

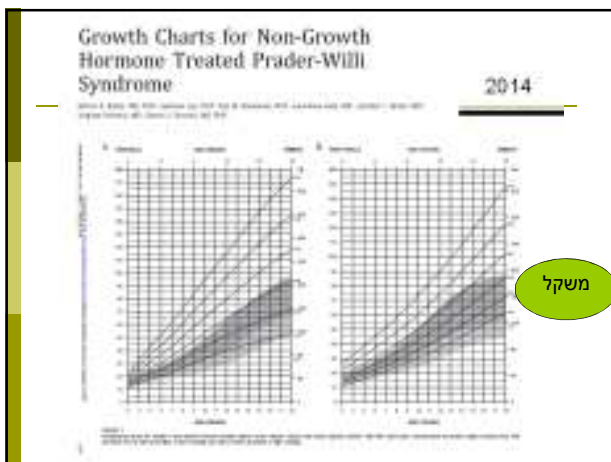
שאלות

- טבלת BMI של גיל, גובה, משקל, אחוזי שומן של ילדי פ"ו – ממוצעים וסטיות תקן. האם יש דבר כזה? האם ניתן לעשות דבר כזה?
- טבלת בדיקות מסוגים שונים עפ"י גיל (בדיקות דם, התפ' מינית, בדיקות שמיעה, ראייה, שיניים וכו') תרופות פסיכיאטריות
- הפרעת קשב אצל ילדי פ"ו – שכיחות וטיפול
- מחקרים אחרונים תוספי תזונה – מחקר ושטח בקשר לתרופות חדשות

פגישת הורים לבעלי PWS מלידה עד בית ספר

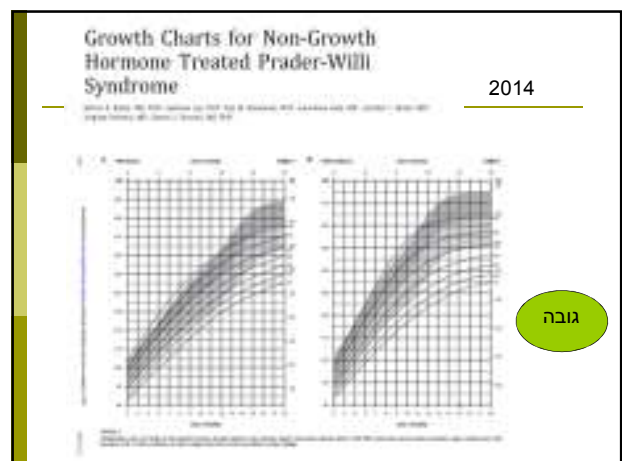
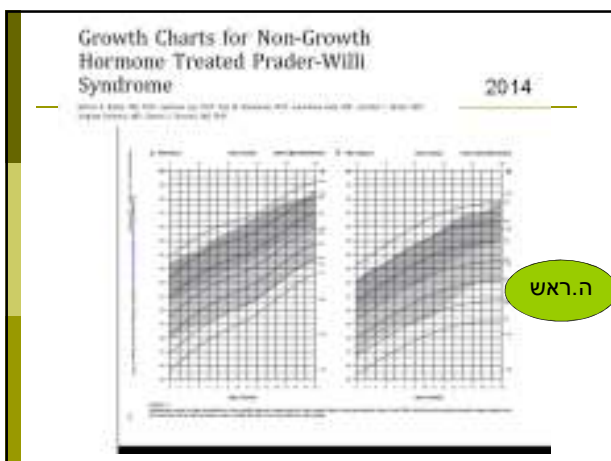
פרופ' ורדה גרוס-צור
המרפאה הארצית לתסמונת היחידה לנורולוגיה של הילד בית החולים שערי-צדק





תשובות יינתנו ל.....

- טבלת BMI של גיל, גובה, משקל, אחוזי שומן של ילדי פ"ו – ממוצעים וסטיות תקן. האם יש דבר כזה? האם ניתן לעשות דבר כזה?
- טבלת בדיקות מסוגים שונים עפ"י גיל (בדיקות דם, התפ' מינית, בדיקות שמיעה, ראייה, שיניים וכו') תרופות פסיכיאטריות
- הפרעת קשב אצל ילדי פ"ו – שכיחות וטיפול
- מחקרים אחרונים תוספי תזונה – מחקר ושטח בקשר לתרופות חדשות



בדיקות רוטיניות

PWS, Cassidy and Driscoll, European Journal of Human Genetics (2009)

