og uklarheter rundt mat/måltider, kan være eksempel på slike faktorer.

3.2 Riualer og ritualpreget adferd

Hos personer med PWS finnes en høy prevalens av ritualpreget og repeterende adferd. Dette betyr ikke at en obsessiv-kompulsiv lidelse nødvendigvis foreligger. Adferden ved PWS vil ofte likne den man ser tidlig i barneårene hos personer uten psykisk utviklingshemming. Det viser seg gjennom gjentatte spørsmål, humørsvingninger, raserianfall, rituell adferd og behov for rutine. Typiske symptomer på obsessiv-kompulsiv lidelse, som telling, behov for å sjekke gjentatte ganger og økt hygiene, forekommer sjelden ved PWS. Symptomer på

tvangshandlinger forekommer mye hyppigere ved PWS enn hos individer med tilsvarende IQ, BMI og alder (55). Prevalensen er særlig høy hos ungdom og unge voksne med PWS, men enkelte symptomer som repetitiv tale, forekommer fra tidlige barneår. Andre vanlige symptomer på tvangshandlinger ved PWS er hamstring, behov for å vite eller spørre om noe, og orden og arrangering av gjenstander (10). En studie viser at i motsetning til personer med obsessiv-kompulsiv lidelse, synes ikke personer med PWS å utføre sine repetitive handlinger for å lindre angst eller uro, men tvert imot fordi det gir dem glede. Det finnes også likheter mellom den repetitive adferden ved PWS og ved autisme-spektrum lidelser (8). Omfanget av tvangstanker er vanskeligere å avdekke, da endel personer med PWS mangler et tilstrekkelig utviklet språk og innsikt i egne tanker, til å fortelle om dette (55).

3.3 Affektive lidelser inkludert affektive psykoser

Personer med PWS har en økt risiko for å utvikle affektive lidelser, inkludert psykoser (56). Symptomene kan være diffuse, men en forverring av adferd, økning av labilt humør, selvmordstanker, tap av interesser, redusering av konsentrasjonen, forandring av søvnmønsteret, redusert eller økt aktivitet og unormale sanseopplevelser kan være tegn på en underliggende affektiv lidelse (5).

Prevalensen av psykoser er høyere ved PWS generelt enn hos normalbefolkningen, og for personer med PWS grunnet UPD eller defekt ved imprinting (se del I, avsnitt 3.3.) er risikoen særlig høy. Personer med PWS er særlig sårbare for motgang eller endringer i miljøet omkring dem, og dette kan være faktorer som bidrar til å utløse en psykose (8).

3.4 Skinpicking (hudplukking)

Skin picking innebærer å lage sår i huden, og utføres av de fleste med PWS. Det er usikkert hva som forårsaker skin picking ved PWS, men enkelte studier antyder at det er assosiert med humør og ubalanse i omsetningen av serotonin. Man bør fastslå hvilke faktorer som utløser adferden hos den enkelte, som et spesielt humør eller kjedsomhet, og benytte distraherende teknikker for å avbryte påbegynt plukking. Infeksjoner og irritasjon i og rundt sårene må behandles, også for å unngå ytterligere forverring av tendensen til skin picking (5).

Mer uvanlig enn hudplukking, men fortsatt med en prevalens på 15 % hos voksne med PWS, er rektalplukking. Hos personer med PWS grunnet UPD (se del I, avsnitt 3.3) er prevalensen

økt. Rektalplukking kan forårsake betydelige medisinske komplikasjoner som blodtap, skade på anal sfinkter og perirektal abscess.

3.5 Håndtering av adferdsvansker

Forekomst og grad av de ulike adferdsvanskene vil variere i takt med personens alder og utvikling. Det bør være et kontinuerlig samarbeid mellom foresatte, andre omsorgspersoner og barnelege / psykolog for å sikre best mulig veiledning i de ulike fasene.

Generelt synes håndtering som fokuserer på å belønne ønsket adferd, og om mulig ignorere uønsket adferd, å fungere best. Man bør aldri benytte matvarer som belønning eller straff, men andre belønningssystemer med kortsiktige mål som leder fram mot et større mål, kan fungere godt (19). Ubehandlet vil adferdsvanskene gjøre det vanskelig for individer med PWS å utnytte sitt IQ-potensial fullstendig. De scorer også signifikant dårligere i sosiale tester sammenliknet med individer med tilsvarende IQ. Adferdsvansker knyttet til mat er som regel mest energikrevende, og man bør derfor starte med å utarbeide og benytte teknikker for å takle denne adferden. Senere kan man rette fokus mot annen uønsket adferd (8).

