



PWS

I problemi psichiatrici nell'età evolutiva, nell'adolescenza e nell'età adulta

Maurizio Elia

**U.O.C. di Neurologia e
Neurofisiopatologia Clinica e
Strumentale**

IRCCS Oasi Maria SS, Troina(EN)

melia@oasi.en.it

SVILUPPO COGNITIVO

- Circa l'85% dei soggetti con SPW presenta RM
- Tipico il **RM lieve** (QI fra 70-75 e 55-60) o **moderato** (fra 55-60 e 40-45)



Notevole variabilità

SCUOLA SECONDARIA

- 5% prestazioni intellettive normali
- 25% FIL
- 60% RM lieve o moderato
- 10% RM grave

IN TERMINI DI MEDIA:

DIVERSE RICERCHE RIPORTANO UN QI TRA 55 E 65

- > rispetto SD
- > rispetto Xfrag
- ≥ rispetto SW

nella **SPW** i **QI** sono
più stabili nel tempo

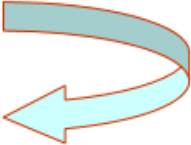


■ Deficit rispetto all'età mentale

→ Le **prestazioni effettive** (es. a scuola) tendono ad essere < di quelle che il **QI** farebbe prevedere

Si presume questo sia dovuto a

- scarso controllo emotivo
- impulsività
- bassa autostima



■ **Migliori abilità sembrano riguardare:**

- **Discriminazione visuo-motoria** vs quella uditivo-verbale
- **Attenzione visiva** vs quella uditiva
- **Integrazione stimoli spaziali** vs quelli verbali
- **Processazione simultanea** vs quella sequenziale
- **Memoria a lungo termine** vs quella a breve termine

Quindi il profilo cognitivo tipico è caratterizzato da...

QI di performance superiori a quelli verbali



+ che nella SD

Processazione simultanea migliore di quella sequenziale



come Xfrag

Migliori prestazioni in **prove di MLT** che MBT



come Xfrag

- Infine, la letteratura segnala un **dato particolare**:
la bravura nella soluzione dei **puzzle** (Saunders, 2000)



L'abilità viene annotata quale
elemento di supporto tra i
criteri diagnostici per la
SPW (Tager-Flusberg, 1999)



Difficoltà specifiche di apprendimento

■ Difficoltà con i processi uditivi → evitare le sole istruzioni verbali

■ Difficoltà a capire i concetti astratti → implicazioni:
linguaggio narrativo
scrittura

■ Difficoltà nel problem-solving → testardaggine

SVILUPPO COMUNICATIVO E LINGUISTICO

- Sembra l'**aspetto** dello sviluppo **più in ritardo**, anche rispetto allo sviluppo motorio

Ipotonia

Densità
e viscosità
salivare

■ Difficoltà nelle abilità motorie orali:
atipica produzione del suono

Casi di:

- Inintelligibilità discorso
- Emissione di aria dal naso
- Difficoltà pronuncia consonanti

- La **comprensione** sembra **meno compromessa** della produzione, ma il dato merita ulteriori conferme
- Ricorrenti le **perseverazioni verbali** su ristrette gamme di argomenti

Raccomandazioni per la gestione clinica e terapeutica dei disturbi comportamentali e psichiatrici nella sindrome di Prader-Willi

Autori:

Pier Antonio Battistella

Chiara Bertossi

(Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova)

Maurizio Elia

(U.O.C di Neurologia e Neurofisiopatologia Clinica e Strumentale, IRCCS “Associazione Oasi Maria SS”, Troina, Enna)

Renato Borgatti

(U.O.C. di Neuroriabilitazione 1, IRCCS “E. Medea”, Bosisio Parini, Lecco)

Ernestina Politi

Valentina Ferrari

(Psichiatria Generale, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano)

Le caratteristiche comportamentali nella sindrome di Prader-Willi

- **“Fase ipotonica” (1° anno di vita)**
 - ✓ cordialità
 - ✓ indolenza
 - ✓ affettuosità

Le caratteristiche comportamentali nella sindrome di Prader-Willi

- **“Fase iperfagica” (1-6 anni di vita)**

- ✓ temper tantrums
- ✓ comportamento sociale inappropriato
- ✓ testardaggine
- ✓ autolesionismo (skin picking)
- ✓ disturbo oppositivo-provocatorio
- ✓ labilità dell'umore
- ✓ impulsività
- ✓ polemicità
- ✓ depressione
- ✓ ansia
- ✓ disturbi del sonno
- ✓ disturbi dello spettro autistico
- ✓ ADHD
- ✓ disturbo ossessivo-compulsivo
- ✓ tratti psicotici

L'iperfagia nella SPW

Mangiano cose diverse dal cibo: ad es., rifiuti, erba, sapone, etc.	17%
Si rimpinzano di cibo; fanno di tutto per assumere cibo (frugano nella spazzatura, rubano il cibo)	72%

(Einfeld et al., 1999)



Original article

Frontal behavioral syndromes in Prader–Willi syndrome

Kaeko Ogura^{a,*}, Mayumi Shinohara^a, Kousaku Ohno^b, Etsuro Mori^a

^a *Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Tohoku University Graduate School of Medicine, 2-1, Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, Japan*

^b *Division of Child Neurology, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Japan*

Received 1 September 2007; received in revised form 24 December 2007; accepted 27 December 2007

Abstract

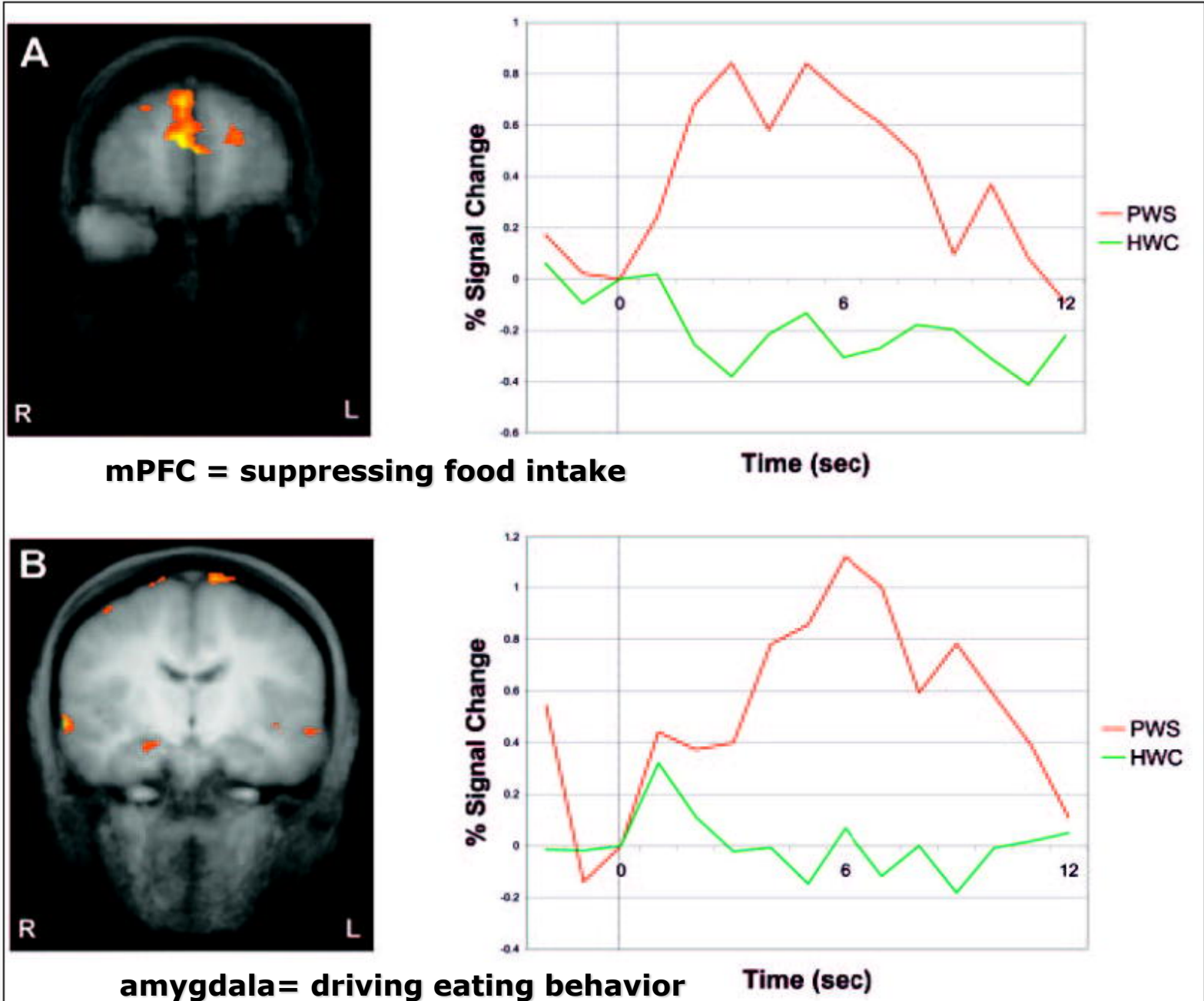
Background: Prader–Willi syndrome (PWS) is a genetically determined neurodevelopmental disorder presenting with behavioral problems including hyperphagia, emotional aberration, and compulsion-like behaviors. This combination of behavioral problems is likely to be caused by damage to the orbitofrontal cortices and anterior temporal lobes or to circuits involving them. **Objectives:** To investigate the prevalence of eating and non-eating behavioral disturbances in PWS by using assessment tools developed originally for patients with frontotemporal dementia and with frontal lobe injury. **Method:** The questionnaire consisted of 35 questions related to three categories of behavior: eating behaviors (including four domains: appetite, food preference, eating habits, and other oral behaviors), stereotypy (including four domains: roaming, speaking, movements, and daily rhythm), and collecting behaviors. It was administered in Japan to the parents of 250 individuals aged 1–42 years with a clinical diagnosis of PWS. **Results:** The prevalence rates of symptoms in all categories were high. Each domain involved in eating behaviors was significantly correlated with stereotypy and collecting behaviors. The prevalence rates and severity scores of some eating and non-eating behaviors were higher in the older groups. **Conclusion:** Abnormal eating behaviors, stereotyped behaviors, and collecting behaviors were common in the PWS subjects. There was also a potential link between abnormal eating and non-eating behaviors related to frontal behavioral syndromes. It is likely that these behavioral abnormalities reflect dysfunction of the orbitofrontal cortices and anterior temporal lobes.

Table 2
Prevalence rates of items in the eating behavior

	Prevalence rate (95% confidence intervals) (%)				<i>p</i> Value
	Early childhood (<6 years)	Late childhood (6–11 years)	Adolescence (12–17 years)	Adulthood (>17 years)	
<i>Appetite</i>					
Loss of appetite	2 (0–11)	5 (2–14)	7 (2–20)	3 (0–10)	NS
Increase in appetite	53 (38–67)	60 (49–70)	71 (54–84)	72 (60–82)	NS
→ Seeks out food between meals	49 (34–64)	66 (56–76)	71 (54–84)	87 (76–94)	<0.001
→ Overeat at meal times	53 (38–67)	74 (64–83)	78 (62–89)	84 (73–92)	0.002
→ Reports hunger	71 (57–83)	83 (73–90)	80 (65–91)	87 (76–94)	NS
→ Reports being overfull	53 (38–67)	55 (45–66)	32 (18–48)	41 (29–54)	0.004
<i>Food preference</i>					
→ Prefers sweet foods or drinks more than before	67 (52–80)	91 (84–96)	90 (77–97)	97 (90–100)	<0.001
→ Drinks more tea/coffee	22 (12–37)	39 (29–50)	61 (45–76)	62 (49–73)	<0.001
→ Adds more seasoning to their food (e.g., adds more salt)	8 (2–20)	18 (11–28)	27 (14–43)	29 (19–42)	0.03
Hoards food	10 (3–22)	17 (10–27)	22 (11–38)	29 (19–42)	NS
<i>Eating habits</i>					
→ Wants to eat the same dishes or foods each days	31 (18–45)	30 (21–41)	34 (20–51)	35 (24–48)	NS
→ Buys exactly the same food each days	14 (6–27)	24 (16–34)	37 (22–53)	43 (31–55)	0.004
→ Wants to use the same sauce, the same seasoning or the same spice	6 (1–17)	13 (7–22)	17 (7–32)	46 (33–58)	<0.001
→ Eats with hands	61 (46–75)	37 (27–48)	14 (6–29)	19 (11–30)	<0.001
→ Takes a long time to eat	61 (46–75)	43 (33–54)	14 (6–29)	28 (18–40)	<0.001
<i>Other oral behavior</i>					
Tends to overfill mouth	59 (44–73)	49 (38–60)	37 (22–53)	49 (36–61)	NS
Chews or sucks on things (e.g., pens) without trying to eat them	18 (9–32)	28 (19–39)	22 (11–33)	15 (7–25)	NS
Eats non-edible foodstuffs or things not normally eaten	14 (6–27)	26 (17–36)	34 (20–51)	21 (12–32)	NS
→ Tends to snatch or grasp any food items within reach	43 (29–58)	26 (17–36)	15 (14–43)	19 (9–29)	0.003