הערכה	קטגוריה
<ul style="list-style-type: none"> בכל מפגש במרפאה יש לבצע: שקילה, מדידת גובה ללא נעליים, BMI, לחץ דם וזופק, ייעוץ תזונתי ומידע על פעילות גופנית. פעם בשנה בדיקת שתן לכללית כולל סוכר בשתן. ספירת דם מלאה, גלוקוז בצום, HbA1c, פרופיל ליפידים כולל: כולסטרול, LDL כולסטרול, HDL כולסטרול וטריגליצרידים. תפקודי כבד כולל: AST, ALT, alkaline phosphatase. נתרן, אשלגן, BUN, קראטינין. פעם בשנה יש לבצע בדיקות דם לתפקודי בלוטת התריס: TSH, free-T4, רמת קורטיזול (יש לקחת ב 8am), רמות LH, FSH, Prolactin. אסטרוידל בנשים סטטוסטרון בגברים ו DHEA-Sulfate. אם מטופל/מטופלת בהרמון גדילה, יש לבצע גם צילום כף היד השמאלית וכן בדיקות דם ל- IGF1, IGF-BP3. יש לשקול בגיל הצעיר מהי המסגרת החינוכית המועדפת והמספקת את הסביבה החינוכית/חברתית/טיפולית המיטבית. 	<p>בגיות אכילה ומשקל</p> <p>בדיקות הורמונליות</p> <p>התאמת מסגרת חינוכית ופדגוגית</p>

תשובות יינתנו ל.....

- טבלת BMI של גיל, גובה, משקל, אחוזי שומן של ילדי פ"ו – ממוצעים וסטיות תקן. האם יש דבר כזה? האם ניתן לעשות דבר כזה?
- טבלת בדיקות מסוגים שונים עפ"י גיל (בדיקות דם, התפ' מינית, בדיקות שמיעה, ראייה, שיניים וכו')
- תרופות פסיכיאטריות
- הפרעת קשב אצל ילדי פ"ו – שכיחות וטיפול
- מחקרים אחרונים תוספי תזונה – מחקר ושטח בקשר לתרופות חדשות

בדיקות רוטיניות

PWS, Cassidy and Driscoll, European Journal of Human Genetics (2009) 17, 3–13

עם התוצאות, יש להגיע פעם ב 4 חודשים, למרפאה הרב תחומית הארצית לבעלי תסמונת פראדר ווילי ב"מרכז הרפואי שערי צדק" לבדיקה אנדוקרינולוגית וייעוץ דיאטני. פעם ב 8 חודשים להערכה נירולוגית (ניתן כמובן להיות מטופלים באזור המגורים ולבוא פעם בשנה)

הבדיקה במרפאה כוללת: בדיקת אנדוקרינולוג, נירולוג, וייעוץ דיאטני. בנוסף, נערכת בדיקה אורטופדית.

יש לדאוג שבעלי PWS ייבדקו על ידי רופא שיניים ויעברו ניקוי שיניים פעם פעמיים בשנה עקב בעיית הרכה הסמך

בדיקות רוטיניות

PWS, Cassidy and Driscoll, European Journal of Human Genetics (2009)

הערכה	קטגוריה
<ul style="list-style-type: none"> בנות: הערכה של דרגת התבגרות לפי דרגות טאנר בנים: מדידת גודל (אורך ורוחב או נפח) של האשכים ואורך הפין האם יש דיסלוקציה באגן קיפו-סקליוזיס, אם יש חשד, צילום ע"ש L+AP מתן ויטמין D (1000 units/day) ותוספת סידן 600 מ"ג ליום יש לבדוק אם יש אפניאות וצורך בהפניה לפוליסמונורם. 	<p>היפוגונדיזם</p> <p>שיניים גרמיים</p> <p>שינה</p>

תרופות פסיכיאטריות – איך יודעים אם/מתי הגיע הזמן? שכיחות השימוש בתרופות פסיכיאטריות: מינון, יעילות, תופעות לוואי

A review of psychiatric conceptions of mental and behavioral disorders in Prader-Willi syndrome

Joyce Whittington and Anthony Holland

[Neuroscience & Biobehavioral Reviews](#)
Volume 95, December 2018, Pages 396-40

תשובות יינתנו ל.....