Symptomer på obsessiv-kompulsiv lidelse, depresjon, angst og psykose bør tydeliggjøres, slik at foresatte tidlig kan gjenkjenne disse, og man kan vurdere om medikamentell behandling er indisert. Som tidligere nevnt er det gjort få studier på PWS og effekten av medikamenter ved psykiske lidelser. (19).

4 Livskvalitet

Personer med PWS forholder seg til en rekke fag- og omsorgspersoner. Disse personene er med på å utforme ulike regler og rutiner, passer på at disse overholdes og begrenser friheten og uavhengigheten til personen med PWS der det er nødvendig. Det er satt spørsmål ved i hvilken grad livskvaliteten påvirkes av syndromet, behandlingen og omsorgen.

En studie viser at hos personer med PWS, uavhengig av alder, er både de fysiske og mentale aspektene tilknyttet livskvalitet kraftig svekket. Hos personer med PWS over 14 år er de fysiske aspektene relatert til kroppsvekt, og reduseres ytterligere ved økende vekt. Derimot forbedres de mentale aspektene ved økende vekt, uten at man kan fastslå en sikker årsak til dette. De mentale aspektene svekkes ved forekomst av typiske ansiktstrekk for syndromet.

Hos barn under 15 år med PWS er også foresattes livskvalitet svekket, mulig grunnet påvirkning av deres tid, følelser og aktiviteter i hverdagen. De barna som scorer høyest på MMS-testen (Mini Mental Status), har lavere selvfølelse, og større fokus på egen kropp og sykdom. (57)

Del III - Diskusjon og konklusjon

PWS er en svært kompleks lidelse, både genetisk med ulike molekulære mekanismer som gir flere ulike fenotyper, og med en klinisk utvikling gjennom flere faser som er typisk for syndromet ved ulike aldersgrupper. Syndromet byr på ulike utfordringer. Mest iøynefallende er ofte den uttalte hypotonien og utviklingen av hyperfagi, samt mulighet for overvekt. Den typiske adferden ved PWS vil hos de fleste ha stor påvirkning på hverdagen for personen med syndromet og dens omsorgspersoner.

En svært restriktiv livslang diett er en særlig viktig del av behandlingen ved PWS. Viktige faktorer for å kunne opprettholde dietten er å innarbeide faste vaner, begrense tilgangen og behovet får å ta egne avgjørelser knyttet til mat. Årsaken til hyperfagien ved PWS er fortsatt usikker, det vil i framtiden være viktig å fastslå årsaken for videre å kunne utvikle farmakologiske midler som kan dempe hyperfagiens omfang. Kanskje vil slike medikamenter også kunne bidra til en reduksjon av uønsket adferd og raseriutbrudd som ofte er knyttet til situasjoner som handler om mat. Longitudinelle studier for å fastslå årsaken til reduksjonen av symptomene på hyperfagi hos middelaldrende med PWS, kan bidra til å komme nærmere årsaken til hyperfagien. Gjennom å redusere hyperfagien vil man ha muligheten til å dempe fedmeutviklingen som er en av de viktigste faktorene til den høye mortaliteten hos voksne ved PWS.

Det er en utfordring å ivareta en streng kontroll over næringsinntaket ved PWS, samtidig som man må sikre et tilstrekkelig inntak av alle viktige næringsstoffer. Dette gjelder næringsstoffer som essensielle fettsyrer, jern, kalsium, vitamin D og tocopherol (vitamin E), hvor inntaket ofte er for lavt ved PWS. Personer med PWS er som kjent særlig utsatt for å utvikle osteoporose, og forebygging gjennom kosten blir dermed særdeles viktig.

Personer med PWS har lav hastighet på matinntaket gjennom hele måltidet, men mangler en reduksjon av hastigheten mot slutten av måltidet. Dette tyder på at en manglende

metthetsfølelse er mer uttalt enn en økt sultfølelse. Det er i tillegg vist at personer med PWS kan spise hele tre ganger flere kalorier ved et måltid enn jevnaldrende ved tilgang på ubegrensede mengder mat.