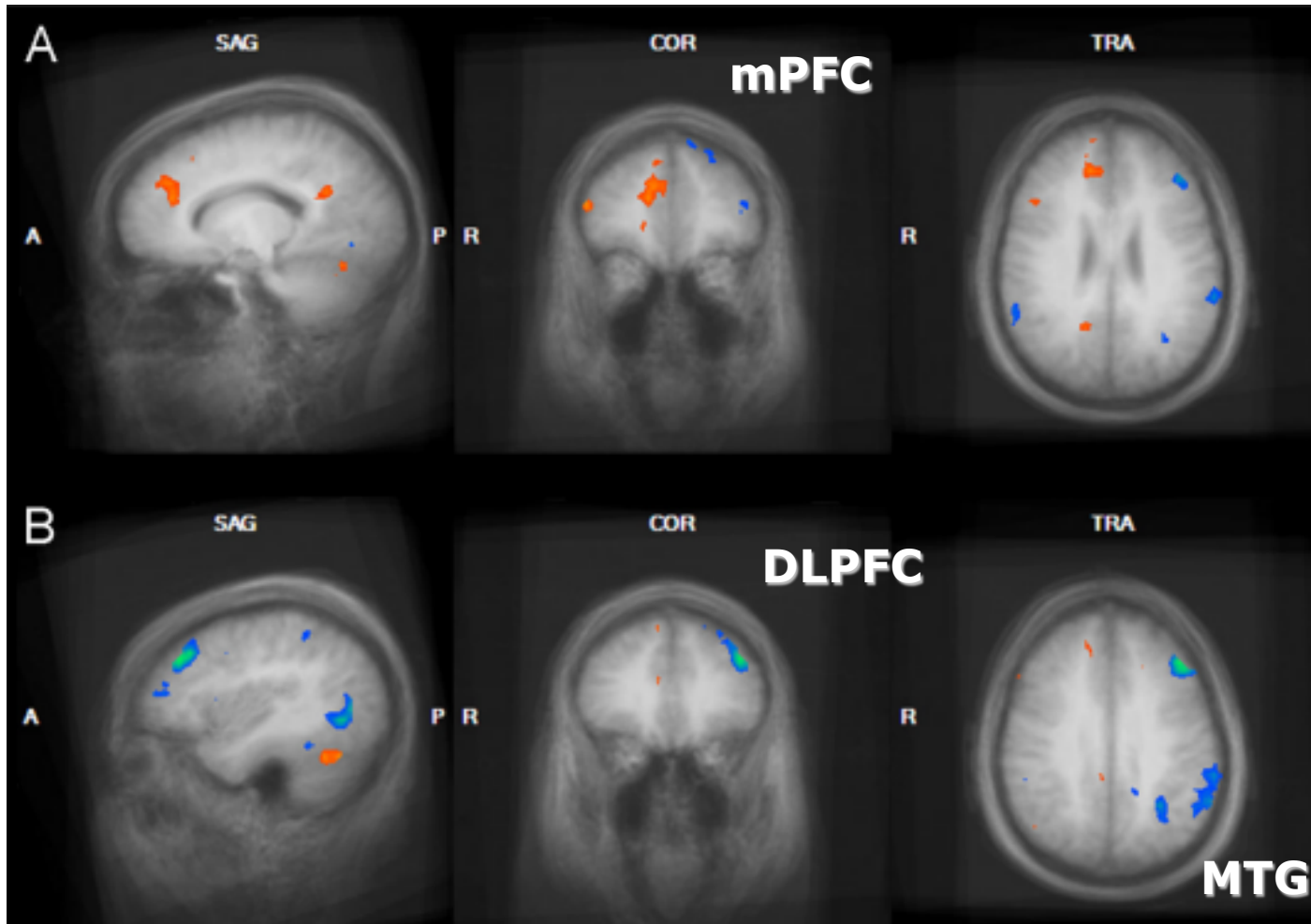
NS, not significant.

visual food stimuli after eating



Genetic Subtype Differences in Neural Circuitry of Food Motivation in Prader-Willi Syndrome

Laura M. Holsen¹, Jennifer R. Zarcone², Rebecca Chambers³, Merlin G. Butler⁴, Douglas C. Bittel⁶, William M. Brooks^{3,5}, Travis I. Thompson⁷, and Cary R. Savage^{3,4}



DEL>UPD
pre/post meal
(emotional
processing,
visceromotor
integration)

UPD>DEL
post meal
(cognitive
control and
memory)

Le caratteristiche comportamentali nella sindrome di Prader-Willi

- ✓ **accessi di collera (temper tantrums):** temperamento collerico con scatti di rabbia improvvisi e spesso apparentemente immotivati, oppure conseguenti a cambiamenti delle routines o ad aspettative non soddisfatte o a negazioni (in particolare relative a richieste di cibo). Durante la crisi di rabbia si possono verificare pianto, urla, turpiloquio, lancio di oggetti, auto/etero aggressività. L'episodio può essere seguito da manifestazioni di sconforto e rimorso

Temper outbursts in Prader–Willi syndrome: causes, behavioural and emotional sequence and responses by carers

P. Tunncliffe, K. Woodcock, L. Bull, C. Oliver & J. Penhallow

**7 bambini (9,5-16,7 aa)
e 7 adulti (24,7-47,10
aa) con PWS (10 M, 4 F)**

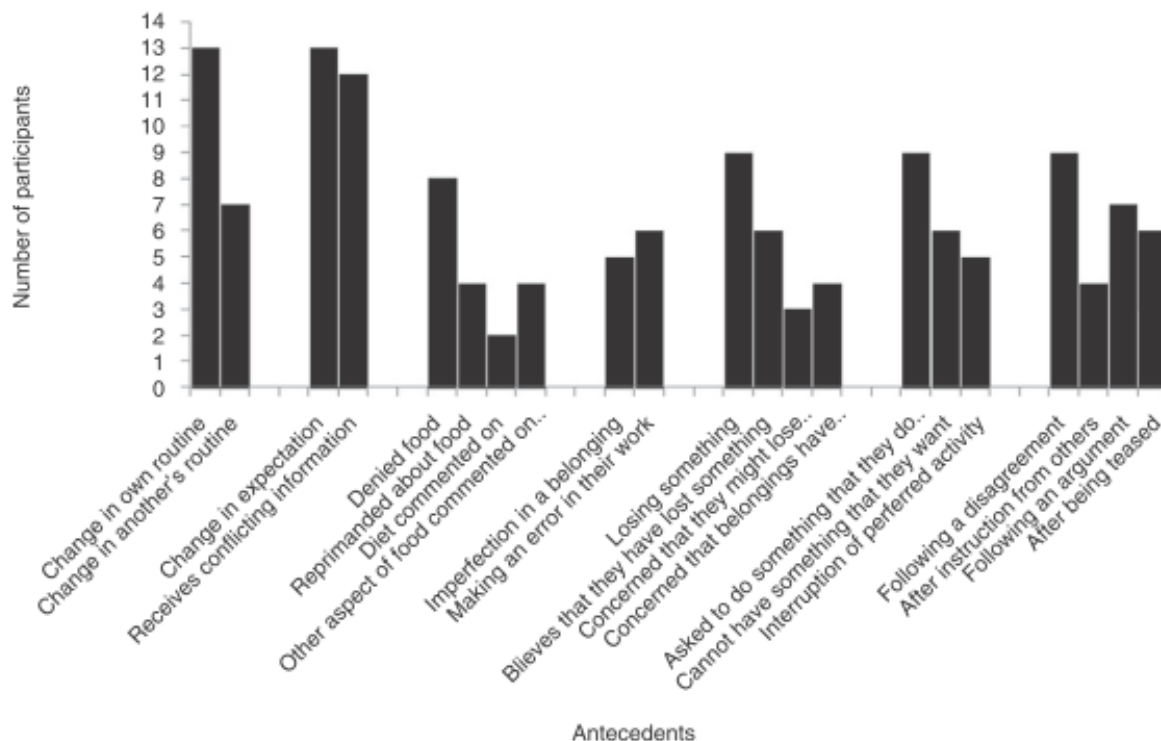


Table 5 Physiological, environmental and social setting events[†]

Setting event	n [†]
Physiological (any one of the below list)	12
Tiredness	10
Hunger	7
Low mood	2
Environmental (any one of the below list)	7
Time pressure	1
'Bad' day	5
General change to routine, e.g. Christmas time	2
Being at home	1
Social (any one of the below list)	3
Parent is anxious	1
When with a certain person, e.g. parent or staff member	2

[†] Note that some participants reported more than one setting event within each category.

Temper outbursts in Prader–Willi syndrome: causes, behavioural and emotional sequence and responses by carers

P. Tunnicliffe, K. Woodcock, L. Bull, C. Oliver & J. Penhallow

Table 6 Principal interventions and their success rates

Principal intervention	<i>n</i>	Success rate
Discussion	3/14	0–90%
Consequences	1/14	90%
Negotiation	1/14	90%
Ignore	3/14	60–80%
Restraint	1/14	50%
Distraction	1/14	90%
Multiple	5/14	Cannot be judged in most cases

Le caratteristiche comportamentali nella sindrome di Prader-Willi

- ✓ **testardaggine:** difficoltà a modificare una routine, fino al rifiuto a conformarsi alle regole

Le caratteristiche comportamentali nella sindrome di Prader-Willi

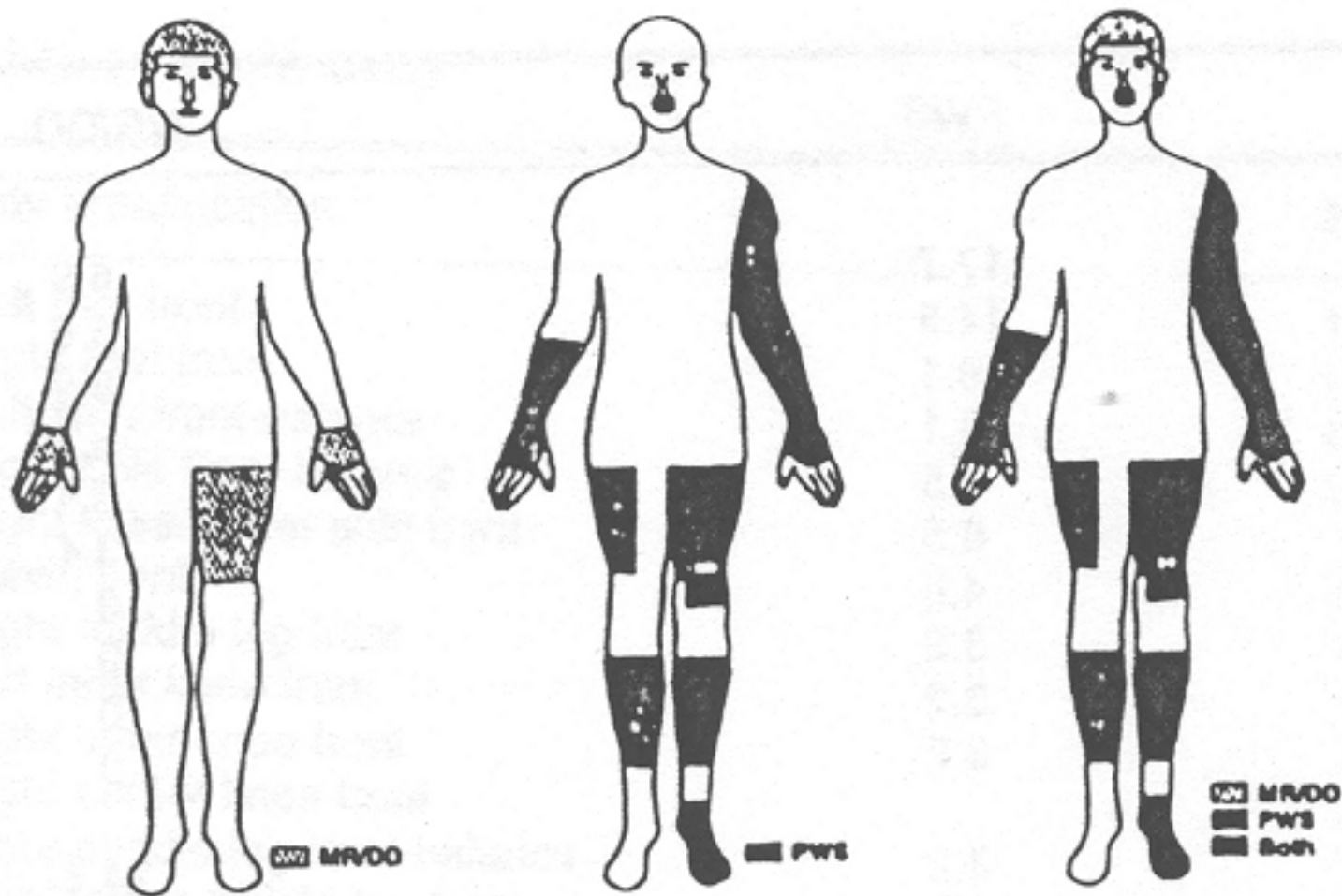
- ✓ **autolesionismo (skin picking):** caratteristico pizzicamento della pelle con tendenza a prodursi ferite e a prolungare la loro guarigione per continua manipolazione delle sedi di rimarginazione

L'autolesionismo nella SPW

- Su 61 soggetti con SPW, 81% con autolesionismo
- Significativa correlazione tra età e numero di siti (sia nei soggetti con delezione che con UDP)
- Non correlazione con il sesso
- Nel gruppo con la delezione maggior numero di siti rispetto al gruppo con UPD
- Non differenza di età o di sesso tra soggetti con SPW+ autolesionismo e SPW senza autolesionismo
- Differenze di sede tra soggetti con SPW e soggetti con DI o altri disturbi dello sviluppo (vd. figura successiva)

(Symons et al., 1999)

Autolesionismo: confronto tra SPW e DI



(Symons et al., 1999)



ELSEVIER



An analysis of the topography, severity, potential sources of reinforcement, and treatments utilized for skin picking in Prader–Willi syndrome



Kristin M. Husty, Jennifer L. Hammond, Ava B. Rezvani, Scott S. Hall*

A B S T R A C T

We examined the topography, severity, potential sources of reinforcement, and treatments utilized for skin-picking behavior shown by individuals with Prader–Willi syndrome (PWS). The parents of 55 individuals with PWS, aged 6–25 years, were interviewed about their child's skin-picking behavior using the Self-Injury Trauma Scale (SIT; Iwata, Pace, Kissel, Nau, & Farber, 1990) and the Functional Analysis Screening Tool (FAST; Iwata, DeLeon, & Roscoe, 2013). Results showed that skin picking in PWS occurred on the extremities (i.e., arms, legs, hands, and feet) for 75% of cases and resulted in bodily injury for 83.7% cases. Skin picking posed a high risk to the individual concerned in 41.8% of cases. Automatic sensory stimulation was identified as a potential source of reinforcement in the majority of cases (52.7%) followed by access to social attention or preferred items (36.4%). Treatments utilized by parents were primarily behavioral strategies (56.3%) followed by basic first aid (54.5%). There were no differences in the topography, severity or potential source of reinforcement between those with the deletion (DEL) subtype and those with the uniparental disomy (UPD) subtype. Taken together, these data indicate that skin picking shown by individuals with PWS is a particularly severe and intractable behavioral issue that may be maintained by (as yet unknown) sensory consequences. Further studies to identify the determinants of skin picking in PWS are therefore needed. The implications for interventions are discussed.