- טבלת BMI של גיל, גובה, משקל, אחוזי שומן של ילדי פ"ו – ממוצעים וסטיות תקן. האם יש דבר כזה? האם ניתן לעשות דבר כזה?
- טבלת בדיקות מסוגים שונים עפ"י גיל (בדיקות דם, התפ' מינית, בדיקות שמיעה, ראייה, שיניים וכו')
- תרופות פסיכיאטריות
- הפרעת קשב אצל ילדי פ"ו – שכיחות וטיפול
- מחקרים אחרונים תוספי תזונה – מחקר ושטח בקשר לתרופות חדשות

Joyce Whittington & Anthony Holland
2018

הספרות מרמזת כי הפרעות אינן זהות, למרות תסמינים משותפים.

לדוגמה: אדם עם הפרעת OCD יעשה רוטינה עקב הפחד מהשלכות מאיימות, בעוד אדם עם PWS עשוי לנהוג באותה שגרה עקב קושי קוגניטיבי להתמודד עם שינוי רב ההפרעות ב-PWS מופיעות בגיל הרך (בעיות האכילה ה-OCD או skin picking) נראה שיותר קשור ל nature ולא nurture.

הפרעות פסיכיאטריות עם תסמינים דומים: אנורקסיה, בולימיה, כפייתיות, פגיעה עצמית מופיעות מאוחר יותר ובשכיחות נמוכה יותר

ככל הנראה קשר חזק לאזור הגנטי של PWS שאינו נמצא באוכלוסייה הכללית.

Joyce Whittington and Anthony Holland 2018

האם הסטיות המנטליות וההתנהגותיות בתסמונות גנטיות דומות לאלה שתוארו עבור האוכלוסייה הכללית ב- DSM-5 ו- ICD-10 ?

האם אנחנו יכולים להסיק שבאוכלוסייה הרגילה הסיבות הגנטיות דומות?

מן הסקירה עולה כי ההפרעות אינן זהות אבל יש תסמינים משותפים

Joyce Whittington & Anthony Holland
2018

- מרכיב סביבתי: חוויות ילדות שליליות, כגון התעללות והזנחה הם גורמי סיכון משמעותיים
- תיאורטית, ייתכן שאותה בעיה גנטית הגורמת לפסיכוזה ב-PWS יכולה לעורר הפרעה פסיכוטית באוכלוסייה הכללית

Joyce Whittington & Anthony Holland
2018

חריגים דיכאון ופסיכוזה

- Both tend to arise in the teens or in adulthood in both PWS and the general population
- They are associated with both genetic and environmental factors in the general population
- **A genetic component:** these conditions run in families, no single gene or combination of genes has been found

תשובות יינתנו ל.....

- טבלת BMI של גיל, גובה, משקל, אחוזי שומן של ילדי פ"ו – ממוצעים וסטיות תקן. האם יש דבר כזה? האם ניתן לעשות דבר כזה?
- טבלת בדיקות מסוגים שונים עפ"י גיל (בדיקות דם, התפ' מינית, בדיקות שמיעה, ראייה, שיניים וכו')
- תרופות פסיכיאטריות
- הפרעת קשב אצל ילדי פ"ו – שכיחות וטיפול
- מחקרים אחרונים תוספי תזונה – מחקר ושטח בקשר לתרופות חדשות

Joyce Whittington & Anthony Holland
2018

מסקנות

The use of diagnostic labels for these abnormalities of mental state and behavior observed in excess in people with PWS need to be applied with care, as such labels may lead to treatment interventions that are inappropriate.

השימוש בתוויות אבחוניות לחריגות הנפשית וההתנהגותית המופיעות בשכיחות בולטת ב-PWS **צריך להינתן בזהירות** כי תוויות כאלה עלולות להוביל לטיפול שאינו מתאים.

Psychiatric disorders in a cohort of individuals with Prader-Willi syndrome L. Shriki-Tal et al 2017

Prevalence of current DSM-IV TR symptoms: Standardized prevalence of psychiatric disorders and point of entry of each symptom