Tilbøyeligheten hos personer med PWS til å søke etter eller stjele mat, samt den økte tilbøyeligheten til å spise uvanlige kombinasjoner av mat og kontaminert eller mulig kontaminert mat, gjør det ekstra utfordrende å overholde dietten. At det i tillegg ofte er manglende samsvar mellom tale og handling i forhold til hva det er akseptabelt å spise kompliserer det hele.

Følelse- og adferdsvansker er relatert til hyppigheten og alvorlighetsgraden av hyperfagien. Om det er tilstander som angst og depresjon som gir utvikling av en alvorligere grad av hyperfagi, eller om en alvorlig hyperfagi skaper nedstemthet og bekymring er usikkert. Personer med PWS som har en BMI < 25 viser større grad av frustrasjon gjennom biting, skrik og slag mot hodet enn personer med en høyere BMI. Kanskje vil en svært streng kontroll av dietten skape økt stress og frustrasjoner for personer med PWS som dermed resulterer i økt forekomst av adferdsvansker. Dette viser behovet for å balansere ønske om vekttap mot risikoen for økt forekomst av adferdsvansker.

Personer med PWS er svært avhengig av faste rutiner, tydelige avtaler og forutsigbarhet for å kunne fungere best mulig i sin hverdag. Det er nødvendig med et tett samarbeid mellom alle omsorgspersonene rundt et individ med PWS, slik at regler, beskjeder og avtaler samsvarer og overholdes konsekvent. Dette både for å unngå situasjoner der personen med PWS får tilgang til mat/matmengder utenom dietten, og for å unngå usikkerhet som raskt leder til frustrasjon og tar oppmerksomheten bort fra andre gjøremål.

Personer med PWS har fra nyfødtpå perioden en økning av fettvev og en reduksjon av fettfri kroppsmasse, som i hovedsak skyldes redusert mengde muskelvev. I hvile og under søvn vil personer med PWS ha et lavere energiforbruk sammenliknet med normalbefolkningen grunnet den reduserte fettfrie kroppsmassen. Flere studier fastslår fysiologiske og strukturelle forandringer i muskelvevet, som også bidrar til å forklare den reduserte muskelstyrken. Fysisk trening er derfor en svært viktig del av behandlingen ved PWS.

Personer med PWS bør jevnlig utføre treningsprogram som i tillegg til å øke energiforbruket, bedrer koordinasjon, muskelstyrke og balanse. Dette vil videre bidra til å øke den spontane aktiviteten, som også er redusert hos personer med PWS. Utfordringen blir å motivere til å gjennomføre treningsøktene. Det er nødvendig med variasjon av lystbetonte øvelser, konkurranser og oppnåelse av nye personlige rekorder. Det er også viktig å opprette gode rutiner i hverdagen for når treningen skal gjennomføres. Så og si alle personer med PWS vil ha nytte av å samarbeide med fysioterapeut gjennom hele livet. For enkelte kan det være behov for ortopediske hjelpemidler som spesialsko eller korsett, og særlig tidlig i barneårene kan ulike treningshjelpemidler være nyttige.

Langtidsbehandling med veksthormon ved PWS har de siste årene vist seg å øke lengdeveksten, fettfri kroppsmasse, aktivitetsnivået og å redusere fettmassen. Effekten på kognitiv utvikling og adferd er noe mer diffus, men også her er det observert positive resultater. Det er usikkert om behandlingen av småbarn øker den kognitive utviklingen direkte eller om effekten kommer indirekte ved at barnet i større grad blir kapabel til å bevege seg rundt og utforske omgivelsene. Foreldre rapporterer også at barna under behandling med veksthormon er mer oppmerksomme og viser større glede ved fysisk aktivitet.

Hos personer med PWS som bor sammen med sin familie, vil den strenge dietten, utfordrende adferd, behovet for jevnlig trening, faste rutiner og forutsigbarhet prege familielivet. Foreldre til barn med PWS har en høyere forekomst av problemer i familierelasjoner, sammenliknet med foreldre til barn med psykisk utviklingshemming av andre årsaker. Foreldrene savner konkrete råd i forhold til hvordan de skal begrense tilgangen til mat, samt hvordan de kan begrense negativ adferd knyttet til mat og i andre situasjoner. Foreldre og andre omsorgspersoner til personer med PWS bør derfor få veiledning i håndtering av adferdsvansker, så vel som veiledning knyttet til riktig ernæring og fysisk aktivitet. Å etablere og overholde rutiner i hverdagen for ernæring og fysisk aktivitet, er krevende for alle som berøres. Man bør derfor etterstrebe å oppnå et mest mulig harmonisk familieliv.