A Preliminary Analysis of the Phenomenology of Skin-picking in Prader-Willi Syndrome

Jessica R. Morgan · Eric A. Storch · Douglas W. Woods · Danielle Bodzin · Adam B. Lewin · Tanya K. Murphy

67 soggetti con PWS (5-19 aa)

Table 2 Targets of skin-picking behavior

Body area	% of sample	Type of skin	% of sample
Hand	49.3	Scabs	93.5
Leg	47.8	Itchy skin	81.7
Face	44.8	Insect bites	81.3
Around fingernails	43.3	Inflamed skin	79.3
Arm	38.8	Healthy skin	59.4
Cuticle	34.3	Scars	54.8
Foot	23.9	Pimples	47.6
Around toenails	14.9	Moles	17.4
Ankle	11.9	Warts	10.3
Scalp	10.8		
Anus	7.5		
Shoulder	6.0		
Buttock	6.0		
Chest	4.5		
Genital area	3.0		
Hip	3.0		
Neck	1.5		

Table 3 Implementation of skin-picking behavior

Implements used	% of sample	Behavior type	% of sample
Fingernails	74.6	Scratching	71.6
Fingers	62.7	Touching	44.8
Teeth	17.9	Digging	41.8
Pencil/pen	3.0	Rubbing	32.8
Nail	3.0	Biting	16.4
Other	3.0	Squeezing	11.9
Scissors	1.5	Pricking	9.0
Tweezers	1.5	Cutting	1.5
Stick	1.5		
Pins	0		
Knife	0		
Tissues	0		

Table 4 Antecedents and consequences of skin-picking

Antecedent	% of sample	Consequence	% of sample
At school	93.5	Minor sores	80.6
While waiting	89.1	Bleeding	80.6
While watching TV	89.1	Scars	55.2
In the car	80.7	Infections	46.3
While lying in bed	79.7	Itchiness	43.3
While reading	46.7	Deep craters	16.4
In the shower	39.7	Disfigurement	10.4
While sleeping	35.5		
When denied food	30.7		
While on the phone	14.3		
While looking in mirror	14.1		

Le caratteristiche comportamentali nella sindrome di Prader-Willi

- ✓ **disturbo oppositivo-provocatorio:** comportamenti di sfida, difficoltà a rispettare le regole e le convenzioni sociali, atteggiamento dispettoso/vendicativo, perdita di controllo, litigiosità

Le caratteristiche comportamentali nella sindrome di Prader-Willi

- ✓ **labilità del tono dell'umore:**
fluttuazioni dell'umore, anche rapide, immaturità emotiva, facile tendenza al pianto

Le caratteristiche comportamentali nella sindrome di Prader-Willi

- ✓ **ansia**: sensazione di paura e tensione con possibili sintomi fisici associati, paura di perdere le figure di riferimento, paura di stare da solo, rifiuto scolastico, preoccupazione riguardo l'adeguatezza dei compiti svolti, preoccupazione riguardo le proprie capacità, eccessivo bisogno di rassicurazione, irritabilità, tensione muscolare, difficoltà di concentrazione, alterazione del sonno, possibili rigurgiti/vomiti in situazioni di tensione, fobie specifiche, paura ed evitamento di contatti sociali

Le caratteristiche comportamentali nella sindrome di Prader-Willi

- ✓ **disturbi del sonno:** difficoltà di addormentamento, risvegli notturni, sonnolenza diurna

Table 1 Selected medications for the treatment of insomnia in subjects with NDDs

Medication	Dosage	Indications
Dyphenidramine	0.5 mg/kg	Primary insomnia with delayed sleep onset and/or frequent nocturnal awakenings
Hydroxyzine	1 mg/kg	Primary insomnia with delayed sleep onset and/or frequent nocturnal awakenings
Niaprazine	1 mg/kg	Primary insomnia with delayed sleep onset and/or frequent nocturnal awakenings
Melatonin	0.5–6 mg	Circadian rhythm disorders
Zolpidem	5–10 mg	Primary insomnia with delayed sleep onset
Trazodone	50–150 mg	Primary insomnia; frequent nocturnal awakenings
Clonidine	0.05–0.1 mg	ADHD, disruptive behavior disorders
Gabapentin	300–900 mg	Restless legs syndrome, epilepsy, resistant sleep onset insomnia
Clonazepam	0.25–0.5 mg	Epilepsy, restless legs syndrome, resistant sleep onset insomnia, bruxism, rhythmic movement disorder

Abbreviations: ADHD, attention deficit/hyperactivity disorder; NDDs, neurodevelopmental disabilities.

Come aiutare il bambino a dormire la notte

- Mettete il bambino nella culla o nel lettino ancora sveglio
- Dategli un oggetto per addormentarsi
- Seguite degli orari regolari durante il giorno
- Cercate di instaurare un rituale per l'addormentamento
- Separate bene le attività che fa di giorno da quelle che fa la sera o la notte; insegnategli che la notte è fatta per dormire
- Scegliete insieme le cose da fare prima di andare a dormire (es. quale pigiama, quale canzoncina, etc.)
- Ricordare al bambino con un certo anticipo quando arriva l'ora di andare a dormire
- Durante i pasti notturni, interagite meno possibile con il bambino
- Incoraggiate il bambino ad addormentarsi da solo



(http://www.sleepchild.com/index_it.htm)

Principi di igiene del sonno nell'infanzia ovvero consigli utili per aiutare il bambino ad adattarsi ad un ritmo di sonno regolare:

- Programmate la notte come tempo dedicato al sonno; evitate di giocare e divertirvi la notte con il b. Lasciate queste attività nelle ore diurne.
- Aiutate il bambino ad associare il letto con il sonno. Cercare di far addormentare il bambino nella sua stanza, evitate se possibile di farlo addormentare in braccio o in altri luoghi e poi metterlo nel lettino. Quando si sveglierà il b. si troverà in un posto che non riconosce subito e vorrà ritornare fra le braccia del genitore per riaddormentarsi. Resistete alla tentazione di usare il ciuccio o il biberon per farlo addormentare.
- L'ambiente dove dorme il bambino deve essere tranquillo, il più silenzioso possibile e poco illuminato
- La temperatura della stanza deve essere mantenuta ad un livello confortevole (intorno a 20° C). Temperature troppo elevate disturbano il sonno.
- Il bambino non deve essere mai troppo coperto.
- Il letto non deve essere troppo grande, il bambino va a cercare un bordo per appoggiarsi; non si sveglia mai perché sbatte contro le sbarre del letto. Evitate perciò i paracolpi. Questi possono essere pericolosi perché sono un appiglio tramite cui il bambino può arrampicarsi e scavalcare le sbarre del lettino; inoltre non permettono al bambino di esplorare e controllare l'ambiente quando è sdraiato
- Fatelo dormire su un fianco o sulla schiena, evitate la posizione a pancia sotto
- Non tenete oggetti che possono essere pericolosi nel lettino
- L'orario di risveglio al mattino e di addormentamento serale devono essere mantenuti costanti, sempre alla stessa ora.
- Non mandare il bambino a letto affamato.
- Evitare di farlo bere troppo prima e durante la notte.
- Cibi e bevande che contengono caffeina e teofillina devono essere evitate per molte ore prima dell'orario di addormentamento. Queste sostanze sono contenute in molti cibi e bevande di uso comune (coca-cola, cioccolata, caffè, tè)
- Alcuni farmaci contengono alcool e caffeina e possono disturbare il sonno
- Il bambino deve imparare ad addormentarsi da solo, senza l'intervento dei genitori.
- Alcuni giochi possono essere eccitanti e interferire con l'addormentamento; vanno evitati da una a due ore prima dell'orario abituale di addormentamento.
- Alcuni giochi o musiche o carillon (con piccole figure di animali che girano) messi sopra la culla del bambino possono causare sovraeccitazioni visive o uditive del bambino che interferiscono con l'addormentamento. Meglio tornare alle vecchie canzoncine o ninna-nanne. La voce della madre è sempre meglio di una musica meccanica.
- Il bagno può essere un'attività eccitante per alcuni bambini e dovrebbe essere spostato in un altro orario della giornata se il bambino presenta difficoltà dell'addormentamento.
- Se il bambino piange, andate vicino ma non colmatelo di attenzioni. Rassicuratelo con un piccolo massaggio o cambiate il pannolino se necessario (possibilmente senza togliere il b. dal letto). Non accendete le luci forti, e mantenete il tono della voce al minimo senza fare confusione.
- I sonnellini diurni sono legati all'età del bambino. In ogni caso dovrebbero essere evitati i sonnellini diurni troppo frequenti e troppo lunghi, specie nelle ore serali.

Accepted Manuscript

A Systematic Review to Explore the Feasibility of a Behavioural Sleep Intervention for Insomnia in Children with Neurodevelopmental Disorders: A Transdiagnostic Approach

Gabrielle Rigney, PhD, Nicole S. Ali, BEd, Penny Corkum, PhD, Cary A. Brown, PhD, Evelyn Constantin, MD, Roger Godbout, PhD, Ana Hanlon-Dearman, MD, Osman Ipsiroglu, PhD, Graham, J. Reid, PhD, Sarah Shea, MD, Isabel M. Smith, PhD, H.F.Machiel Van der Loos, PhD, Shelly K. Weiss, MD

PII: S1087-0792(18)30001-7

DOI: [10.1016/j.smrv.2018.03.008](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.03.008)

Reference: YSMRV 1103

To appear in: *Sleep Medicine Reviews*

Received Date: 5 January 2018

Revised Date: 2 March 2018

Accepted Date: 27 March 2018



Summary

Children with neurodevelopmental disorders (NDD) are at high risk for sleep problems, especially insomnia. It is currently not known whether behavioural sleep interventions developed for typically developing (TD) children are effective for children with NDD, and if interventions need to be modified for each diagnostic group. The aim of this systematic review was to identify and evaluate commonalities, trends in outcomes, and the methodological quality of parent-delivered behavioural sleep interventions for children with NDD, specifically Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD), Autism Spectrum Disorder (ASD), Cerebral Palsy, and Fetal Alcohol Spectrum Disorder. Nine databases were searched. A total of 40 studies met eligibility criteria. The majority of studies were conducted with ASD and ADHD populations. Common sleep problems were evident across the NDD populations. The most frequently reported included bedtime resistance, night-waking, early morning awakening, and co-sleeping. The most common interventions used were implementation of healthy sleep practices, reinforcement, graduated extinction, and faded bedtime. All studies reported at least one behavioural treatment component as effective. Commonalities across NDD populations, as well as the TD population, for both sleep problems reported and behavioural interventions implemented, suggest the feasibility of developing a transdiagnostic behavioural sleep intervention suitable for children with a range of NDD.

Table 1: Definitions of common behavioural sleep interventions

Intervention	Description
Unmodified extinction	The infant is placed in bed while awake, left alone until asleep, and night waking is ignored. The infant learns to self-soothe once realizing that nighttime crying does not result in parental attention.
Extinction with parent presence	The parent remains in the room during extinction, acting as a reassurance for the child but providing little interaction.
Graduate extinction	This involves ignoring negative behaviours (ie, crying) for a given amount of time before checking on the child. The parent gradually increases the amount of time between crying and parental response. Parents provide reassurance through their presence for short durations and with minimal interaction.
Bedtime fading	This technique involves delaying bedtime closer to the child's target bedtime. The goal of this treatment is for the child to develop a positive association between being in bed and falling asleep rapidly. Bedtimes can be gradually moved earlier.

Intervention	Description
Sleep scheduling	Scheduling regular, appropriate sleep and wake times that allow for an adequate sleep opportunity.
Cognitive strategies	These strategies are used to address non-productive beliefs about sleep, including the belief that the child cannot change his/her sleep difficulty. Coping strategies are also included (eg, relaxation skills such as abdominal breathing).

Source: Corkum, Weiss, Tan-MacNeill, & Davidson⁶²

Sleep related breathing disorders (SRBD)

Sindrome delle apnee ostruttive (OSAS):

Cause: obesità, saliva densa, cifoscoliosi, ipertrofia adenotonsillare in associazione con un restringimento delle vie aeree superiori (coane), ipotonia dei mm. respiratori.

Il 50% dei soggetti con SPW obesi presenta OSAS

Complicazioni OSAS: ipertensione sistemica, malattie cardiovascolari, cuore polmonare (quest'ultimo ruolo importante nella morbilità e mortalità)

Nei soggetti con PWS prepuberi: principalmente apnee centrali (raramente apnee ostruttive) non correlate al BMI
L'apnea centrale è indice di un disturbo del centro del respiro

L'OSAS correla con i disturbi comportamentali, quali i tratti autistici e la compulsività e può associarsi con un QI più basso

Longitudinal Evaluation of Sleep-Disordered Breathing in Children with Prader-Willi Syndrome during 2 Years of Growth Hormone Therapy

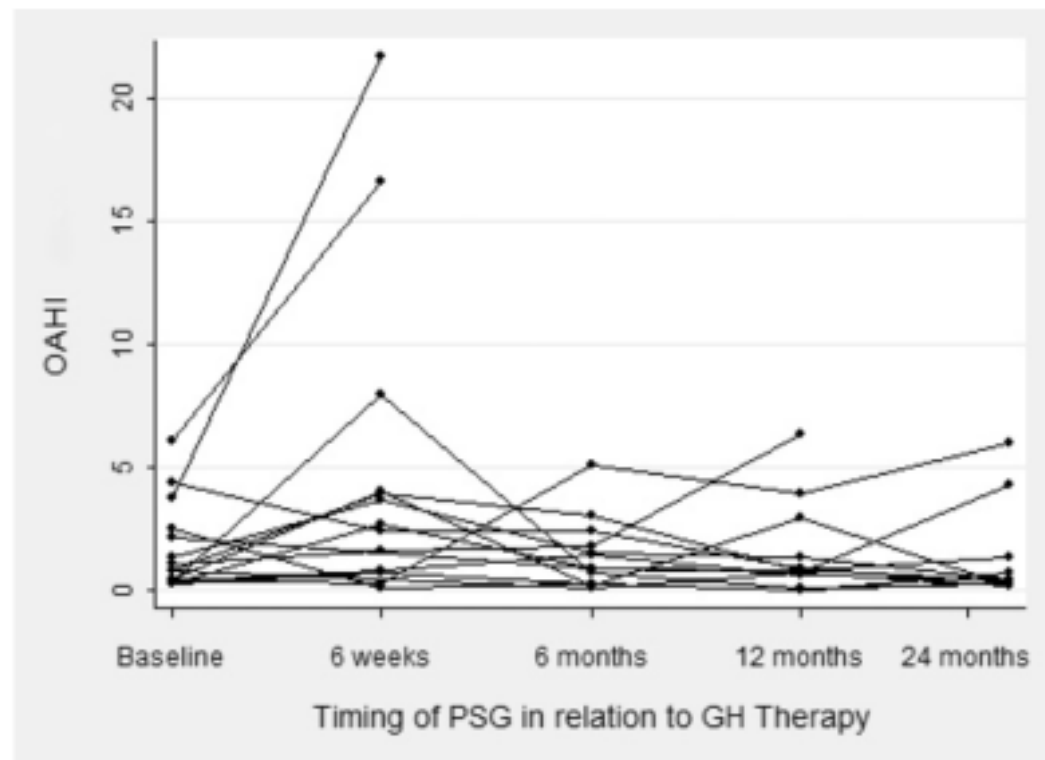
Suhail Al-Saleh, MBBS, MSc, FRCPC^{1,2,3}, Amal Al-Naimi, MD^{1,2}, Jill Hamilton, MD^{1,4}, Allison Zweerink, MN, NP², Andrea Iaboni, MD⁵, and Indra Narang, MD, MBBCH, FRCPC^{1,2}

Objective To review longitudinal polysomnography data to assess sleep-related disordered breathing (SRDB) before and up to 2 years after initiation of growth hormone (GH) therapy in children with Prader-Willi syndrome (PWS).