Disorder	Number	Prevalence (%)	Mean age	SD	Range	Point of entry
ADHD	27	32.4	10.0	4.0	3-17	10.0
Major Depressive Disorder	16	19.5	15.0	4.0	10-20	15.0
Generalized Anxiety Disorder	15	18.3	12.0	3.0	7-17	12.0
Specific Phobia	14	17.1	11.0	3.0	7-17	11.0
Agoraphobia	13	15.8	11.0	3.0	7-17	11.0
Obsessive Compulsive Disorder	12	14.6	11.0	3.0	7-17	11.0
Posttraumatic Stress Disorder	11	13.4	11.0	3.0	7-17	11.0
Bipolar Disorder	10	12.2	11.0	3.0	7-17	11.0
Manic Episode	10	12.2	11.0	3.0	7-17	11.0
Depressive Episode	10	12.2	11.0	3.0	7-17	11.0
Personality Disorder	10	12.2	11.0	3.0	7-17	11.0
Borderline Personality Disorder	10	12.2	11.0	3.0	7-17	11.0
Other Personality Disorder	10	12.2	11.0	3.0	7-17	11.0
Substance Use Disorder	10	12.2	11.0	3.0	7-17	11.0
Alcohol Use Disorder	10	12.2	11.0	3.0	7-17	11.0
Tobacco Use Disorder	10	12.2	11.0	3.0	7-17	11.0
Other Substance Use Disorder	10	12.2	11.0	3.0	7-17	11.0
Any Psychiatric Disorder	100	100.0	11.0	3.0	7-17	11.0

תשובות יינתנו ל.....

- טבלת BMI של גיל, גובה, משקל, אחוזי שומן של ילדי פ"ו – ממוצעים וסטיות תקן. האם יש דבר כזה? האם ניתן לעשות דבר כזה?
- טבלת בדיקות מסוגים שונים עפ"י גיל (בדיקות דם, התפ' מינית, בדיקות שמיעה, ראייה, שיניים וכו')
- הרמון גדילה מעל גיל 18 והשפעת הרמון הגדילה על גדילת הלסתות והשיניים
- תרופות פסיכיאטריות
- הפרעת קשב אצל ילדי פ"ו – שכיחות וטיפול
- מחקרים אחרונים תוספי תזונה – מחקר ושטח בקשר לתרופות חדשות

Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update
Merlin G. Butler, Jennifer L. Miller and Janice L. Forster 2019

- Starting doses of methylphenidate or dextroamphetamine medication are determined by body weight (0.3-1.5 mg/kg)
- During each visit, blood pressure, pulse and body weight should be obtained
- Weight loss is rarely observed in persons with PWS
- Stimulants are well tolerated and stomachache is rare

Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update
Merlin G. Butler, Jennifer L. Miller and Janice L. Forster 2019

- ADHD
- ✓ Baseline behavioral assessments are usually obtained from the school or workplace. Standardized tools. (DSM-V etc)
 - ✓ These tools are also used to monitor treatment response
 - ✓ Affected children with PWS are more likely to have attention problems **without** hyperactivity

מחשבות על השמה חינוכית

- **איכות חיים:** המידה בה יש לאדם את התנאים ההכרחיים למלא את צרכיו ולהיות מאושר
- **הצלחה** היא היכולת שלך להרגיש הצלחה, תחושה פנימית של הכרה ביחודיות שלך ובחשיבות שלך עבור העולם
- **אושר:** יורם יובל "אושר הוא השילוב בין הנאה ומשמעות, ואני אומר שהמקום של הנאה הוא קטן, והמקום של המשמעות הוא גדול. בכל הדתות מסכימים שהדרך אל האושר היא לא להרבות בתענוגות, ואכן, מי שינסה להרבות את האושר שלו בדרך של תענוגות יסבול, כי מערכות הנאה במוח שלנו לא בנויות להיות דלוקות הרבה זמן."

Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update
Merlin G. Butler, Jennifer L. Miller and Janice L. Forster 2019

- The typical response rate for symptoms of ADHD with stimulant medication is 75%
- There may be a preference for dextroamphetamine in persons with PWS because it has a weak antianxiety effect due to monoamine oxidase inhibition.
- It is best to start with short acting medications, such as ritalin. In cases with anxiety start atomoxetine

השמה: שאלת השאלות... בסדר אקראי

- מה המסגרת הטובה ביותר המאתגרת או המתאימה לנקודות החוזק והחולשה
- להיות "ראש לשועלים או זנב לאריות"?
- ציפיות להישגים: הילד, משפחתו, לחצים, השוואה
- מטרת השילוב מהי? חינוכית, חברתית, התנהגותית
- הורים ואנשי חינוך באים מכוונה טובה לעזור לילדים. ובכל זאת לעיתים העזרה לא יעילה בגלל שלא תוכננה היטב, או בגלל גורמים רגשיים (חרדה, תסכולים, מאבקי כוח) שמעכבים "בפח הכוונות הטובות"
- מה יכולת המערכת לתת עזרה ומה ההשפעה הרגשית על להיות עם סיוע קבוע?