De etiske aspektene rundt grad av frihet og retten til å ta egne avgjørelser krever kontinuerlig evaluering. Foreldre til barn med PWS bør få opplæring og veiledning i riktig kosthold, fysisk aktivitet og håndtering av adferdsvansker, og skal deretter, som andre foreldre, handle etter barnets beste interesser. Dette vil blant annet innebære å begrense tilgangen til mat, samt sikre en aktiv hverdag. Søsken som spiser annen/større mengde mat, og tiden som tilbringes

utenfor hjemmet (skole, fritidsaktiviteter) kan gjøre det utfordrende å holde kontroll over matinntaket. Ytterligere komplisert blir det ved økende alder og grad av uavhengighet. Hos voksne med PWS må man hele tiden veie respekten for autonomien og retten til å bestemme over eget liv opp mot risikoen for utvikling av helseskadelig overvekt.

Hos personer med PWS er metthetsfølelsen som kjent kraftig redusert, noe som gir svært liten kontroll over eget matinntak. Overvekten de står i fare for å utvikle er ikke bare fysisk helseskadelig, men kan også gi vansker med bevegelse og videre virke negativt på livskvaliteten. Ved å begrense tilgangen på mat, og minimere avgjørelsene de selv er nødt til å ta knyttet til matvarer, begrenser man tankene knyttet til mat og reduserer stressnivået. På den måten gir man personer med PWS muligheten til å konsentrere seg om andre gjøremål i hverdagen.

De ulike genetiske mekanismene som forårsaker PWS, gir ulike fenotyper som til en viss grad også gir noe variasjon i utfordringene ved syndromet. Personer med PWS forårsaket av UPD, vil for eksempel ofte ha lavere forekomst av adferdsproblemer, men en betydelig økt risiko for autisme-spektrum lidelser og affektive lidelser inkludert psykoser. Hos personer med PWS forårsaket av delesjon, særlig delesjon type I, forekommer alvorlige adferdsvansker langt hyppigere.

Så og si alle med PWS vil ha behov livslange koordinerte tjenester fra flere yrkesgrupper. I den anledning kan en ansvarsgruppe være svært nyttig. God koordinering og tett samarbeid mellom de ulike aktørene er nødvendig for å få en helhetlig oversikt over omsorgen rundt en person med PWS. Dette vil både øke kvaliteten på omsorgen, samt redusere belastningen på omsorgspersonene. Blir omsorgen for fragmentert, og legen kun opptatt av veksthormonbehandlingen og hormonverdier, ernæringsfysiologen kun av dietten, barnehagepersonalet kun av adferdsvanskene osv., vil resultatene heller ikke bli optimale. Å utvikle og gjennomføre et opplegg for omsorg og stimulering av en person med PWS krever et tverrfaglig team som regelmessig møtes. Behovene vil variere mellom ulike personer med PWS, og gjennom livsløpet hos en person med PWS. Opplegget må gi mening for de som møter personen med PWS i det daglige, og må veie behovet for diett og trening, opp mot livskvalitet og autonomi for personen selv.

Tidlig diagnostisering og oppstart med streng diett, oppfølging fra tverrfaglig team, plan for trening og aktivitet, veksthormonbehandling og større forståelse av adferd og psykiske vansker de siste årene, har forbedret livet til personer med PWS. Fortsatt eksisterer ubesvarte spørsmål knyttet til presist hvilke genfeil som forårsaker de ulike fenotypene. Kanskje kan disse foreløpig ukjente svarene på et senere tidspunkt bidra til en ytterligere forbedring av håndteringen og behandlingen av personer med PWS.

