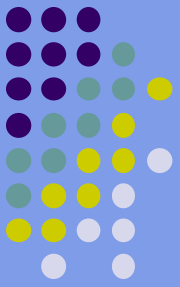


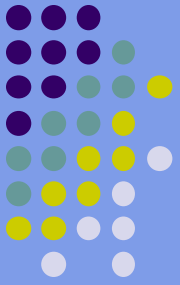
Demens hos personer med utviklingshemning



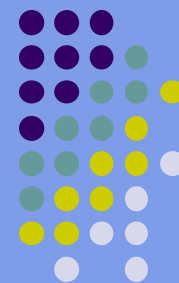
- Down
- Fragilt x
- Williams



Kunnskap er delvis manglende

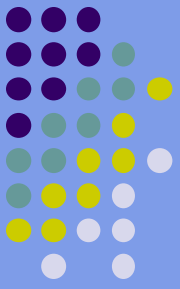


- Det er på gang forskning etter at en pilotstudie er utført 2015/16 på Down og fragilt X.
- 3 «work-packages»:
 - a) utredningsverktøy for Downs syndrom
 - b) Blodbaserte biomarkører
 - c) Beskrive kvalitet på utredning og oppfølging og behandling hos pas. med DS



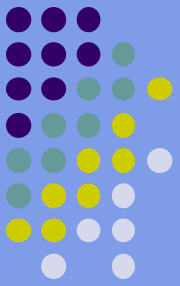
Retningslinjer:

- Nasjonale retningslinjer for demens har foreløpig ikke kommet med spesifikke retningslinjer for denne gruppen, men det skal komme.
- Tromsø har utarbeidet forslag til retningslinjer som trolig blir gjort regionale.
- Demensplan 2020 omtaler grupper med spesielle behov og anbefaler nødvendig tilpasning



Down syndrom – trisomi 21

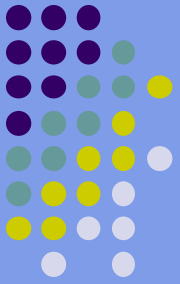
- Risikoen øker med mors alder:
 - a) ved 18 års alder 1: 1500 (1: 1200)
 - b) ved 33 års alder 1: 570 (1: 480)
 - c) ved 49 års alder 1: 26 (1: 21)
- Varierende intellektuell svikt
- Karakteristisk utseende
- Co-morbiditet (50% hjertesykdom)



Mer Down

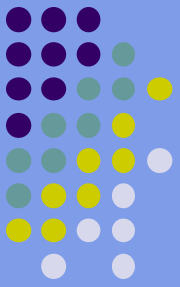
- Hørsel/synsforandringer
- Thyreoidealidelser
- Hæmatologi (leucemi)
- Vekt-fedme
- Søvnapnoe
- Hudsymptomer
- Atlanto/axial instabilitet

Trisomier



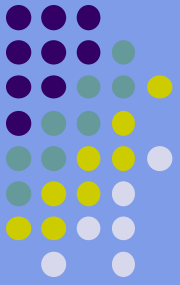
- Trisomi 21 – Down
- Trisomi -18 – Edwards syndrom. 1 av ca 7000 levende fødte. 1 års overlevelse 10%. 90% har hjertefeil, lav fødselsvekt, lite hode, p.u., noen kan leve i flere år.
- Trisomi -13 1 av 15000 fødsler. 80 % hjertelidelse, 70% dør første leveår

Williams (Hemizygot delesjon på kromosom 7q11-23)

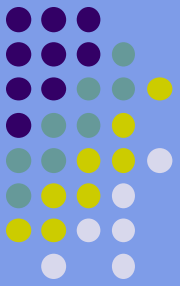


- 1 av ca 10000 fødsler (23 gener) (elastin)
- Skjeling (konvergent), langsynt.
- Arteriestenoser – supravulvulær AS, andre store arterier, bl.a. nyrearterier
- Hypertensjon (50%)
- Endokrine forstyrrelser (Hypercalcemi)
- Nyre/urinveis abnormiteter.
- Ørebetennelser

Williams

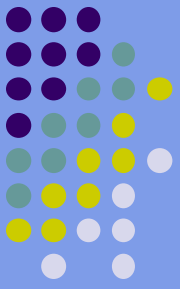


Fragilt x



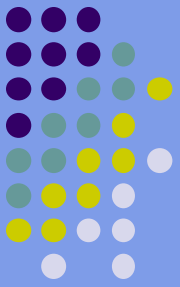
- 1 av 4-7000 menn (Kvinner 1 av 10 000?)
- Menn: Store ører, store testikler, lavt blodtrykk, epilepsi. Mental retardasjon.
- Kvinner: Mindre symptomer, ofte lett intellektuell svikt, tidlig debut av demens (Alzheimer?)