מחשבות

- "חכם אחד עולה בדרך לירושלים ורואה שני אנשים סוחבים בעלייה מריצה עם אבנים. הוא שואל את האחד מה הוא עושה, והוא עונה לו – סוחב אבנים. הוא מדביק את השני ושואל אותו מה הוא עושה, והוא עונה לו – אני בונה את בית המקדש".
 - במחקר: תפישות העבודה של מזכירות בפנסילבניה. המחקר קטלג שלוש תפישות עבודה – עבודה לצורך פרנסה, עבודה כקריירה ועבודה כיעוד. המסקנות היו שהמזכירות שתפסו את עבודתן כיעוד היו מאושרות יותר ובראות יותר מאלו שתפסו את עבודתן כקריירה.
- פרופ' יורם יובל

Current and emerging therapies for managing hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome: A narrative review. Tan ... & Haqq Obesity reviews 12.2019

- מנגנון ההיפרפגיה איננו ברור דיו
- דיאטה קפדנית עשירת סיבים
- ספורט יומיומי
- ניתוחים: בריומטרי
- תרופות חדשות

תשובות יינתנו ל.....

- טבלת BMI של גיל, גובה, משקל, אחוזי שומן של ילדי פ"ו – ממוצעים וסטיות תקן. האם יש דבר כזה? האם ניתן לעשות דבר כזה?
- טבלת בדיקות מסוגים שונים עפ"י גיל (בדיקות דם, התפ' מינית, בדיקות שמיעה, ראייה, שיניים וכו')
- הורמון גדילה מעל גיל 18 והשפעת הורמון הגדילה על גדילת הלסתות והשיניים
- תרופות פסיכיאטריות
- הפרעת קשב אצל ילדי פ"ו – שכיחות וטיפול
- מחקרים אחרונים תוספי תזונה – מחקר ושטח בקשר לתרופות חדשות

Current and emerging therapies for managing hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome: A narrative review. Tan ... & Haqq Obesity reviews 12.2019

- מנגנון ההיפרפגיה איננו ברור דיו
- דיאטה קפדנית עשירת סיבים
- ספורט יומיומי
- ניתוחים: בריומטרי
- תרופות חדשות



ספורט יומיומי: דורית פורר

דוגמאות לפעילויות:

- זריקה ותפיסה של כדור
- טיפוס על מתקנים בגן שעשועים
- גלישה במגלשות
- משחק בג'ימבורי
- ריצה בחצר
- ריקוד חופשי או מול תוכנת ריקוד (כגון just dance)
- אם ניתן, חוגים ופעילויות ספורט.
- **גיל 5-6** הגברה של משך הפעילות הנמרצת, ושאיפה גם לפעילות במקטעים ארוכים יותר, תוך התקדמות ליעד של 60 דקות ביממה
- **מעל גיל 6** - 60 דקות של פעילות אירובית בעצימות בינונית-גבוהה בנוסף לפעילויות לחיזוק שריר ועצם

ספורט יומיומי: דורית פורר

אנחנו מדברים על פעילות גופנית מגיל 0

- **בגיל 0-1** פעילות מספר פעמים ביום בעזרת משחק אינטראקטיבי על הרצפה למשך 30 דקות לפחות מדי יום.
- **בגיל 1-5** פעילות גופנית לאורך היום כולו, במקטעים של פעילות מסוגים שונים, למשך כולל של לפחות 180 דקות ביום
- לא מדובר על לרשום את הילדים לחדר כושר אלא לחשוב על "שגרה פעילה" ולשים לב כמה דקות במהלך היום הילד פעיל.

Carbetocin

- A dysfunctional OXT system has been implicated in several behavioural disturbances including hyperphagia, social deficits, and increased anxiety, conditions common in PWS.
- The number and volume of OXT expressing neurons was found to be substantially reduced in the hypothalamus of individuals with PWS

Current and emerging therapies for managing hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome: A narrative review. Tan ... & Haqq Obesity reviews 12.2019

- מנגנון ההיפרפגיה איננו ברור דיו
- דיאטה קפדנית עשירת סיבים
- ספורט יומיומי
- ניתוחים: בריומטרי
- תרופות חדשות

Diazoxide choline controlled release - DCCR, (potassium channel activator)