Kilder:

1. *Long-Term Growth Hormone Therapy Changes the Natural History of Body Composition and Motor Function in Children with Prader-Willi Syndrome.* **Aaron L. Carrel, Susan E. Myers, Barbara Y. Whitman et.al.** s.l. : J Clin Endocrinol Metab., 2010, Vol. 95(3),1131-1136.
2. *Minimum prevalence, birth incidence and cause of death for Prader-Willi syndrome in Flanders.* **Annick Vogels, Jenneke Van Den Ende, Kathelijne Keymolen et.al.** s.l. : European Journal of Human Genetics, 2004, Vol. 12, 238-240.
3. *Growth hormone therapy in the Prader-Willi syndrome.* **W.F. Paterson, M.C.D. Donaldson.** s.l. : Arch Dis Child, 2003, Vol. 88, 283-285.
4. *Prader-Willi syndrome.* **Suzanne B Cassedy, Daneil J Driscoll.** s.l. : European Journal of Human Genetics, 2009, Vol. 17, 3-13.
5. *Recommendations for the Diagnosis and Management of Prader-Willi Syndrome.* **Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP et.al.** 2008, J. Clin. Endocrinol. Metab., ss. 93:4183-97.
6. *The Prader-Willi syndrome.* **M. C. D. Donaldson, C. E. Chu, A. Cooke et.al.** 1994, Archives of Disease in Childhood, ss. 70: 58-63.
7. *Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome.* **D. Festen, M.Wevers, A.C. Lindgren et.al.** s.l. : Clinical Endocrinology, 2008, Vol. 68, 919-925.
8. *Clinical management of behavioral characteristics of Prader-Willi syndrome.* **Alan Y. Ho, Anastasia Dimitropoulos.** s.l. : Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2010, Vol. 6, 107-118.
9. *Efficacy and Safety og Long-Term Continuous Growth Hormone Treatment in Children with Prader-Willi Syndrome.* **Roderick F.A. de Lind van Wijngaarden, Elbrich P.C. Siemensma, Dederieke A.M. Festen et.al.** s.l. : Journal of Clinical Endocrinological Metabolism, 2009, Vol. 94: 4205-4215.
10. *Behavioral and psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: A population study in Japan.* **Ika Hiraiwa, Yoshihiro Maegaki, Akira Oka, et.al.** s.l. : Brain & Development, 2007, Vol. 535-542.
11. *Behavioral phenotype in adults with Prader-Willi syndrome.* **Margje Sinnema, Stewart L. Einfeld, Constance T.R.M. Schrande-Stumpel et.al.** s.l. : Research in Developmental Disabilities, 2011, Vol. 32, 604-612.
12. *Maladaptive and Compulsive Behavior in Prader-Willi Syndrome: New Insights From Older Adults.* **Dykens, Elisabeth M.** s.l. : American Journal on Mental Retardation, 2004, Vol. 109, 2: 142–153.
13. *The Relationship between Central Adrenal Insufficiency and Sleep-Related Breathing Disorders in Children with Prader-Willi Syndrome.* **Roderick F.A. de Lind van Wijngarden, Koen F.M.Joosten, Sandra van den Berg et.al.** s.l. : The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009, Vol. 94, 2387-2393.
14. www.lids.no/modules/module_123/proxy.asp?D=2&C=272&I=10820&iMenuId=1347. *TAKO-senteret.* [Internett] 2010.
15. *Growth Hormone Therapy and Scoliosis in Patients With Prader-Willi Syndrome.* **T. Nagai, K. Obata, T. Ogata et.al.** s.l. : American Journal of Medical Genetics Part A , 2006, Vol. 140A:1623–1627.
16. *Peculiar body composition in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome.* **Brambilla P, Bosio L, Manzoni P et.al.** s.l. : American Journal for Clinical Nutrition, 1997, Vol. 65(5):1369-74.
17. *Mortality in Prader-Willi Syndrome.* **Stewart L. Einfeld, Sophie J. Kavanagh, Arabella Smith et.al.** s.l. : American Journal on Mental Retardation, 2006, Vol. 111, 193-198.