Fragilt x

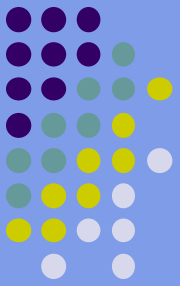


- Redusert eller manglende protein kalt «Fragilt x Mental retardasjon Protein» FMRP
- Fører til en ustabil ekspansjon av en trinucleotide (CGG, Cystin Guanin Guanin) som normalt skal ha < 50 gjentakelser.
- Ved > 200 gjentakelser fullt syndrom
- Ved mellom 50 og 200 såkalt premutasjon

Fragilt X



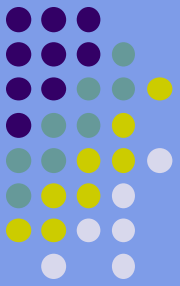
Kort om klinikken ved FXS



- Gjennomsnitts-IQ 40
- Anfall av raseri
- Hypersensitivitet for stimuli
- Angst
- Manglende sosiale- og språkferdigheter
- Mange får diagnosen Autisme, senere ADHD.



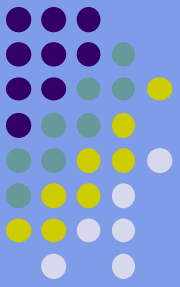
Hva er FXTAS og FXPOI?



- FXTAS – arvelig nevrodegenerativ sykdom m/ motoriske, kognitive og autonome sympt
- FXPOI – menopause før fylte 40 (samt ovariedysfunksjon i forkant)

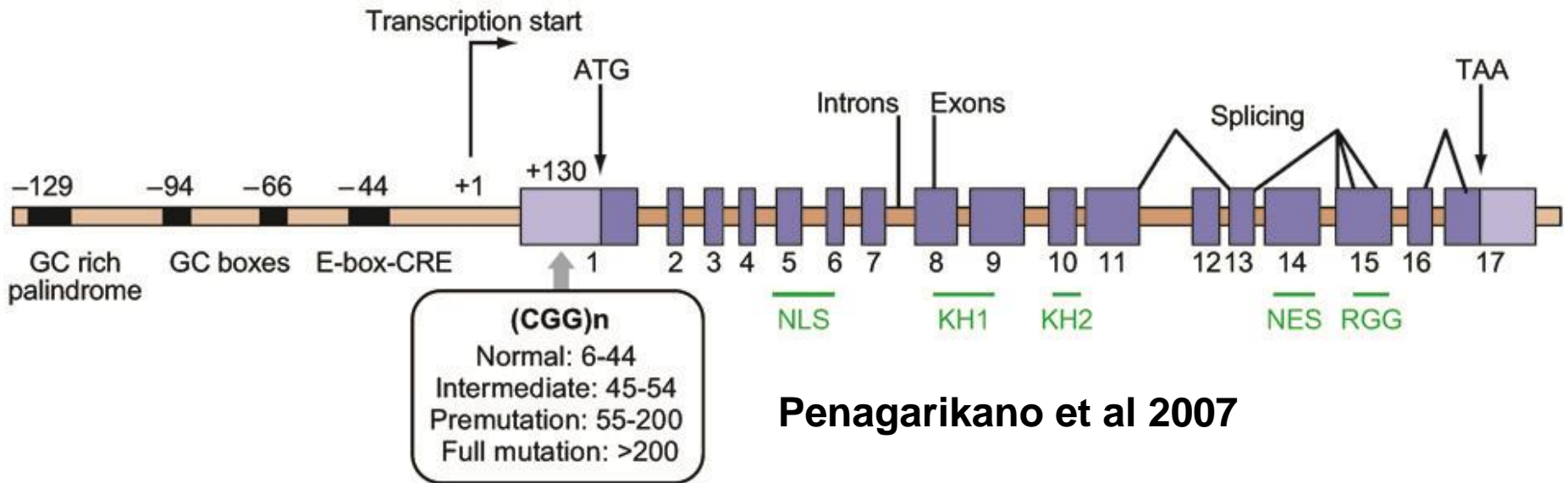
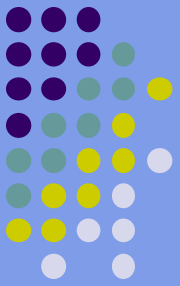


Hvor vanlig er FXTAS og FXPOI?

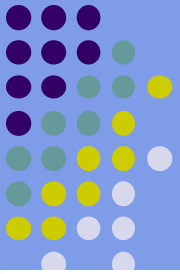


- Prevalens premutasjonen: 1 av 130-250 kvinner. 1 av 250-420 menn
- Penetrans FXTAS: 17% tremor og ataksi i 50-årene, 75% innen fylte 80 år. Hos kvinner kun 16%.
- Penetrans POI: 20% - menopause 5 år tidligere i snitt