Study design This was a retrospective review of systematic polysomnography evaluations performed in children with PWS before and at 6 weeks, 6 months, 1 year, and 2 years after initiation of GH therapy.

Results A total of 15 children with PWS were reviewed. At baseline, the median age was 3.7 years (range, 0.8-15.4 years), and the median body mass index percentile was 82.4 (range, 0-100). GH was discontinued in 2 of these 15 children owing to the occurrence of severe obstructive sleep apnea after 6 weeks of GH therapy. The remaining 13 children who were followed for up to 2 years on GH therapy demonstrated no statistically significant trends over time for any adverse sleep-related outcomes, specifically obstructive or central sleep apnea.

Conclusion In young children with PWS with known SRDB at baseline, the first few weeks after initiation of GH therapy may represent a vulnerable time for the development of significant SRDB. However, most children with PWS did not show significant changes in SRDB after 2 years of GH therapy. We conclude that long-term GH therapy appears to be safe after an initial period of increased risk in the context of SRDB in children with PWS. (*J Pediatr* 2013;162:263-8).



Conseguenze neurocomportamentali

(Blunden et al., 2001)

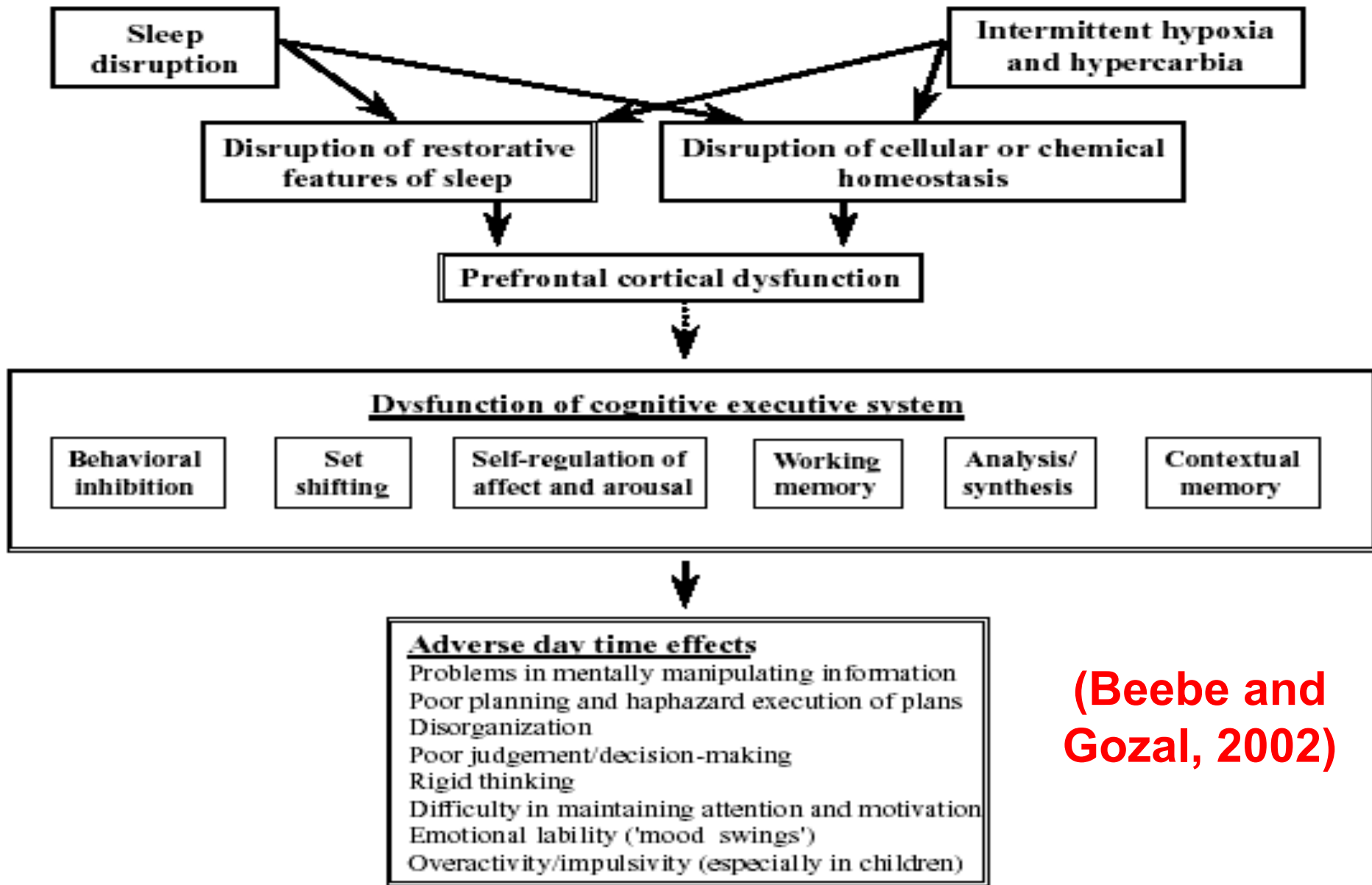
LITERATURE REVIEW ON OSAS AND COGNITIVE-
BEHAVIOR FUNCTIONING (1976-2000)
(PSG 538 s. - Questionnaire 1586 s. - Oxymetry 216 s.)

↑ EDS
↑ Hyperactivity
↑ Emotional problems
↑ Aggressive behavior
↑ Oppositional
behavior
↑ Clumsy behavior

↓ School performance
↓ General memory
↓ Learning
↓ IQ
↓ Sustained and
selective attention

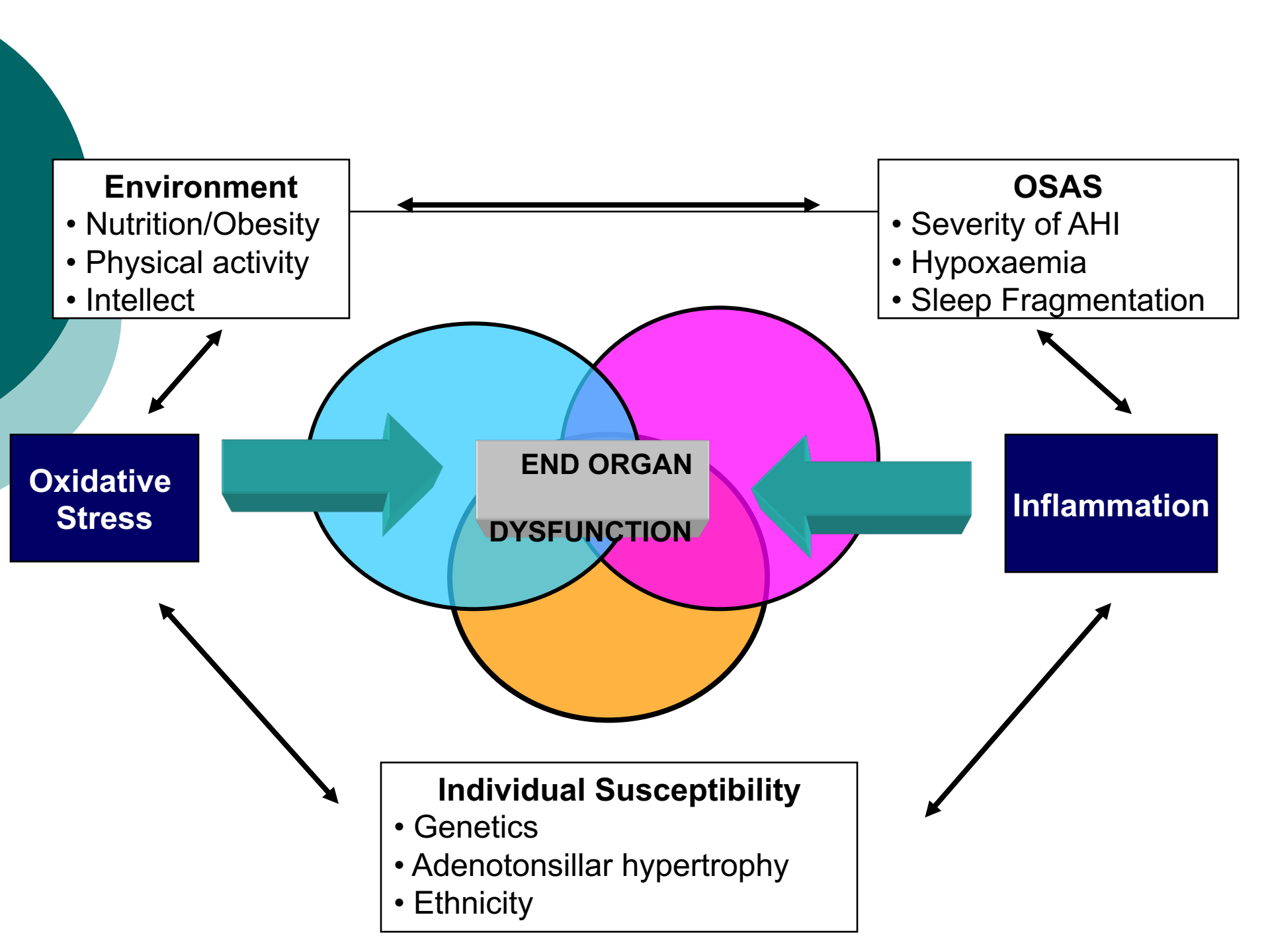
MECCANISMI PATOGENETICI DELLA DISFUNZIONE NEUROCOGNITIVA NELL'OSAS


- difficoltà principale: scarsa correlazione tra i dati della PSG e le modificazioni cognitive e comportamentali
- ***Frammentazione del sonno***
 - ***Ipossia intermittente***
 - ***Marker infiammatori***
 - ***Meccanismi protettivi***



(Beebe and Gozal, 2002)

Figure 1. The proposed prefrontal model. In this model, OSA-related sleep disruption and intermittent hypoxemia and hypercarbia alter the efficacy of restorative processes occurring during sleep, and disrupt the functional homeostasis and neuronal and glial viability within particular brain regions. Subsequent dysfunction of prefrontal cortical regions, manifested in dysfunction of a multifaceted cognitive 'executive system', alters the functional recruitment of more primary cognitive abilities, thereby resulting in maladaptive daytime behaviors. The dotted arrow in the model signifies that the executive system is an epiphenomenon arising from the activity of the PFC, rather than a true 'effect'.





Neuropsychol Rev (2006) 16:123–129
DOI 10.1007/s11065-006-9010-x

ORIGINAL PAPER

Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Prader-Willi Syndrome: An Unrecognized and Untreated Cause of Cognitive and Behavioral Deficits?

**Danny Camfferman · Kurt Lushington ·
Fergal O'Donoghue · R. Doug McEvoy**

Le caratteristiche comportamentali nella sindrome di Prader-Willi

- ✓ **disturbo dello spettro autistico:** deficit di interazione sociale e comunicazione, difficoltà nel mantenere il contatto oculare, tendenza all'isolamento, comportamenti ripetitivi, stereotipie

Le caratteristiche comportamentali nella sindrome di Prader-Willi

- ✓ **ADHD:** difficoltà a mantenere focalizzata l'attenzione, iperattività, irrequietezza motoria, impulsività nelle risposte e nei gesti, difficoltà nell'aspettare il proprio turno

Le caratteristiche comportamentali nella sindrome di Prader-Willi

- ✓ **disturbo ossessivo-compulsivo:** pensieri ricorrenti e intrusivi, il pensiero tende ad essere "vischioso"; comportamenti/domande ripetitive, perseverazione, rituali, tendenza a collezionare/accumulare oggetti, necessità di eseguire le cose in una determinata sequenza, di finire una cosa prima di passare a un'altra, attaccamento "insistente" ad alcune persone, invadenza, atteggiamento possessivo verso le proprie cose, compulsione a toccare/controllare/pulire/ripetere/rifare

Il disturbo ossessivo-compulsivo nella SPW

Table 1
Obsessive-Compulsive Symptoms in the PWS Sample as a Whole, and in Matched PWS And OCD Subsamples

	Full sample	Matched subsamples		χ^2
	N = 91 PWS	N = 43 PWS	N = 43 OCD	
Obsessions				
Aggressive	31%	44%	58%	1.68
Contamination	24%	26%	44%	3.26
Sexual	5%	9%	23%	3.06
→ Hoarding	47%	70%	23%	18.68***
→ Religious	7%	11%	40%	8.78**
Symmetry/exactness	35%	23%	45%	4.38
Somatic	24%	37%	35%	.10
Need to know	33%	40%	21%	3.52
Compulsions				
Cleaning	24%	33%	37%	.20
→ Checking	15%	16%	55%	21.16***
Repeating rituals	37%	40%	54%	1.68
Counting	17%	19%	28%	1.04
Ordering/arranging	38%	29%	28%	.11
→ Hoarding	58%	79%	7%	46.75***
→ Need to tell, ask	53%	51%	23%	7.16***

** $p < .01$ and *** $p < .001$; χ^2 for PWS and OCD subsamples only.

(Dykens et al., 1996)

The Prevalence and Phenomenology of Repetitive Behavior in Genetic Syndromes

Joanna Moss · Chris Oliver · Kate Arron · Cheryl Burbidge · Katy Berg

Table 4 Mean scores, standard deviations, statistical analyses and post hoc analyses on full-scale and subscale level scores of the Repetitive Behaviour Questionnaire for all participant groups Angelman (AS), Cornelia de Lange (CdLS), Fragile X (FXS), Prader Willi (PWS), Lowe (LS), Smith Magenis (SMS) syndromes and individuals with intellectual disability of heterogenous cause (HID)