18. **Suzanne B. Casedy, Stuart Schwartz.** www.ncbi.nlm.nih.gov. *GeneReviews; Prader-Willi Syndrome.* [Internett] 03 09 2009.
19. *Clinical Report - Health Supervision for Children With Prader-Willi Syndrome.* **Shawn e.McCandless, THE COMMITTEE ON GENETICS.** 2011, Vol. 127. ISSN 0031-4005.
20. **Arthur C. Guyton, John E. Hall.** *Textbook og Medical Physiology, Eleventh edition.* s.l. : ELSEVIER SAUNDERS, 2006.
21. *High Prevalence of Central Adrenal Insufficiency in Patients with Prader-Willi Syndrome.* **R.F.A. de Lind van Wijngaarden, Barto J.Otten, D.A.M.Festen et.al.** s.l. : J.Clin.Endocrinol.Metab., 2008, Vol. 93,1649-1654.
22. *Neurodevelopmental disorders involving genomic imprinting at human chromosome 15q11-q13.* **Stormy J. Chamberlain, Marc Lalonde.** s.l. : Neurobiology og Disease, 2010, Vol. 13-20.
23.
<http://www.frambu.no/modules/diagnoser/diagnose.asp?iDiagnoseId=37&iPageId=15008&iC atId=595>. www.frambu.no. [Internett] Frambu, Senter for sjeldne funksjonshemninger.
24. www.medterms.com. www.MedicineNet.com. [Online] WebMD.
25. *Ernæringsbehandling ved Prader-Willi syndrom: Alle må ha profesjonell diettoppfølging.* **Lindmark, Marianne.** s.l. : Norsk tidsskrift for ernæring, 2007, Vol. 4.
26. *Efficacy and Safety of Long-Term Continuous Growth Hormone Treatment in Children with Prader-Willi Syndrome.* **R. Wijngaarden, E. Siemensma, D. Festen et.al.** s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2009, Vol. 94(11), 4205-4215.
27. *Critical periods of brain growth and cognitive function in children.* **Catharine R. Gale, Finbar J. O'Callaghan, Keith M. Godfrey et.al.** s.l. : Brain, 2004, Vol. 127, 321-329.
28. **Rabben, Kai Fr.** Den hormonelle situasjonen ved Prader Willi syndrom. www.frambu.no. [Internett] 2005.
29. **Leknessund, Arild.** Overlege, barneavdelingen UNN. Tromsø : s.n., 2011.
30. *Treatment of scoliosis in patients affected with Prader-Willi syndrome using various techniques.* **Tiziana Greggi, Konstantinos Martikos, Francesco Lolli et.al.** s.l. : ScoliosisJournal, 2010, Vol. 5:11.
31. *Barn og unge med Prader Willis syndrom - rettigheter og tilrettelegging i barnehage og skole.* **Aashamar, Christian.** 2005 : Småskrift, Frambu, Vol. 22. ISBN 1501-973X.
32. *Egen bolig for unge og voksne med Prader Willis syndrom.* **Wenche Holtskog, Christian Aashamar.** s.l. : Småskrift, Frambu, 2002, Vol. 19. ISBN 1501-973X.
33. *Nutritient intake of young children with Prader-Willi syndrome.* **Marianne Lindmark, Kerstin Trygg, Kaja Giltvedt et.al.** s.l. : Food & Nutrition Research, 2010, Vol. 54:2112.
34. *Energy expenditure at rest and during sleep in children with Prader-Willi syndrome is explained by body composition.* **Edgar A. van Mil, Klaas R. Westerterp, Willem J. Gerver et.al.** s.l. : American Society for Clinical Nutrition, 2000, Vol. 71, 752-756.
35. *Energy Expenditure and Physical Activity in Prader-Willi syndrome: Comparison With Obese Subjects.* **Merlin G. Butler, Mariana F. Theodoro, Douglas C. Bittel et.al.** s.l. : American Journal of Medical Genetics, Part A, 2007, Vol. 143A:449-459.
36.
<http://www.frambu.no/modules/diagnoser/diagnose.asp?iDiagnoseId=43&iPageId=16299&iC atId=588>. www.frambu.no. [Internett] 15 09 2010. [Sisert: 30 05 2011.]
37. *Assessment of Hyperphagia in Prader-Willi Syndrome.* **Elisabeth M. Dykens, Melissa A. Maxwell, Elizabeth Pantino et.al.** s.l. : Obesity, 2007, Vol. 15,1816-1826.
38. *A measure of food seeking in individuals with Prader-Willi syndrome.* **J.Young, J.Zarcone, L.Holsen et.al.** s.l. : J Intellect Disabil Res., 2006, Vol. 50, 18-24.
39. *Serum Ghrelin Levels Are Inversely Correlated with Body Mass Index, Age, and InsulinnConcentrations in Normal Children and Are Markedly Increased in Prader-Willi*