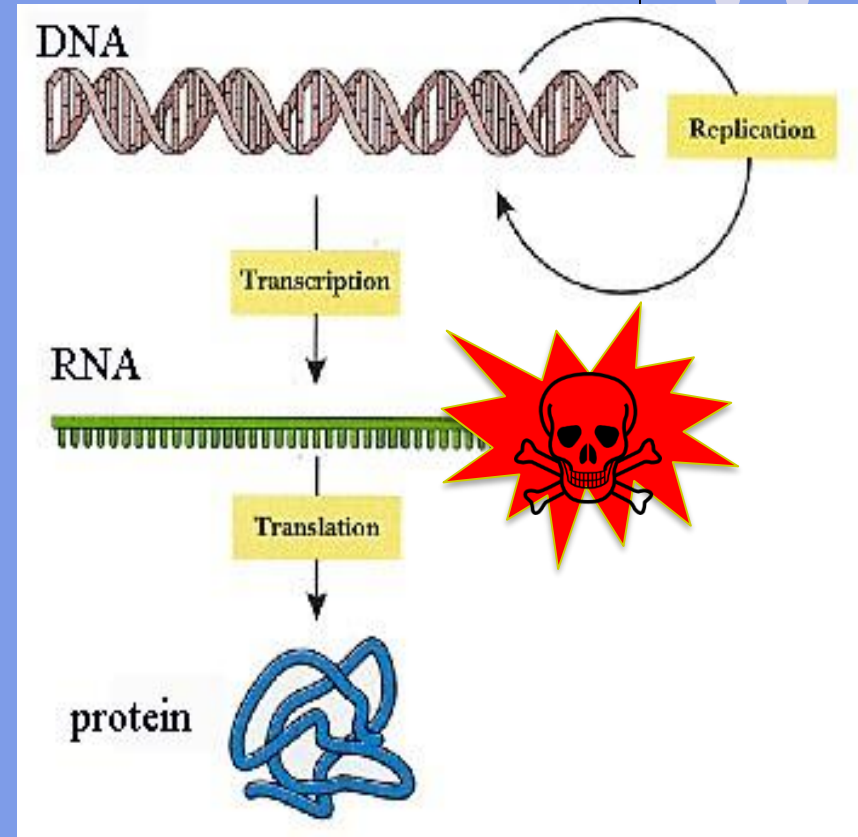
Patogenese premutasjoner: Alt kommer fra FMR1-genet



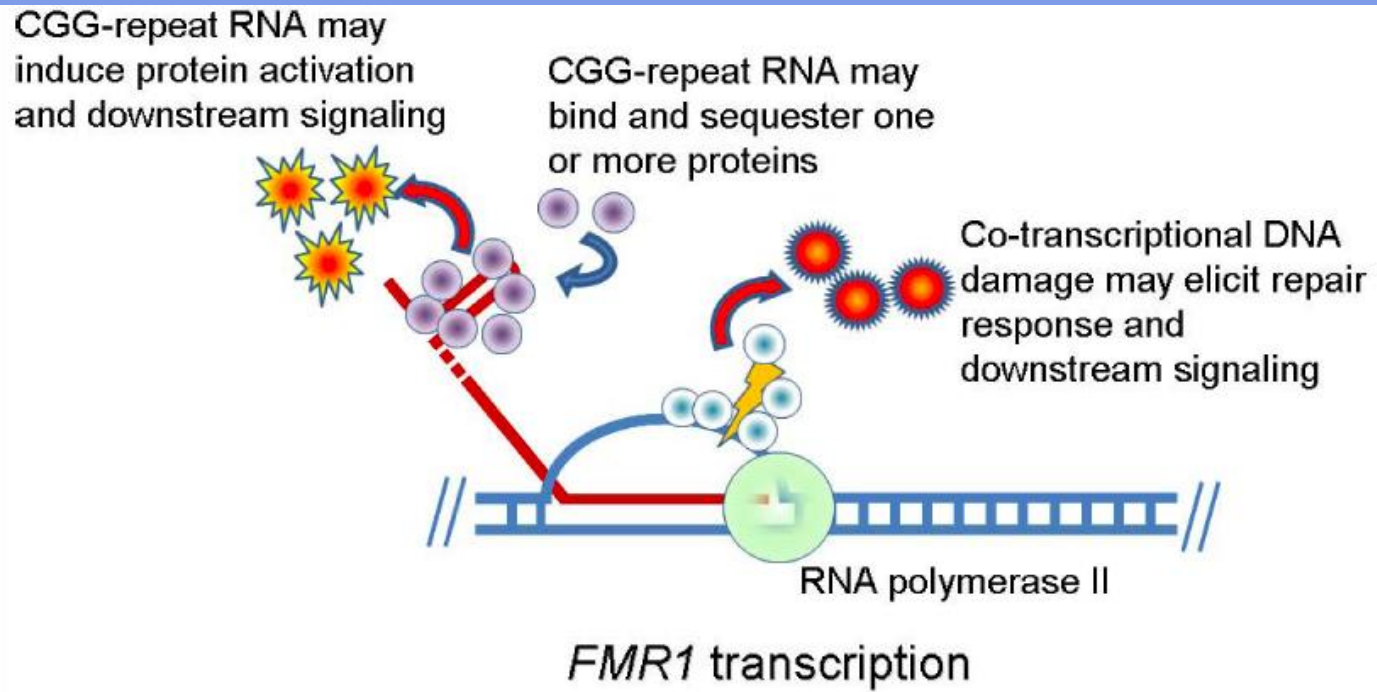
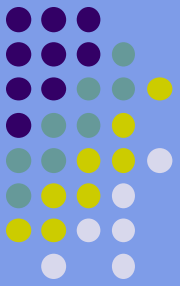
FXTAS: Toksisk RNA?