- Diazoxide is a K⁺-ATP channel agonist approved for the treatment of hyperinsulinemia hypoglycemia and acute hypertension
- Diazoxide may exert therapeutic effects on PWS through the:
 - down-regulation of insulin secretion from pancreatic β -cells
 - modulation of hypothalamic neuropeptide Y concentrations
 - increase of excitability of the GABAergic neuron, and/or the activation of KATP channels in adipocytes

Carbetocin

- OXT and its analogue, carbetocin, seem to be well tolerated in patients with PWS, with little to no reported adverse effects
- Future investigations should confirm the previous study findings with extended follow-up periods within larger, well-defined clinical cohorts and also determine long-term effects and safety
- בקובה בכינוס טאובר חושבת שיעזור עוד לא ממליצה לתת

Diazoxide choline controlled release - DCCR, (potassium channel activator)

- In a dose-dependent manner, treatment with DCCR was shown to significantly improve
 - hyperphagia (n = 11, P = .006)
 - lower the number of aggressive behaviors (n = 10, P = .01)
 - reduce body fat mass (n = 11, P = .02)
 - increase lean body mass (n = 11, P = .003)
 - a corresponding decrease in waist circumference.

Diazoxide choline controlled release - DCCR, (potassium channel activator)

- Pilot trial, participants (aged 11-21 years) received a 10-week open-label, dose-escalation treatment with DCCR, which was followed by a 4-week double-blind, placebo-controlled treatment period.

Current and emerging therapies for managing hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome: A narrative review. Tan ...& Haqq Obesity reviews 12.2019

- מגנן ההיפרפגיה איננו ברור דיו
- דיאטה קפדנית עשירת סיבים
- ספורט יומיומי
- ניתוחים: בריומטרי
- תרופות חדשות

Diazoxide choline controlled release - DCCR, (potassium channel activator)

- Adverse events:
 - peripheral edema
 - transient increases in glucose
- Now A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of DCCR is done
- The study will further evaluate the effects of DCCR on hyperphagia and body fat mass in children and adults with PWS

Carnitine and Coenzyme Q10 Levels in Individuals with Prader-Willi Syndrome. J Miller, C Lynn, J Shuster, D Driscoll 2012,

- **Methods**—Fasting serum carnitine and plasma CoQ10 levels were measured in 40 individuals with PWS (ages 1–27 years; 19 F), 11 individuals with early-onset morbid obesity of unknown etiology (ages 3–13 years; 5F), and 35 control siblings from both groups (ages 1–24 years; 19F).

Carnitine and Coenzyme Q10 Levels in Individuals with Prader-Willi Syndrome. J Miller, C Lynn, J Shuster, D Driscoll 2012,

- Carnitine deficiency or coenzyme Q10 (CoQ10) deficiency may present with hypotonia, poor growth, easy fatigability, and apnea
- This constellation can also be seen in individuals with PWS
- Animal studies indicate that increased fat mass due to obesity negatively correlates with both carnitine and CoQ10 levels in skeletal muscle.
- Increased body fat and obesity are characteristic of individuals with PWS. Currently there is no documentation of serum carnitine levels, and only one study investigating plasma CoQ10 levels in individuals with PWS.

Carnitine and Coenzyme Q10 Levels in Individuals with Prader-Willi Syndrome. J Miller, C Lynn, J Shuster, D Driscoll 2012,

- ❑ Serum sampling identified no significant differences in total and free carnitine or CoQ10 levels between individuals with PWS, obese individuals, and sibling control groups
- ❑ Muscle biopsy or measurement in leukocytes or cultured skin fibroblasts could be a better method to identify abnormalities in carnitine and CoQ10 metabolism in individuals with PWS than peripheral blood sampling.

Carnitine and Coenzyme Q10 Levels in Individuals with Prader-Willi Syndrome. J Miller, C Lynn, J Shuster, D Driscoll 2012,

- ❑ There were no significant differences among the 3 groups in either total carnitine, free carnitine, or CoQ10 levels
- ❑ Individuals with PWS had higher serum levels of carnitine esters ($p=0.013$) and higher ester-to-free carnitine ratios ($p=0.0096$) than controls *suggesting a possible underlying impairment of peripheral carnitine utilization and mitochondrial energy metabolism in some individuals with PWS.*

❑ החוקים מציעים הסבר של פגיעה אפשרית בבסיס של ניצול קרניטין ובמטבוליזם האנרגיה המיטוכונדריואלית אצל אנשים מסוימים עם PWS