- Syndrome*. **A.M.Haqq, I.S.Farooqi, S.O`Rahilly et.al.** s.l. : J. Clin. Endocrinol. Metab, 2003, Vol. 88,174-178.
40. *High Circulating Ghrelin: A Potential Cause for Hyperphagia and Obesity in Prader-Willi Syndrome*. **Angelo Delparigi, Matthias Tschöp, Mark L. Heiman et.al.** s.l. : The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism , 2002, Vol. 87(12), 5461-5464.
41. *Eating behaviour in Prader-Willi syndrome, normal weight, and obese control groups*. **Ann Christin Lindgren, Britta Barkeling, Anna Hægg et.al.** s.l. : The Journal of Pediatrics, 2000, Vol. 137, 1.
42. *Measurement of excessive appetite and metabolic changes in Prader-Willi syndrome*. **Holland AJ, Treasure J, Coskeran P et.al.** s.l. : Journal of the International Association for the Study of Obesity, 1993, Vol. 9:527-32.
43. *Coping with Prader-Willi syndrome*. **Dena L. Goldberg, PhD, RD og Christy L. Garrett, Cynthia Van Riper, MS, RD et.al.** s.l. : The American Dietetic Association, 2002, Vol. 102:537-542.
44. *Development of the eating behaviour in Prader-Willi Syndrome: advances in our understanding*. **CJ McAllister, JE Whittington, AJ Holland.** s.l. : International Journal of Obesity, 2011, Vol. 35,188-197.
45. *Motor problems in Prader-Willi syndrome: A systematic review on body composition and neuromuscular functioning*. **Linda Reus, Machiel Zwarts, Leo A. van Vlimmeren et.al.** s.l. : Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2011, Vol. 35, 956-969.
46. *Muscle histochemistry in the Prader-Willi syndrome*. **Sone, Sui.** s.l. : Brain & Development, 1994, Vol. 16:183-8.
47. *Coenzyme Q10 Levels in Prader-Willi Syndrome: Comparison With Obese and Non-Obese Subjects*. **Merlin G. Butler, Majed Dasouki, Doug Bittel et.al.** s.l. : American Journal of Medical Genetics, 2003, Vol. 119A:168–171.
48. *Corticospinal Physiology in Patients With Prader-Willi Syndrome*. **Carlo Civardi, Roberta Vicentini, Graziano Grugni et.al.** s.l. : Archives of Neurology, 2004, Vol. 61:1585-1589.
49. *Strength characterization of knee flexor and extensor muscles in Prader-Willi and obese patients*. **Paolo Capodaglio, Luca Vismara, Francesco Menegoni et.al.** s.l. : BMC Musculoskeletal Disorders, 2009, Vol. 10:47.
50. *Clinical implications of gait analysis in the rehabilitation of adult patients with "Prader-Willi" Syndrome: a cross-sectional comparative study ("Prader-Willi" Syndrome vs matched obese patients and healthy subjects)*. **Luca Vismara, Marianna Romei2, Manuela Galli et.al.** s.l. : Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation, 2007, Vol. 4:14.
51. *Characterisation of balance capacity in Prader-Willi patients*. **Paolo Capodaglio, Francesco Menegoni , Luca Vismara et.al.** 2010, Vol. Research in Developmental Disabilities 32,81–86.
52. *IMPROVING BODY COMPOSITION AND PHYSICAL ACTIVITY IN PRADER-WILLI SYNDROME*. **Urs Eiholzer, Yves Nordmann, Dagmar L'allemand et.al.** s.l. : Journal of Pediatrics, 2003, Vol. 142:73-78.
- 53.
- http://www.helsedirektoratet.no/fysiskaktivitet/trening_mosjon/anbefalinger_for_fysisk_aktivitet_664734. [Internett] 04 06 2010.
54. *Specific treatment of Prader-Willi syndrome through cyclical rehabilitation programmes*. **Emanuele Grolla, Gilberto Andrighetto, Pietro Parmigiani et.al.** s.l. : Disability and Rehabilitation, informa healthcare, 2011, Vol. 1-11.
55. *Prader-Willi Syndrome, compulsive and ritualistic behaviours: the first population-based survey*. **D.J. Clarke, H. Boer, J. Whittington et.al.** s.l. : The British Journal of Psychiatry, 2002, Vol. 180, 358-362.

56. *Development of the eating behaviour in Prader–Willi Syndrome: advances in our understanding.* **CJ McAllister, JE Whittington and AJ Holland.** s.l. : International Journal of Obesity, 2011, Vol. 35,188-197.
57. *Quality of life assessment in a sample of patients affected by Prader-Willi syndrome.* **Pietro Caliandro, Graziano Grugni, Luca Padua et.al.** s.l. : Journal of Paediatrics and Child Health, 2007, Vol. 43, 826-830.