- Alle FXTAS-pas økt nivå av ekspandert mRNA
- Ekspandert RNA i intranukleære inklusjoner
- Modellsystemer viser celledød ved uttrykk av ekspandert CGG utenfor genet

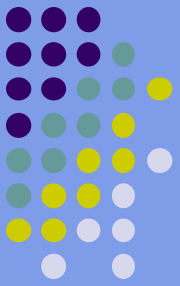
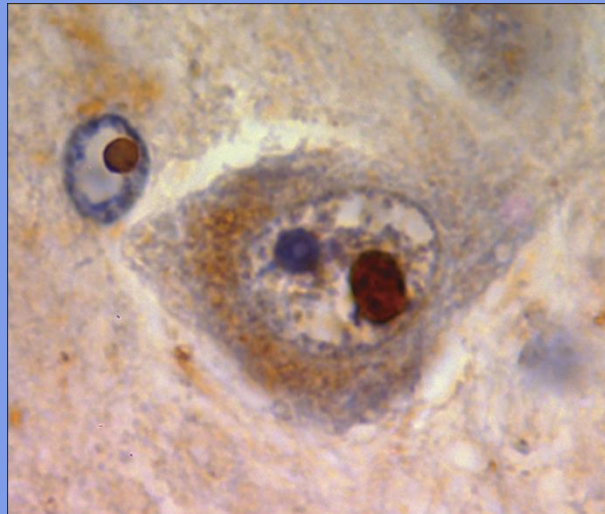


FXTAS: Ulike teorier om patogenese



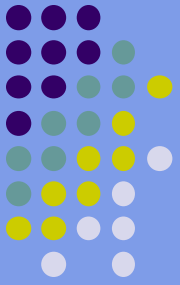
Nevropatologi FXTAS

- Intranukleære inklusjoner i nevroner og astrocytter
- Atrofi av hjernevev
- Lesjoner i hvit materie (MCP-tegnet)



Hva er FXTAS?

Diagnostiske kriterier



All subjects must have a CGG expansion of *FMRI* between 55 and 200 repeats inclusive

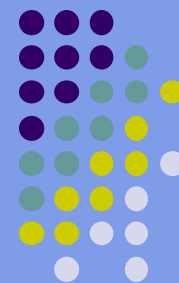
Diagnostic features

Major clinical	Intention tremor or gait ataxia
Minor clinical	Executive functioning, short-term memory deficits, or Parkinsonism
Major radiological	White matter lesions of the middle cerebellar peduncles
Minor radiological	White matter lesions within the cerebrum
Histological	Intranuclear inclusions in neurons and astrocytes

Diagnostic category requirements

Possible	One major clinical and one minor radiological
Probable	Two major clinical, or one minor clinical and one major radiological
Definite	One major clinical, one major radiological, and one major histological

Klinikk FXTAS

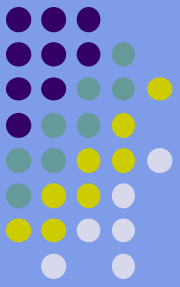


- Tremor, ataksi, parkinsonisme
- Progredierende kognitiv svikt
- Fibromyalgi, nevropatisk smerte
- Depresjon, angst



- Overlevelse: 5-20 år etter at diagnosen stilles

Klinikk ved FXTAS



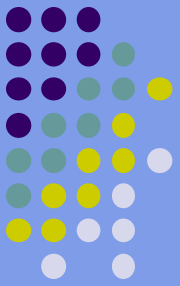
- Tap eksekutiv funksjon dominerer kognitiv svikt
- Funksjonell status (ADL ++) er redusert
- Tilnærmet normal språkfunksjon – noe latenstid og lavere P200- og P300-amplitude

FXTAS vs andre ND sykdommer?



- Typisk "white matter disease"- utbredelse av kognitiv svikt korrelerer med mengde abnormaliteter i hvit substans
- I motsetning til AD, i stor grad bevart språkfunksjon
- FXTAS vanskelig å skille fra AD og Parkinsons fordi det ikke er klart om kognitive symptomer kommer før, etter, eller samtidig som ataksi og tremor