	Group								df	χ^2	p value	Post hoc analyses
	A HID (n = 56) Mean (SD)	B AS (n = 104)	C CdC (n = 58)	D CdLS (n = 101)	E FXS (n = 191)	F PWS (n = 189)	G LS (n = 56)	H SMS (n = 42)				
Stereotyped behaviour	5.16 (4.01)	6.16 (3.89)	5.64 (4.22)	6.81 (4.07)	6.73 (5.04)	<i>3.20 (3.84)</i>	6.90 (4.32)	6.90 (4.20)	7	94.55	<.001	ABCDEGH>F
Compulsive behaviour	4.66 (5.92)	<i>1.29 (2.92)</i>	<i>2.69 (3.59)</i>	6.74 (7.65)	7.21 (7.06)	5.71 (6.09)	6.10 (7.01)	4.43 (4.84)	7	100.91	<.001	ADEFGH>B EF>C
Restricted preferences**	4.36 (2.58)	***	4.13 (2.91)	4.48 (3.43)	5.61 (3.71)	3.97 (3.42)	6.11 (3.84)	5.53 (2.97)	6	27.47	<.001	E>F
Insistence on sameness	2.66 (2.49)	<i>0.90 (1.75)</i>	<i>1.81 (2.50)</i>	2.67 (2.84)	4.38 (2.76)	3.52 (2.61)	3.23 (2.82)	3.20 (2.75)	7	131.30	<.001	ADEFGH>B E>ACD F>C
Repetitive speech**	6.33 (3.40)	***	4.93 (4.05)	4.93 (4.05)	7.31 (3.59)	4.28 (3.41)	5.52 (3.30)	5.88 (3.85)	6	71.75	<.001	E>CDF
Verbal total score**	23.67 (12.06)	***	<i>16.39 (9.55)</i>	26.15 (15.74)	30.92 (15.66)	20.78 (15.62)	28.33 (15.09)	26.91 (13.19)	6	56.40	<.001	E>CF G>C
Nonverbal total score	14.77 (10.72)	<i>9.89 (6.74)</i>	14.07 (8.45)	19.30 (12.71)	22.15 (12.90)	14.45 (12.04)	19.22 (11.98)	17.85 (10.11)	7	92.54	<.001	E>ACF DEGH>B

** Analysis only includes participants who are verbal

*** AS group not included in analysis only 2 participants with AS are verbal

Mean scores reported. Median scores are uninformative with too many zeros

Scores in bold = high specificity (+2 or more other groups) scores in italics = low specificity (-2 or more other groups)

Le caratteristiche comportamentali nella sindrome di Prader-Willi

- ✓ **tratti psicotici:** disturbi dell'ideazione e/o deliri e/o allucinazioni visive o uditive

Correlazioni genotipo-fenotipo in età evolutiva e in adolescenza

- I soggetti con **delezione 15q11-13 di origine paterna** presentano più frequentemente “skin picking”, comportamento aggressivo, ADHD
- I soggetti con il genotipo **disomia uniparentale di origine materna (mUPD)** presentano un rischio aumentato di sviluppare sintomi dello spettro autistico, sintomi psicotici e disturbi del sonno



Test diagnostici raccomandati in età evolutiva e in adolescenza

- Vengono utilizzati i test più validati per definire sia il livello cognitivo, sia lo sviluppo psicoaffettivo e l'adattamento psicosociale

Le caratteristiche comportamentali nella sindrome di Prader-Willi

- **Adolescenza ed età adulta**
 - ✓ tendenza a stare da soli
 - ✓ ipoattività
 - ✓ mancanza di energie o stancabilità
 - ✓ depressione severa
 - ✓ episodi psicotici



Brain & Development 29 (2007) 535–542

**BRAIN &
DEVELOPMENT**

Official Journal of
the Japanese Society
of Child Neurology

www.elsevier.com/locate/braindev

Original article

Behavioral and psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: A population study in Japan

Rika Hiraiwa ^{a,b,*}, Yoshihiro Maegaki ^a, Akira Oka ^{a,c}, Kousaku Ohno ^a

^a *Division of Child Neurology, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Japan*

^b *Eastern Shimane Rehabilitation Hospital, Matsue, Japan*

^c *Division of Neurology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan*

Received 4 September 2006; received in revised form 21 December 2006; accepted 7 January 2007

Table 4

Comparison of past 5 years prevalence of behavior problems between young adults with Prader-Willi syndrome (PWS) and persons with intellectual disability (ID) of other etiologies

Behavior problems	PWS (<i>n</i> = 29) (%)	ID (<i>n</i> = 42) (%)
Stubbornness	82.8 ^{***}	23.8
Hyperphagia	82.8 ^{***}	4.8
Temper tantrums	75.9 ^{***}	16.7
Self-injurious behavior (skin picking)	58.6 ^{***}	4.8
Hypersomnia	51.7 ^{***}	0.0
Laziness	34.5 ^{***}	0.0
Stealing	24.1 ^{**}	0.0
Compulsive behavior	20.7	9.5
Passage related behavior disorder	20.7	7.1
Wandering	17.2 ^{**}	0.0
Pica	10.3	0.0
Sexual behavior disorder	10.3	2.4
Hyperactivity	6.9	16.7

^{**} $p < 0.01$.

^{***} $p < 0.001$.


Table 5

Comparison of past 5 years prevalence of psychiatric symptoms between young adults with Prader-Willi syndrome (PWS) and persons with intellectual disability (ID) of other etiologies

Psychiatric symptoms	PWS (<i>n</i> = 29) (%)	ID (<i>n</i> = 42) (%)
Inactivity, lack of spirit	20.7 ^{**}	0.0
Delusion	20.7 ^{**}	0.0
Depressive state	10.3	7.1
Hallucination	10.3	2.4
Manic state	6.9	4.8
One or more of the symptoms	37.9 [*]	11.9

^{*} $p < 0.05$.

^{**} $p < 0.01$.

- 
-
- Non è stata rilevata alcuna correlazione tra livello di disabilità intellettiva e gravità dei disturbi psicopatologici
 - I soggetti con PWS che sviluppano da adulti sintomi **psicotici** sono descritti come bambini iperattivi, estroversi
 - I soggetti con PWS che sviluppano **disturbi dell'umore** vengono descritti come bambini tendenzialmente passivi e introversi

(Descheemaeker et al., 2002)

Disturbi comportamentali in età adulta

- Secondo **Sinnema et al. (2011)** che hanno applicato ad un ampio gruppo di adulti con PWS la Developmental Behavior Checklist for Adults (DBC-A), i disturbi comportamentali possono così essere riassunti, schematicamente, sulla base della fascia d'età:
 - ✓ **<25 anni:** tendenza a mordere gli altri
 - ✓ **25-34 anni:** nascondere gli oggetti, rapide oscillazioni del tono dell'umore, testardaggine
 - ✓ **35-44 anni:** aumento dell'appetito
 - ✓ **>45 anni:** inattività, abbuffarsi di cibo, ridere senza motivo, sporcare fuori dalla toilette

I fenomeni psichiatrici in età adulta

- I fenomeni psichiatrici osservabili negli adulti con PWS sono stati suddivisi in quattro categorie principali (Soni et al., 2008):
 - ✓ **depressione senza sintomi psicotici:** ridotto tono dell'umore, sonno disturbato, perdita dell'appetito, scarsa concentrazione, scarsa capacità di provare gioia, acting out suicidari, ritiro sociale, ecc.
 - ✓ **depressione con sintomi psicotici:** come (1) + sintomatologia psicotica: allucinazioni uditive, visive, di tipo persecutorio, delirio di riferimento, ecc.
 - ✓ **disturbo bipolare con sintomi psicotici:** sintomatologia (1) e (2) + espansione del tono dell'umore, iperattività, ridotta necessità di dormire, ecc.
 - ✓ **disturbi dello spettro della schizofrenia:** sintomatologia psicotica, come sopra riportato

Psicosi

- **In presenza di episodi psicotici le caratteristiche più frequentemente rilevate sono:**
 - Età di insorgenza (relativamente) precoce
 - Esordio acuto della sintomatologia
 - Sintomatologia ciclica
 - Necessaria ospedalizzazione
 - Presenza di fattori stressanti precipitanti e di fase prodromica

(Vogels et al., 2004)

The phenomenology and diagnosis of psychiatric illness in people with Prader–Willi syndrome

S. Soni^{1*}, J. Whittington¹, A. J. Holland¹, T. Webb², E. N. Maina², H. Boer³ and D. Clarke⁴

- **the study sample comprised 119 individuals with genetically confirmed PWS, of whom 46 (38.7%) had a history of psychiatric illness**
- **individuals with mUPD had a higher rate of psychiatric illness than those with delPWS (22/34 v. 24/85, $p < 0.001$)**

Table 5. *Distribution of diagnoses in individuals with psychopathology*

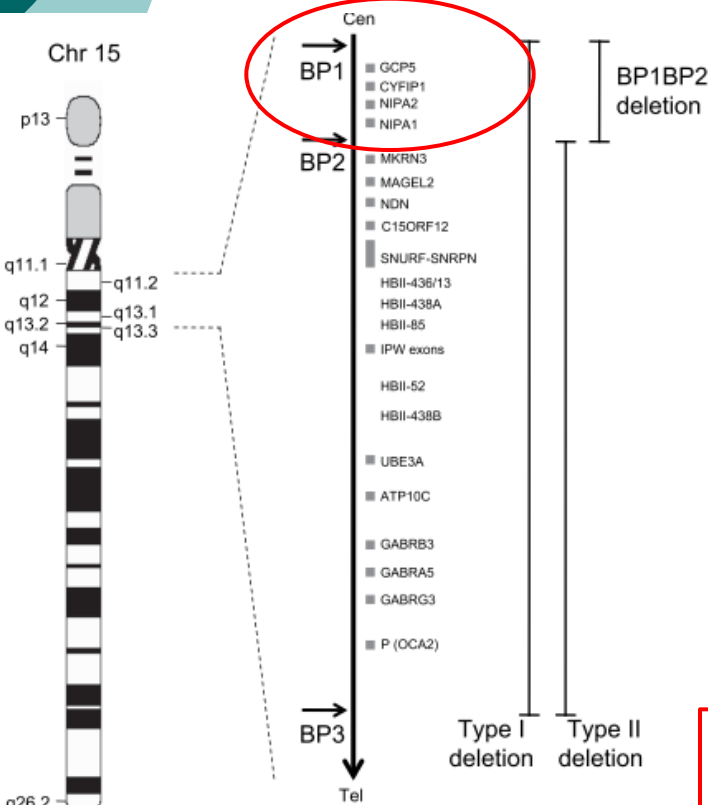
	delPWS ($n = 24$)	mUPD ($n = 22$)	Significance
Non-psychotic depressive illness	10	1	$p = 0.005$
Depressive psychosis	9	6	N.S.
Bipolar disorder with psychotic symptoms	0	11	$p = 0.00005$
Schizophrenia spectrum disorders	5	4	N.S.

N.S., Not significant.

Original article

Nine patients with a microdeletion 15q11.2 between breakpoints 1 and 2 of the Prader–Willi critical region, possibly associated with behavioural disturbances

Marianne Doornbos^{a,c}, Birgit Sikkema-Raddatz^b, Claudia A.L. Ruijvenkamp^d, Trijnie Dijkhuizen^b, Emilia K. Bijlsma^d, Antoinet C.J. Gijbers^d, Yvonne Hilhorst-Hofstee^d, Roel Hordijk^b, Krijn T. Verbruggen^d, W.S. (Mieke) Kerstjens-Frederikse^b, Ton van Essen^b, Klaas Kok^b, Anneke T. van Silfhout^b, Martijn Breuning^d, Conny M.A. van Ravenswaaij-Arts^{b,*}

**Table 2**

Overview of the clinical features in our nine cases and the patient described by Murthy et al. [10].

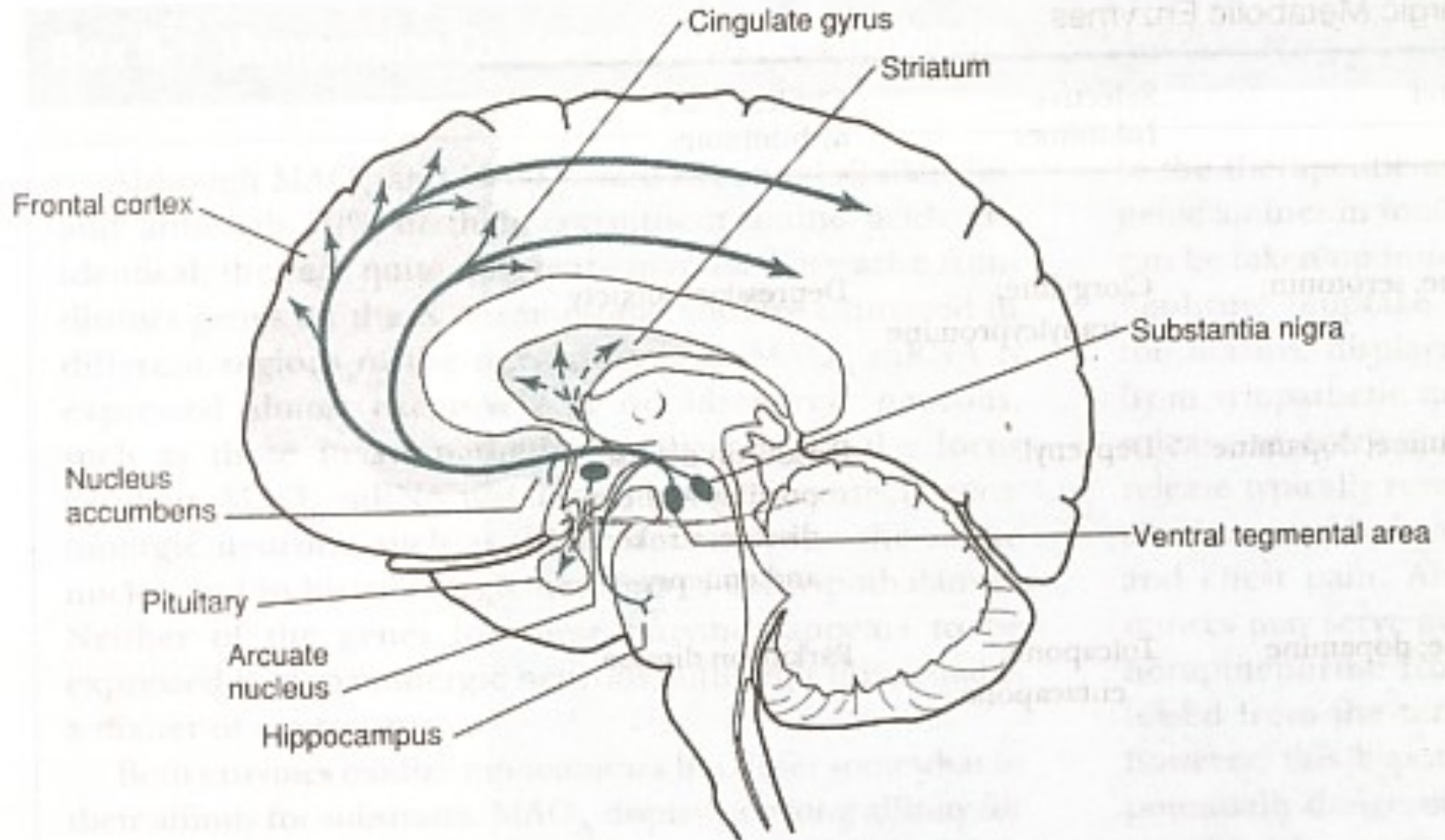
Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Murthy et al. [10]	Total
Sex	M	M	M	F	M	M	M	M	F	M	2F/8M
Age	9 y	2.5 y	8 y	15 y	5 y	21 y	3 m	3 y	27 y	3.5 y	
Growth											
- IUGR	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	3/10
- Height	+1.6 sd	-0.5 sd	-0.5 sd	-1.3 sd	-1.0 sd	0 sd	0 sd	+1.8 sd	-4.0 sd	>0 sd	1 < -2 sd
- OFC	+1.8 sd	-0.5 sd	+0.5 sd	+0.3 sd	-1.0 sd	+0.5 sd	0 sd	+0.2 sd	-5.0 sd	<0 sd	1 < -2 sd
Feeding problems	-	+	+	+	+	-	-	-	+	-	5/10
Development											
- General delay	-	+	+	+	+	+	NA	-	+	+	7/9
- Speech delay	+	+	+	+	+	+	NA	+	+	+	9/9
- Motor delay	Mild	+	Mild	+	+	+	-	Mild	+	+	9/10
Neurology											
- Dyspraxia	+	+	+	+	-	-	NA	-	-	+	5/9
- Convulsions	-	-	-	-	+	-	NA	-	+	-	2/9
Dysmorphisms											
- Plagiocephaly	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	4/9
- Broad forehead	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	5/9
- Hypertelorism	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	5/9
- Dysmorphic ears	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	6/9
- Palate	High	Cleft	-	Narrow	-	-	-	-	Cleft	Cleft	5/10
- Pectus excav	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	2/9
- Slender fingers	+	-	+	+	+	+	-	-	+	-	5/9
Heart defect	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	2/10
Genital abnormalities	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	2/10
Ear–nose–throat problems	AT	Tracheo	Recurrent	Hearing impaired	Recurrent	-	-	-	Dysplastic	-	6/10
		laryngo	infections		infections				inner ear		
		malacia									
Other congenital malformations	-	-	-	Omphalocele, entropion, club feet	13 pairs of ribs	-	-	-	-	-	
Behaviour	ASD	Happy	OCD	OCD	ADHD	ASD	NA	ASD	ASD, auto-mutilation	ADHD	4/9 ASD 3/9 ADHD