Premutasjonsbærere uten FXTAS

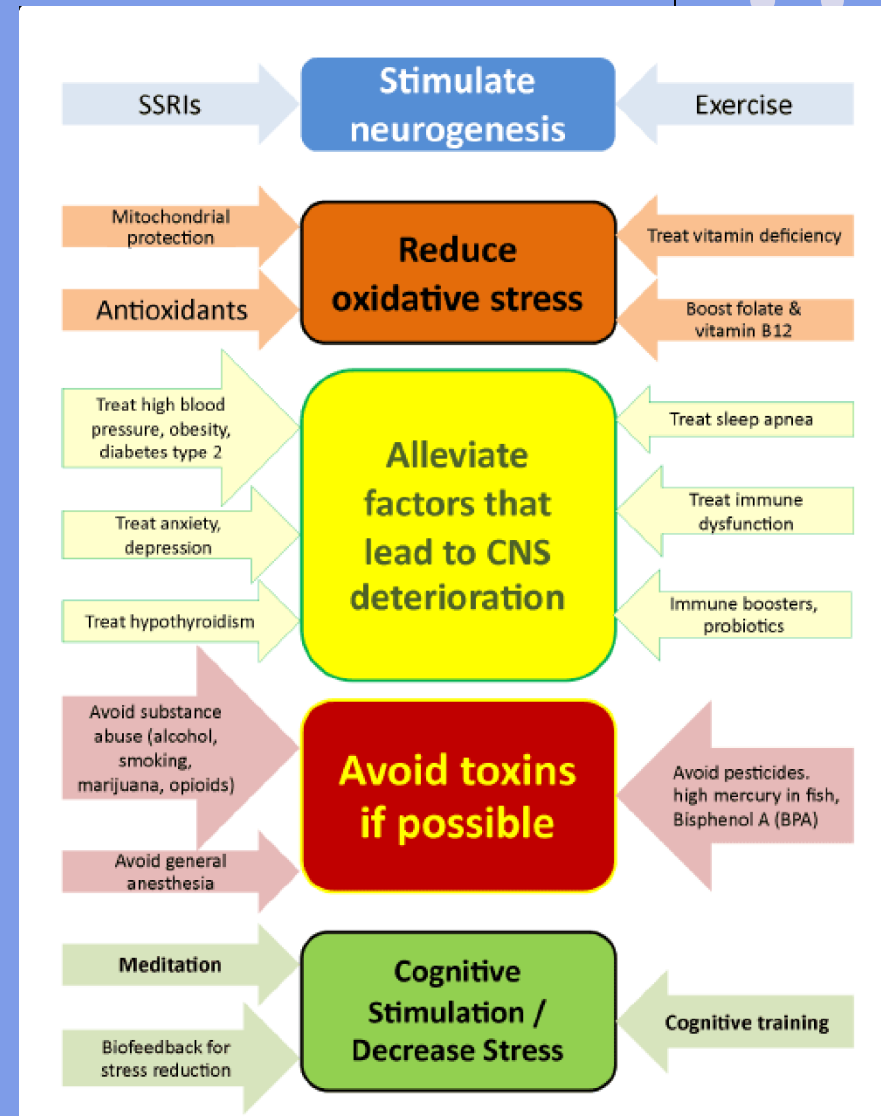


- Utviklingsforstyrrelser
- Depresjon
- Sosial fobi
- Rusmiddelmissbruk/overforbruk av LM – ikke signifikant
- Autoimmune sykdommer

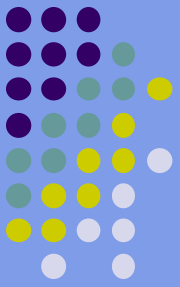
Støttende behandling

- Memantine ?
- SSRI ?
- Antioksidanter og omega3 ?

Polussa J, Schneider A, Hagerman R. Molecular Advances Leading to Treatment Implications for Fragile X Premutation Carriers. *Brain disorders & therapy*. 2014;3:1000119. doi:10.4172/2168-975X.1000119.

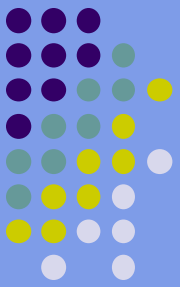


Sammenheng aldring og demens?

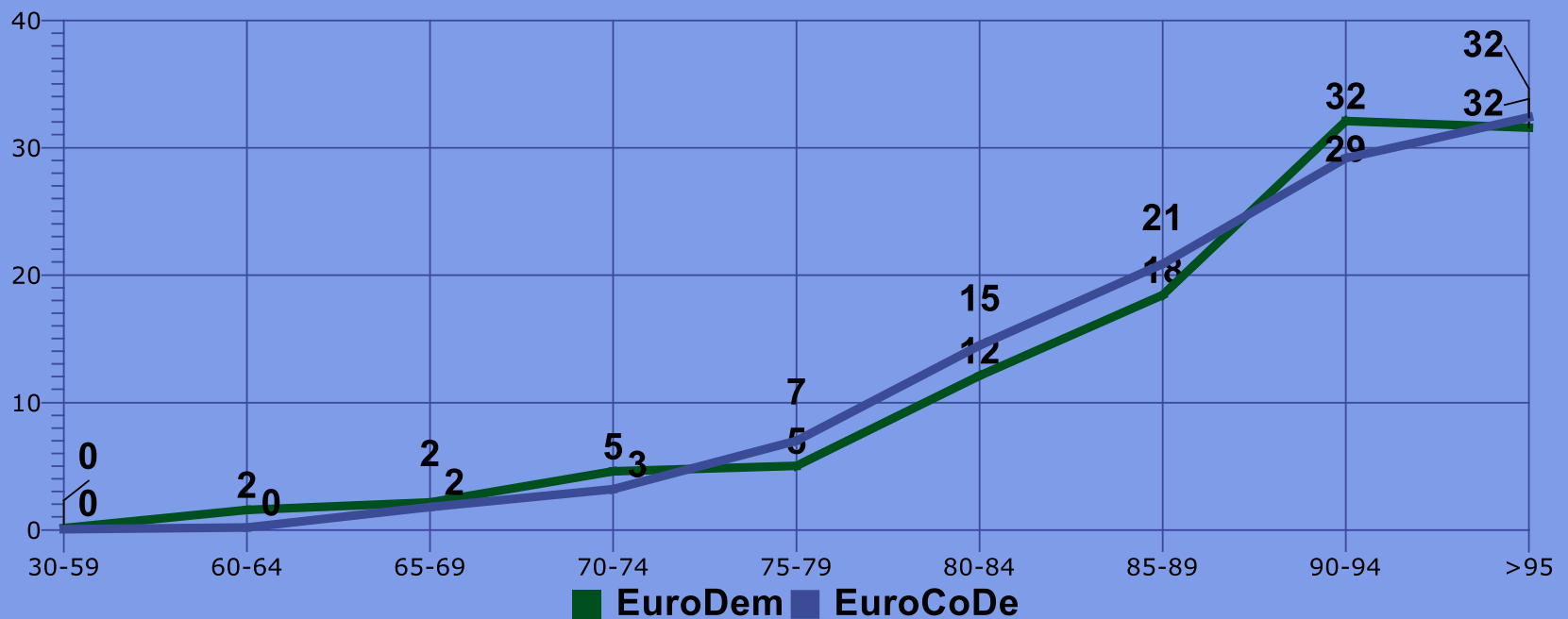


- Noen mener at demens (Alzheimer) er et «normalfenomen»
- Den som «har mindre å gå på» (f.eks. hjerneceller og synapser) utvikler lettere demens

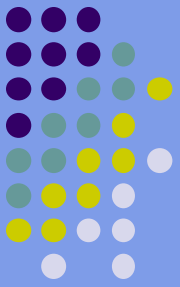
Forekomst



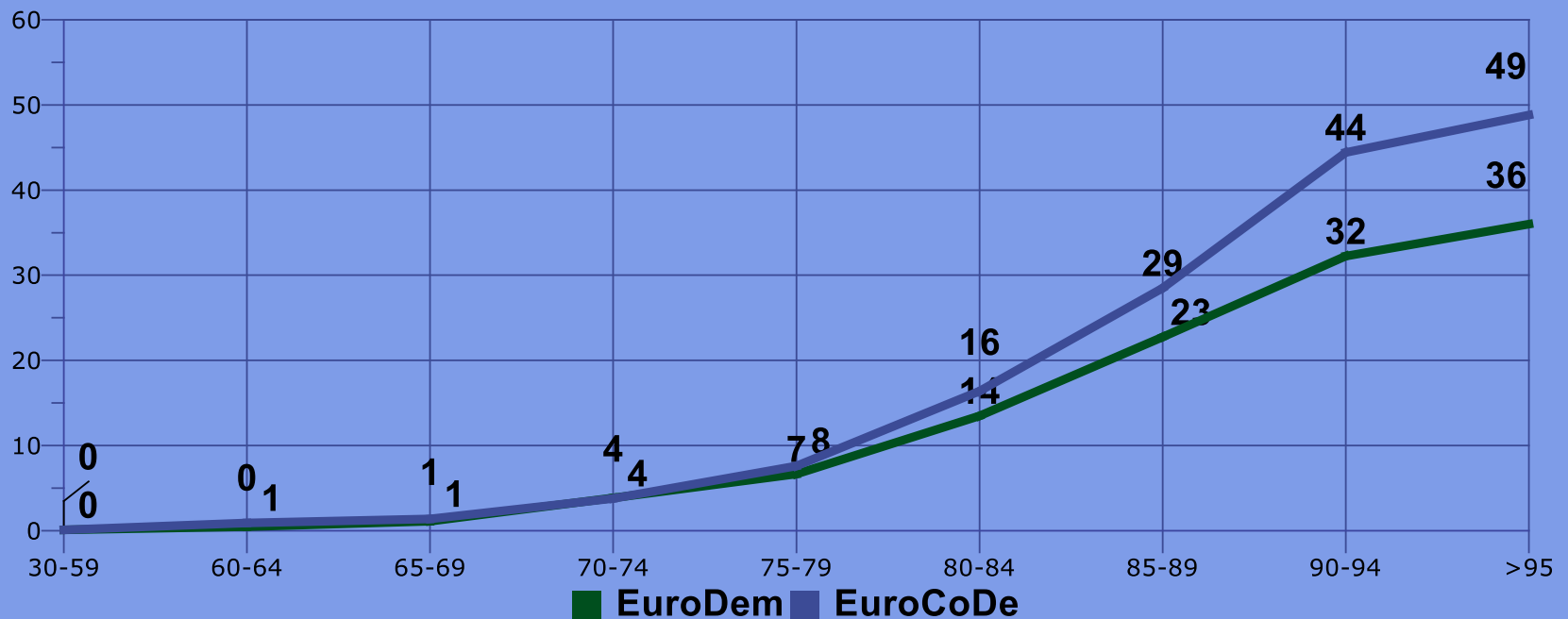
Prevalence of dementia (men)