ADHD = attention deficit hyperactivity disorder, ASD = autistic spectrum disorder, AT = adenotomy, happy = unusual happy appearance, IUGR = intra-uterine growth retardation, F = female, M = male, m = months, NA = not applicable (i.e. cannot be determined yet), OCD = obsessive-compulsive disorder, OFC = occipitofrontal head circumference, sd = standard deviation, y = years.

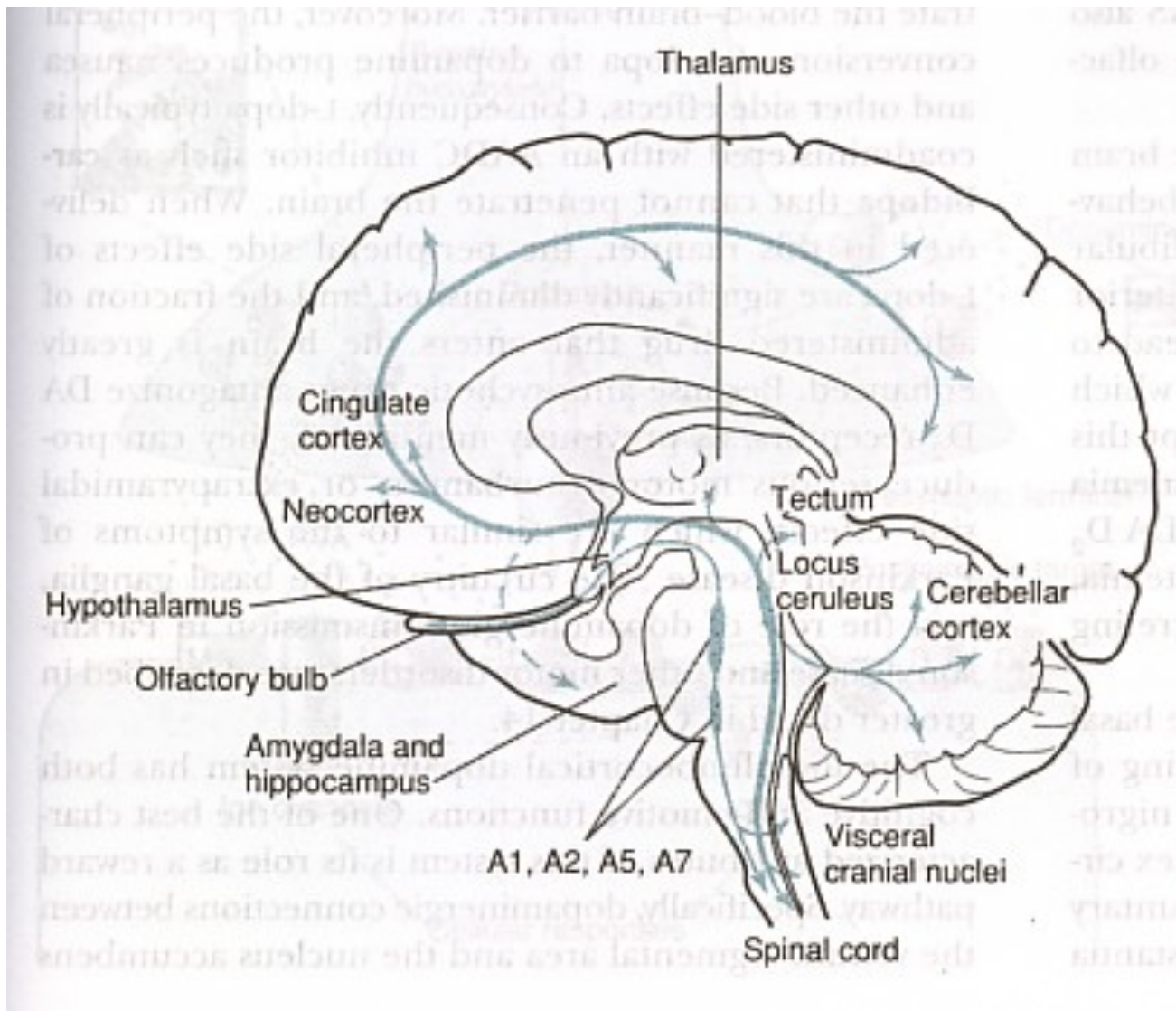
Test diagnostici raccomandati in età adulta

- Psychiatric Assessment Schedule for Adults with Developmental Disability (PAS-ADD) Checklist
- Operational Criteria Checklist for psychotic and affective illness (OPCRIT 4)
- Developmental Behavior Checklist for Adults (DBC-A)
- Yale–Brown Obsessive–Compulsive Scale (Y-BOCS)
- Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R)
- PWS Behavioural Checklist (PBC)