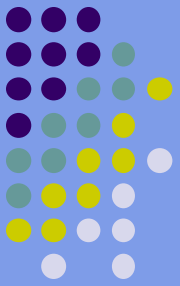


Forekomst



Prevalence of dementia (women)

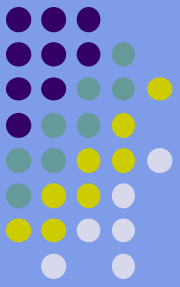




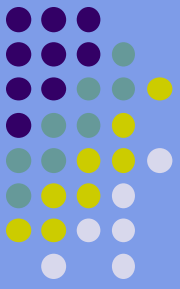
Kriterier for demens (ICD 10)

- Svikt i hukommelse
- Svikt i minst 1 annen kognitiv funksjon
- Varighet over 6 mndr.
- Skal gå ut over ADL
- Forandring i adferd, emosjoner eller motivasjon
- Klar bevissthet
- Utelukke annen tilstand

Er det noe med kromosom 21?



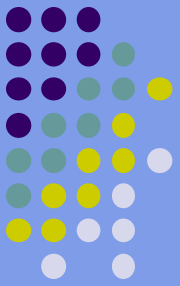
- Den svenske familie med mutasjon her
- Men det finnes også mutasjoner på andre kromosomer som gir demens
- De fleste demenstilfellene (>99%) har ingen slike påviste kromosom forandringer (men likevel er det nok noe med genetikken....)
- (ApolipoE)



Demens ved Down

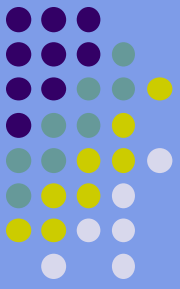
- Studie fra 2017, 20 års longitudinell oppfølging av personer med Down (Mc Carron og medarb.)
- Forekomst av demens ca 20% ved 50 år, øker til 90% ved 65 år og 97% > 70
- Trolig knyttet til amyloid
- 20% har unormalt EEG, og det er høy forekomst av epilepsi

Demens og annen utviklingshemning



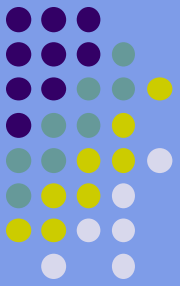
- Utv.h. uten DS: Som normalbefolkningen? (Janicki og Dalton 2000). Eller: Tidligere enn norm.bef.? (Cooper -98)
Strydom et al 2009 fant at pu >60 år uten DS hadde 18,3 % demens
- Fragilt X-studie (Utari et al 2010) fant hos 62 pas. fra 40-75 år ca 10% med demens

Demens ved fragilt X – fullt utviklet syndrom



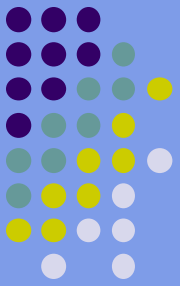
- Mer enn 200 replikasjoner
- Har i utgangspunktet redusert funksjon
- Det er uklart om personene utvikler økende mental svikt med alderen, eller får mer demensutvikling enn normalbefolkningen. Dette er dårlig undersøkt, men trolig

Demens ved fragilt X assosiert tremor-ataxi-syndrom

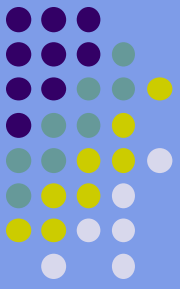


- I Norge er det antatt at 850 personer > 50 år har syndromet. Ca 9000 kvinner og 3000 menn er antatt å være premutasjonsbærere
- 1 av 5 kvinner med syndromet har tidlig overgangsalder (ovarial insuff)
- 40% av kvinnene og 16% av mennene får tremor og ataxi
- 50% av menn > 55 har demens
- Progredierende tap av executiv funksjon

Utredning av økende mental svikt hos personer med p.u.



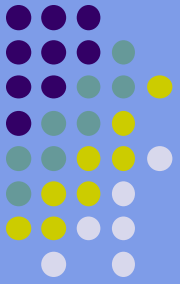
- Avdekke endring i funksjon
 - intervju av nærpersoner
 - ulike spørreskjemaer
- Utelukke annen sykdom
- Ulike tester, som f.eks «Tidlige tegn», «Adaptiv demensscreening», «Dementia Scale for Down Syndrome», «CAMDEX-DS», «NTG-EDSD» osv.



Utredning

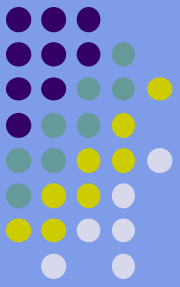
- Forutsetter kunnskap om pasienten de siste måneder. Nærstående!
- Testresultater og observasjoner fra «normal» fase.
- Utelukkelse av andre tilstander som kan gi demensliknende bilde.