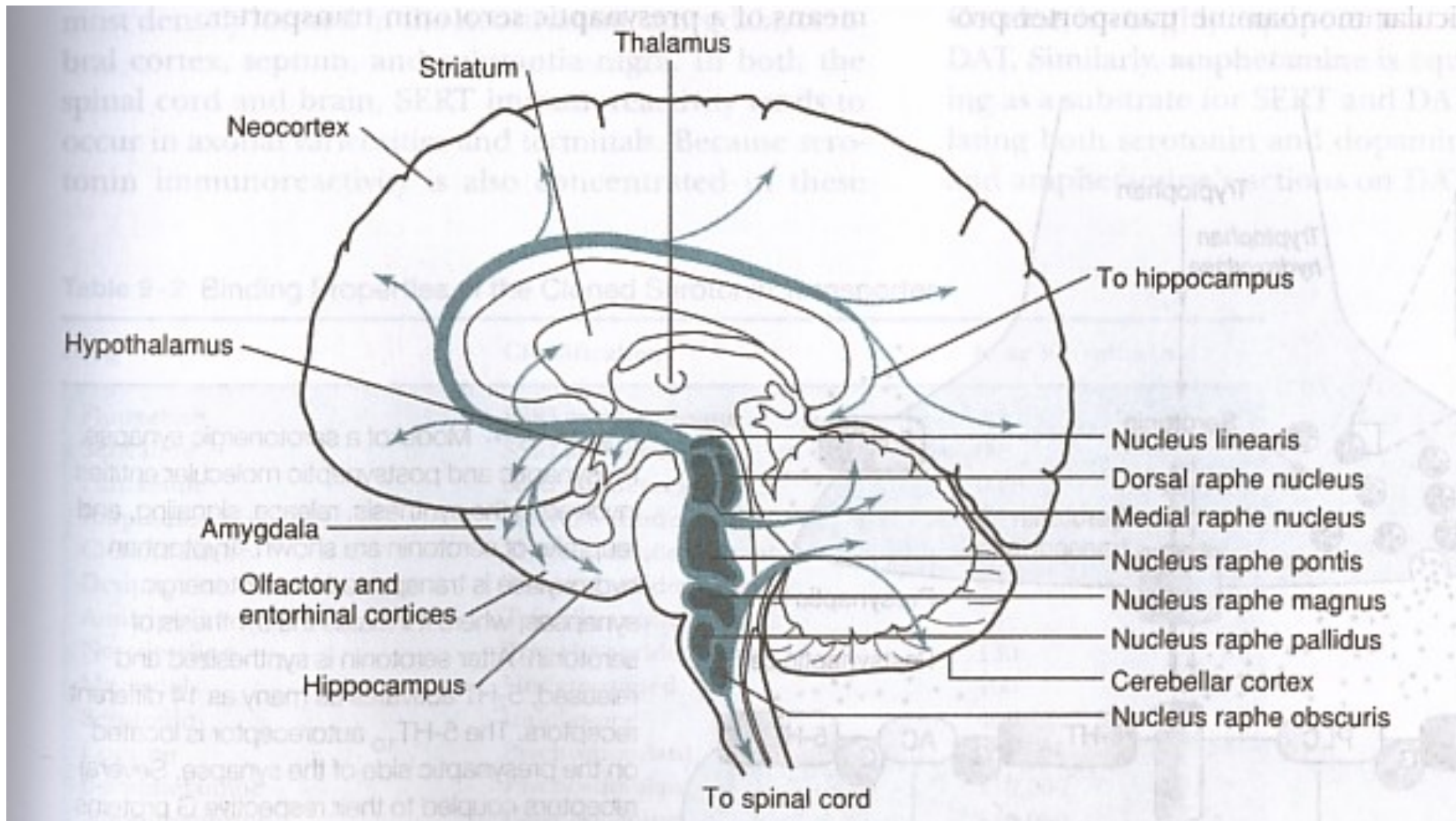
I sistemi dopaminergici nel SNC



I sistemi noradrenergici nel SNC

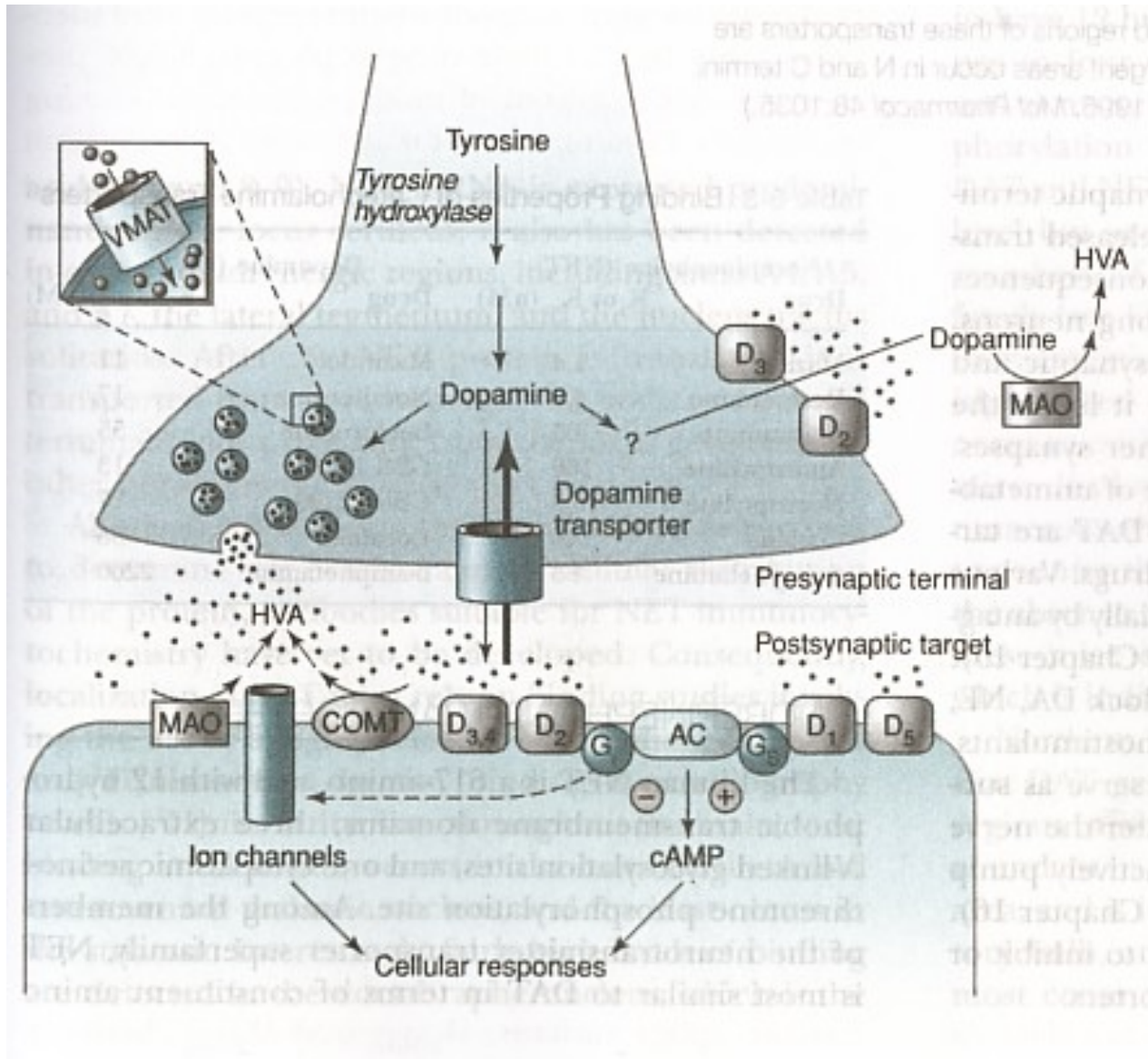


I sistemi serotoninergici nel SNC

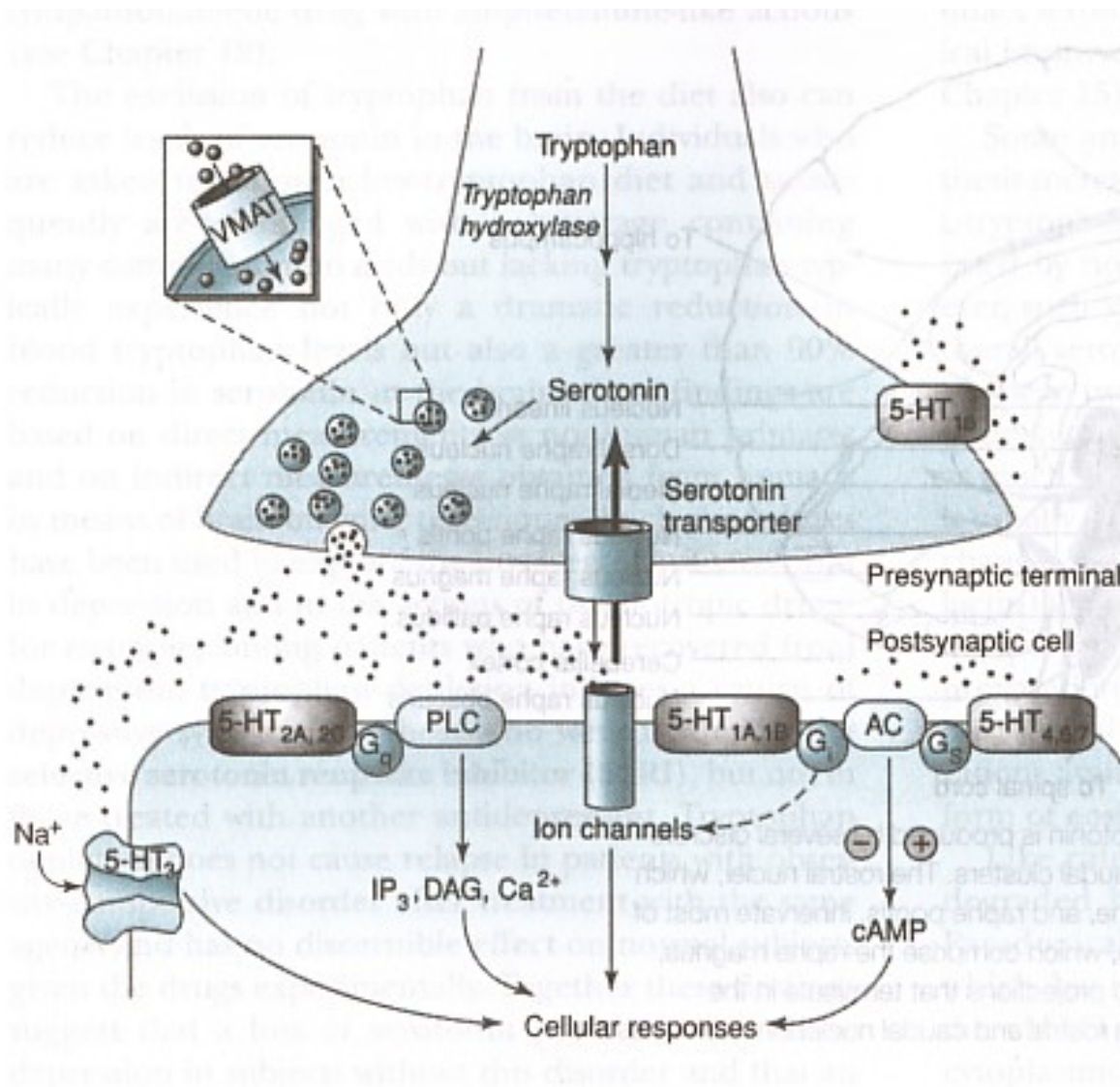


Recettore	Locus	Localizzazione	Azione	Antagonisti	Sede nel SNC
D1	5q35.1	postsinaptico	stimolazione AMPc	fenotiazine clozapina olanzapina quietapina	n. striato n. accumbens tubercolo olfattorio
D2	11q23	pre/postsinaptico	non stimolazione AMPc	fenotiazine butirrofenoni pimozide risperidone clozapina olanzapina quietapina aripirazolo ziprasidone	ipofisi anteriore n. striato n. accumbens amigdala ippocampo corteccia cerebrale
D3	3q13.3	pre/postsinaptico	non stimolazione AMPc	fenotiazine pimozide clozapina olanzapina risperidone quietapina aripirazolo ziprasidone	sistema limbico (++ tubercolo olfattorio)
D4	11p15.5	pre/postsinaptico	non stimolazione AMPc	clozapina olanzapina quietapina ziprasidone	amigdala mesencefalo corteccia cerebrale
D5	4p16.1-p15.3	postsinaptico	stimolazione AMPc	clozapina olanzapina	n. accumbens tubercolo olfattorio nn. parafascicolari talamo ippocampo

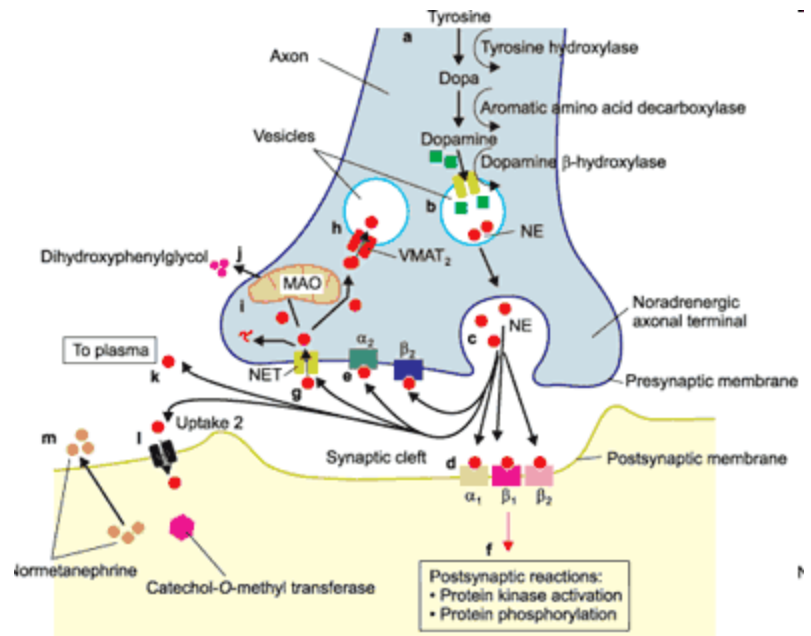
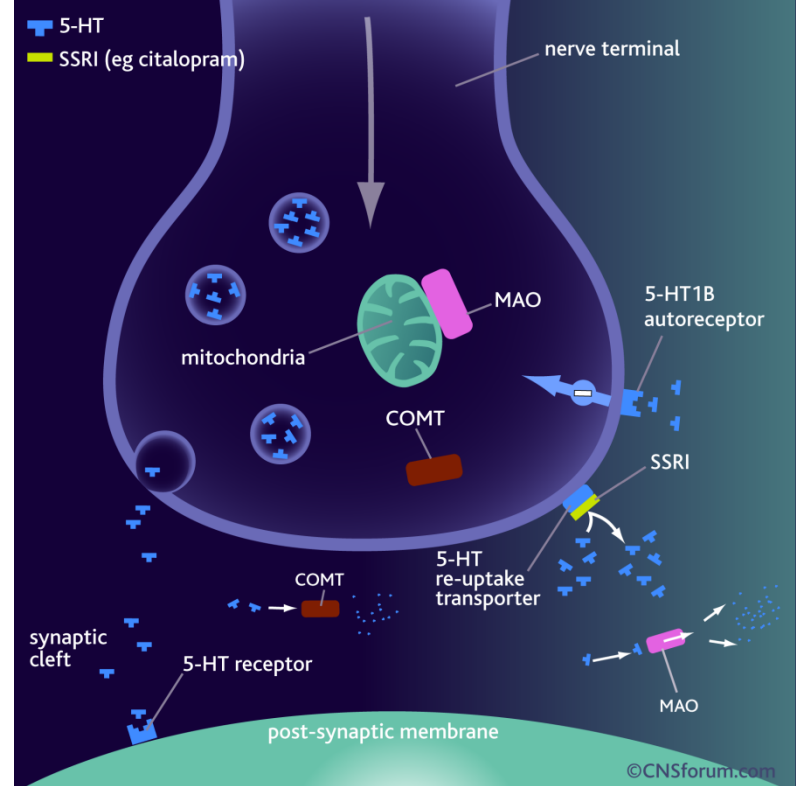
Sinapsi dopaminergica



Sinapsis serotoninergica



Classe farmacologica	Molecola	Meccanismo d'azione
Triciclici	Amitriptilina Clomipramina Desimipramina Dotiepina Imipramina Nortriptilina Trimipramina	Inibizione del reuptake (5HT > Na) Inibizione del reuptake (5HT > Na) Inibizione del reuptake (5HT < Na) Inibizione del reuptake (5HT = Na) Inibizione del reuptake (5HT < Na) Inibizione del reuptake (5HT < Na) Inibizione del reuptake (5HT < Na)
IMAO <i>irreversibili</i> (inibitori delle Monoamino ossidasi)	Tranilcipromina Fenelzina	Inibizione del catabolismo 5HT, NA e DA Inibizione del catabolismo 5HT, NA e DA
IMAO <i>reversibili</i> (RIMA: inibitori reversibili delle Monoamino ossidasi A selettivi)	Moclobemide	Inibizione del catabolismo 5HT e NA
SSRI (Inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina)	Citalopram Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina Sertralina	Inibizione selettiva della ricaptazione della serotonina
SNRI (inibitore selettivo della ricaptazione di serotonina e noradrenalina)	Venlafaxina	Inibizione della ricaptazione di 5HT e (dose dipendente) di NA
NASSA (antidepressivo noradrenergico e serotoninergico selettivo)	Mirtazapina	Blocco autorecettori α -2, blocco postsinaptico 5HT-2a e 5HT3
NARI (inibitore selettivo della ricaptazione di noradrenalina)	Reboxetina	Inibizione selettiva ricaptazione NA
Benzamidi sostituite	Sulpiride Levo-Sulpiride Amisulpiride	Blocco auto-recettori presinaptici DA
Atipici	Maprotilina Mianserina Trazodone Viloxazina Amineptina Ademetionina Nefazodone	Inibizione ricaptazione prevalente di NA Blocco recettori presinaptici α -2 Inibizione ricaptazione prevalente di 5HT e blocco recettori post-sinaptici 5HT2 Inibizione ricaptazione prevalente di NA Inibizione selettiva ricaptazione DA Azione su meccanismi post-sinaptici di trasduzione di segnale (fosforilazione proteica) Inibizione ricaptazione selettiva di 5HT e blocco recettori post-sinaptici 5HT2



Il trattamento farmacologico dei disturbi comportamentali e psichiatrici nella SPW

Problemi

1. pochi studi finora pubblicati
2. scarsità di studi in doppio-cieco e di tipo prospettico

Il trattamento farmacologico dei disturbi comportamentali e psichiatrici nella SPW (età evolutiva e adolescenza)

Temper tantrums e Disturbo oppositivo-provocatorio	neurolettici tradizionali (clorpromazina, promazina, aloperidolo, ecc.) neurolettici atipici (risperidone, clozapina, olanzapina, quetiapina, aripiprazolo, ziprasidone) altri farmaci (clotiapina, clonidina, beta-bloccanti, carbamazepina, topiramato, SSRI: citalopram, sertralina)
Autolesionismo	SSRI (fluoxetina), naltrexone, neurolettici, topiramato, N-acetilcisteina
Disturbo ossessivo-compulsivo	SSRI (fluoxetina, sertralina), risperidone
Disturbo dello spettro autistico e Tratti psicotici	neurolettici tradizionali (clorpromazina, promazina, aloperidolo, ecc.) neurolettici atipici (risperidone, clozapina, olanzapina, quetiapina, aripiprazolo, ziprasidone) altri farmaci (SSRI: citalopram, fluoxetina, sertralina)
ADHD	metilfenidato, atomoxetina, clonidina
Ansia	SSRI (citalopram, paroxetina), BDZ (alprazolam), idrossizina cloridrato

Il trattamento farmacologico dei disturbi comportamentali e psichiatrici nella SPW (età adulta)

Depressione	TCA (amitriptilina, imipramina, clomipramina), SSRI (fluoxetina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram, sertralina), SNRI (venlafaxina), NaRI (reboxetina), NaSSA (mirtazapina)
Disturbi psicotici Stupor catatonico¹	neurolettici tradizionali (clorpromazina, promazina, aloperidolo, ecc) neurolettici atipici (risperidone, clozapina, olanzapina, quetiapina, aripiprazolo, ziprasidone) benzodiazepine ¹
Disturbo bipolare	litio, antiepilettici (carbamazepina, acido valproico, gabapentin, lamotrigina, topiramato, ox-carbazepina)

Il topiramato nella SPW

- Valutazione in aperto di 7 pazienti con SPW: effetto positivo nel ridurre i comportamenti autolesivi, nel migliorare l'umore e nello stabilizzare il peso (**Smathers et al., 2003**)
- Descrizione di 8 soggetti adulti con SPW in cui migliora l'autolesionismo con il TPM usato per 8 settimane (**Shapira et al., 2004**)

RESEARCH ARTICLE

AMERICAN JOURNAL OF **medical genetics** PART
A

An Open-Label Pilot Study of *N*-Acetylcysteine for Skin-Picking in Prader–Willi Syndrome

Jennifer L. Miller,^{1*} and Moris Angulo²

¹Department of Pediatrics-Endocrinology, University of Florida, Gainesville, Florida

²The Prader-Willi Syndrome Center at Winthrop University Hospital—Pediatrics, Mineola, New York

TABLE I. Number of Skin-Picked Lesions Before and After NAC Treatment

Patient	Sex	Age	Genetics	Other meds	Lesions (#) before	Lesions (#) after
1	F	5	Deletion	GH, THY	12	0
2	M	22	UPD	GH, THY, TES, FXT	8	0
3	F	10	Deletion	GH	15	4
4	F	17	UPD	GH, THY, MEF, FXT	3	0
5	M	8	Deletion	GH	1 ^a	0
6	F	10	UPD	GH, MEF	3	0
7	M	7	Deletion	GH, THY, PRV	2	0
8	M	5	Deletion	GH, PRV	3	0
9	M	8	UPD	GH, PRV	6	2
10	F	5	Deletion	GH	2	0
11	F	18	UPD	GH, PRV	>20 ^b	0
12	F	21	Deletion	GH, THY	3	0
13	M	7	Deletion	GH	2	0
14	F	5	UPD	GH	1 ^a	0
15	F	30	UPD	GH	5	1
16	F	5.1	Deletion	GH	3	0
17	M	6	Deletion	GH	5	0
18	M	7	Deletion	GH	3	0
19	F	8.9	Deletion	GH	3	0
20	F	10.7	Deletion	GH, THY	2	0
21	F	10.8	Deletion	GH	3	1
22	F	11.4	Deletion	GH	4	0
23	F	13.2	Deletion	GH, SPR, THY	2	0
24	M	13.7	UPD	GH, QPE, RSP	3	1
25	F	14.7	Deletion	GH	4	1
26	F	15.3	UPD	GH	4	0
27	F	15	Deletion	MEF, SPR	4	0
28	F	17.5	Deletion	GH, MEF, SPR, THY	5	0
29	F	21	UPD	GH, MEF, THY	3	0
30	F	23	UPD	RSP, FXT	26	0
31	F	25	Deletion	MEF, DKT	6	0
32	F	29	Deletion	GH, MEF, SPR	3	0
33	M	29	Deletion	GH, THY	6	2
34	M	31	Deletion	GH, THY	4	0
35	M	39	Deletion	GH, TES	5	2

DKT, valproic Ac; GH, growth hormone; MEF, metformin; QPE, quetiapine; RSP, risperidone; SPR, spironolactone; TES, testosterone; THY, levothyroxine; FXT, fluoxetine; PRV, modafinil.