Utelukke andre tilstander:

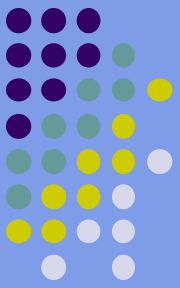


- Depresjon?
- Intracerebral patologi? (Tumor, h ematom, infarkt, NPH) – CT Caput
- Hypothyreose? B12-mangel? Annen sykdom som kan avsl ores ved blodpr over?

Symptomer hos pas. med DS:



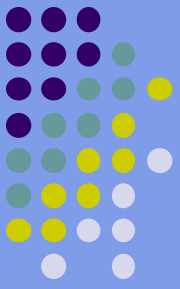
- Mer klengete, angst
- Svekket språk
- Endret ADL, mer tregghet
- Urininkontinens
- Søvnforstyrrelser
- Epilepsi, myoklonier
- Adferdsvansker, hallusinasjoner



Demens hos PU uten DS

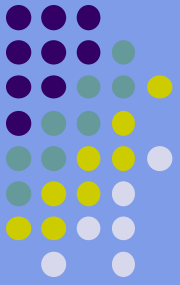
- Generell nedgang i funksjon
- Adferdsendring og emosjonelle endringer (20%?) (Strydom et al 2007)
- Depresjon, angst, irritabilitet, interesseløs, humørsvingning, aggresjon, manglende samarbeid, mindre energi(77%), vrangforestillinger, hørselshallusinasjoner, (12%)
- Urininkont. og avføringsuhell, bev.vansker

Er demenskriteriene egnet for P.U.?



- Hukommelse?
- Andre domener?
- Kvantifisering av endring?
- Hvilke endringer skyldes «normal aldring» og hvilke er uttrykk for demenssykdom??

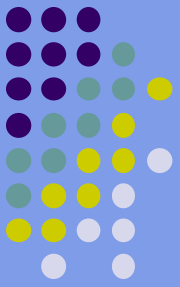
Særlige utfordringer hos P.U:



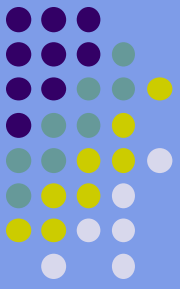
- Betydningen av komparentopplysninger
- Bedømmelse av funksjonsendring
- Utelukkelse av annen sykdom

- De vanlige demenskriteriene (ICD 10) er ikke alltid relevante

Prosedyre for utredning (UNN)

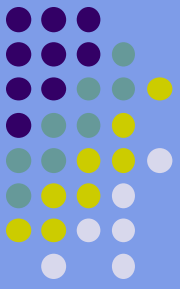


- Grundig anamnese (fagkonsulent/vernepleier)
- Undersøkelse ved lege (supplerende anamnese, klinisk og nevrologisk u.s., blodprøver, billeddiagnostikk osv)
- Evt. EEG, Spinalvæske osv.



Karleggingsverketøy

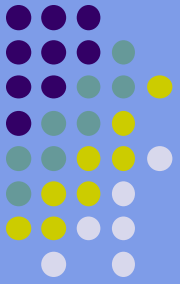
- ADS- Adaptiv Demens Screening
- Vineland II (adaptive behavior Scales, intervju)
- Psykiatrisk kartlegging (Reiss screen for «Maladaptive behavior», DASH-II, ADD-assessment for dual diagnosis)
- Tolking forutsetter veiledning av psykolog.



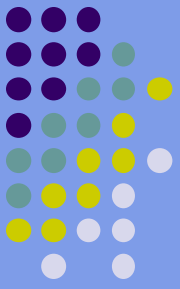
Annet testbatteri:

- Evnenivå (Wechsler test WAIS etc)
- Verbal kognisjon og språklige ferdigheter
- Visuell kognisjon
- Oppmerksomhet
- Læring og hukommelse

Behandling med medikamenter



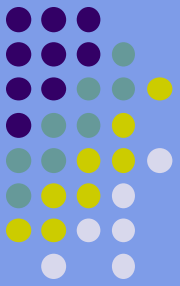
- Ved Downs syndrom vist effekt av Acetylcholinesterasehemmere. (Aricept og Exelon) på linje med andre med Alzheimers demens
- Det har ikke vært visst nytte av Memantin
- Ved demens hos annen utvikl.hemn.: Tvilsom nytte



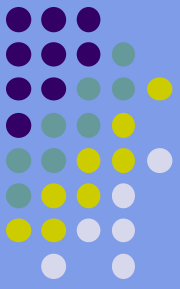
Behandling

- Omsorg, tilrettelegging, bidra til at personen får et best mulig liv ut fra sine forutsetninger til enhver tid.
- Kolinesterasehemmere kan forsøkes ved Down
- Annet?

Konklusjon (1)



- Demens er vanlig ved Downs syndrom
- Fragilt x assosiert tremor-ataxi-syndrom er vanligere enn vi tror (?) og mange utvikler demens.
- Diagnostikken er vanskeligere enn hos andre og det er helt avgjørende å få gode komparentopplysninger



Konklusjon (2)

- Det er avgjørende å innhente opplysninger om funksjonsnivå fra tidligere
- Utredningen må være tverrfaglig og innebærer grundig medisinsk vurdering for å utelukke annen sykdom