^aLesions present for over 90 days prior to treatment.

^bPatient had in addition trichotillomania, which resolved with treatment.

Effetti collaterali dei neurolettici - SNC

- sedazione, sonnolenza, difficoltà di concentrazione, apatia, confusione, insonnia
- **Disturbi extrapiramidali**
- ✓ **Distonia acuta**
 - 90% dei casi entro i primi 5 giorni dall' inizio del trattamento: torcicollo doloroso, movimenti degli occhi verso l'alto, tic palpebrali, contrazioni muscolari dolorose, raramente contrazioni dei muscoli laringei
- ✓ **Acatisia**
 - incapacità di stare fermi, l'individuo si muove continuamente e con dondolamenti, battendo i piedi o le dita, spostando il peso del corpo da una parte all'altra mentre sta in piedi
- ✓ **Parkinsonismo**
 - 20-40% dei casi: rigidità, tremori e bradicinesia, scialorrea, disturbi del linguaggio e disturbi della scrittura; reversibile dopo alcune settimane dalla sospensione del trattamento
- ✓ **Discinesia tardiva**
 - **"Rabbit syndrome"** movimenti involontari (discinetici) a carico della muscolatura della bocca, delle labbra e della lingua, ma anche degli arti e del tronco; movimenti ripetuti e ritmati tipo: succhiare, baciare, piegare le labbra, soffiare, masticare, protrudere la lingua; comuni sono anche i tic facciali e le smorfie e si possono osservare movimenti incontrollati delle dita, ed altri movimenti insoliti; insorgono di solito dopo alcuni anni dall' inizio del trattamento (20-55% di persone trattate per > 2 anni), ma anche precocemente o anche dopo la sospensione del trattamento; ad evoluzione favorevole e sfavorevole, queste ultime nel 30% dei casi; fattori di rischio: sesso femminile, età superiore ai 55 anni, assunzione prolungata della sostanza, associazione con composti antiparkinsoniani, uso di farmaci depot
 - poiché non esistono rimedi contro la DT, la prevenzione è molto importante
 - può insorgere tardivamente e consiste in contrazioni involontarie e continue dei muscoli periorali (ovvero intorno alla bocca); è quasi sempre reversibile

Effetti collaterali sistemici dei neurolettici

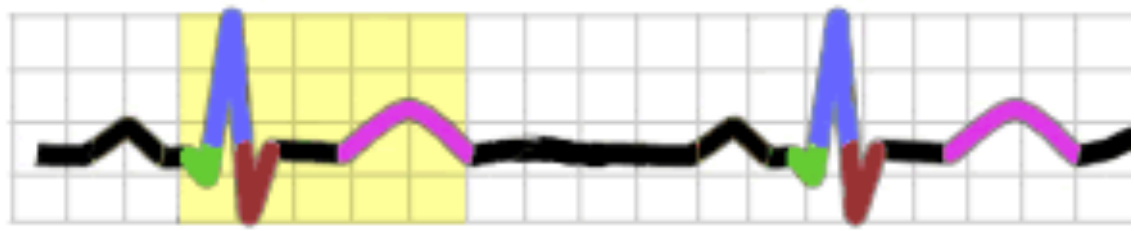
- **Fegato**
 - ✓ Epatopatia colestatica, per ostruzione delle vie biliari
 - ✓ Ittero (0,1 %)
- **Cute**
 - ✓ Fotosensibilità
 - ✓ Alopecia
 - ✓ Orticaria
 - ✓ Maculopapule e acne
- **Apparato gastrointestinale**
 - ✓ Anoressia, ma anche aumento dell'appetito
 - ✓ Stipsi o diarrea.
 - ✓ Nausea e vomito
 - ✓ Diminuzione di peso, ma più spesso aumento di peso
- **Apparato respiratorio**
 - ✓ Spasmo laringeo o bronchiale
 - ✓ Broncopolmonite
- **Sistema vegetativo**
 - ✓ Secchezza delle fauci o scialorrea
 - ✓ Iperidrosi
 - ✓ Edema periferico
- **Sistema endocrino**
 - ✓ Ginecomastia
 - ✓ Irregolarità del ciclo mestruale
 - ✓ Impotenza o (più raramente) aumento della libido
 - ✓ Iper- o ipoglicemia
- **Cuore e vasi**
 - ✓ Ipotensione ortostatica
- **Occhio**
 - ✓ Colorito brunastro della congiuntiva.
 - ✓ Depositi di pigmento/opacità
- **Sangue**
 - ✓ Agranulocitosi

Sindrome maligna da neurolettici

- piuttosto rara (si verifica nello 0,02- 2,4% dei casi), ma potenzialmente mortale
- incidenza M:F 2:1
- fattori di rischio: presenza di malattie organiche concomitanti, uso di neurolettici depot, assunzione di dosi molto elevate di neurolettici in brevi periodi
- i sintomi possono comparire dalle prime ore fino a pochi giorni dopo l'assunzione di un neurolettico
- mortale nel 12-25% dei casi
- I sintomi sono:
 - ✓ iperpiressia (da 38° C fino a 42° C)
 - ✓ iperCKemia e mioglobinuria
 - ✓ segni extrapiramidali (tremori e rigidità)
 - ✓ tachicardia e aritmie
 - ✓ iper- o ipotensione
 - ✓ iperidrosi
 - ✓ disfagia
- Le complicanze che possono portare all'exitus sono: insufficienza renale acuta, insufficienza respiratoria acuta, polmonite, infarto del miocardio, sepsi e coma

One beat (R to R)

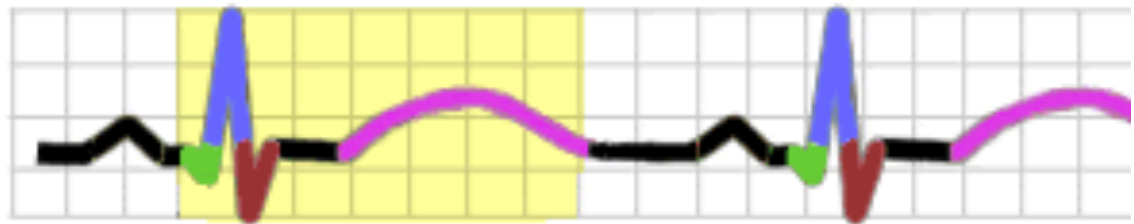
QRS T R



Each section of an electrocardiogram (ECG or EKG) is referred to by a letter name: Q, R, S, and T.

Normal

QRS T R



Long



Heart is full of blood at Q. Heart contracts at end of T.

Uso di psicofarmaci nella SPW: cautele generali

- Possibilità di risposte esagerate e/o prolungate a qualsiasi f. sedativo
- Preferibile, quando possibile, la monoterapia (evitare le interferenze)
- Attenzione in caso di anestesia per interventi chirurgici! (proposto sevoflurano, **Rinaldi et al., 2002**)
- Molti psicofarmaci favoriscono l'obesità (TCA, neurolettici classici, olanzapina, acido valproico, etc.)

Neurofarmacologia della SPW: quali prospettive per il futuro?

- Approfondire le conoscenze neurochimiche su modelli animali e sull'uomo
- Valutare, su scala nazionale, mediante questionari specifici : n.ro di soggetti in trattamento, tipo di terapia, efficacia, EC, etc.
- Progettare più studi neurofarmacologici di tipo controllato, in DC su soggetti con SPW (ruolo delle associazioni!)
- Quantificare l'efficacia dei singoli farmaci sui singoli "endofenotipi", mediante scale standardizzate (iperfagia, DOC, aggressività, etc.)
- ...

Strategie non farmacologiche

- Un programma comportamentale globale che comprenda un ambiente di vita strutturato, una psicoterapia di gruppo e il trattamento psicofarmacologico è efficace nel migliorare i problemi comportamentali degli adolescenti e adulti con SPW
- Con un'appropriata gestione comportamentale e ambientale, solo il 30% degli adulti e il 15% dei bambini con SPW necessitano del trattamento psicofarmacologico (Brice, 2000)

Strategie educative

- ✓ Interventi per **lessico** e **semantica** possono prevedere l'uso di parole individuate dai bambini stessi nei **crucipuzzle**
- ✓ A livello riabilitativo **più efficaci compiti visuo-percettivi**, piuttosto che a contenuto percettivo-fonologico. Meglio **attività pratiche e lavori concreti**
- ✓ Già dalla tenera età anche **l'uso del computer**, che combina input visivi con feedback uditivi, può favorire il bambino

Strategie educative

- ✓ Per questi bambini “simultanei” può risultare facilitante collocare l'apprendimento in **contesti visivi e inclusivi** per massimizzare processazione simultanea e MLT. Meglio istruzioni chiare e brevi. Procedere al passo successivo solo quando quello precedente è ben consolidato.
- ✓ La tendenziale impulsività e ossessività di questi bambini, che li porta a continuare a cancellare il proprio lavoro, può essere gestita attraverso **la regola del “non cancellare”** fino alla revisione con l'insegnante

Gestione non farmacologica dei disturbi comportamentali e psichiatrici in età evolutiva

- Approccio multidisciplinare (Equipe: Neuropsichiatra infantile, Psicologo, Riabilitatori, Educatore, Dietista)
- Educazione/training per i genitori
- Intervento logopedico precoce
- Psicomotricità, nelle fasi più precoci, con personale specificamente formato sulle caratteristiche comportamentali della sindrome
- Trattamento educativo individuale e/o di gruppo
- Training a conviventi/insegnanti
- Progetti di inserimento scolastico dedicati e specifici
- Supporto psicologico/counselling
- Follow up semestrale da parte delle diverse figure professionali

Gestione non farmacologica dei disturbi comportamentali e psichiatrici in età adulta

- Approccio multidisciplinare (Equipe: Psichiatra, Psicologo, Riabilitatori, Educatore, Dietista)
- **Gestione cognitivo-comportamentale che incida anche sui fattori ambientali**
- Trattamento educativo individuale e/o di gruppo
- Educazione/training per i genitori
- Training a conviventi/caregivers
- **Progetti di inserimento lavorativo dedicati e specifici**
- Supporto psicologico/counselling
- Follow up semestrale da parte delle diverse figure professionali

Gestione comportamentale e tecniche di intervento - Generali

- Fornire limiti e routine chiari e coerenti nei vari setting della vita quotidiana
- Offrire aiuto "extra" mediante transizioni (ad es., tra un'attività e l'altra) e facendo sì che le persone si stacchino dalle compulsioni (ad es., programmazione comportamentale)
- Aumentare la frequenza dell'attività di educazione fisica adattata
- Prendere in considerazione la terapia occupazionale per sviluppare le abilità della vita quotidiana
- Prendere in considerazione il training sulle abilità sociali

(Dykens & Shah, 2003)

Gestione comportamentale e tecniche di intervento – Skin-picking

- Vestiario o presidi protettivi (caschi, maschere facciali, guanti di cotone, bendaggi, etc.) nella contingenza o cronicamente
- Rinforzo differenziale di un altro comportamento (DRO), somministrato quando il comportamento target (skin-picking) è assente
- Rinforzo differenziale di un comportamento incompatibile (DRI) (ad es., sedersi sulle mani)
- Rinforzo differenziale di un comportamento alternativo (DRA) o Training di Comunicazione Funzionale: il comportamento alternativo risponde alla stessa funzione sociale (ottenere attenzione o richiedere un break nel lavoro)
- Selezionare giocattoli preferiti e mantenere l'accesso ad essi
- Punizione verbale ("NO")
- "Time out uditivo" mediante cuffie, con blocco di tutti i suoni come punizione per lo skin-picking
- Spruzzo d'acqua sul volto
- "Awareness training" (limitazione dell'accesso ad ambienti associati allo skin-picking), "self-management", "matched stimulation", estinzione

(Lang et al., 2010)

Gestione comportamentale e tecniche di intervento - Iperfagia

- Fornire stretta supervisione sull'assunzione del cibo nei vari setting della vita quotidiana (ad es., al refettorio scolastico, al parco-giochi, al lavoro, a casa, in comunità)
- Implementare una dieta ipocalorica
- Misurare periodicamente il peso
- Assicurare la partecipazione ad esercizi regolari o ad attività fisica sostenuta
- Utilizzare le modificazioni ambientali necessarie (ad es., lucchetti ad armadi o frigoriferi)
- Incoraggiare un appropriato "decision making" e l'indipendenza in aree della vita non legate al cibo

(Dykens & Shah, 2003)



Il modello "Oasi"

L'approccio multidisciplinare implica un lavoro sinergico finalizzato alla cura della persona con SPW e quindi al miglioramento della qualità della sua vita, sulla base di un programma individualizzato

Team di professionisti coinvolti

- Medico
- Psicologo
- Pedagogista
- Assistente sociale
- Dietista
- Educatore
- Terapisti della riabilitazione
 - ✓ Logopedista
 - ✓ Psicomotricista
 - ✓ Fisioterapista
 - ✓ Terapista occupazionale
 - ✓ Animatore

Metodologia di intervento

- Degenza ospedaliera
- Durata 45 giorni
- Ricovero con un genitore
- Approccio d'équipe
- Follow-up semestrale

Esempio di un programma multidisciplinare di trattamento (1)

- **Dieta ipocalorica**

obiettivo :

- ✓ dimagrimento

- **Educazione alimentare**

obiettivo :

- ✓ conoscenza degli alimenti e della loro densità calorica
- ✓ acquisizione del concetto di porzioni
- ✓ gestione del cibo in situazioni particolari (ristorante, pizzeria, etc.)

- **Intervento psicologico**

obiettivo :

- ✓ ridurre le condotte disadattive
- ✓ migliorare la compliance alla dieta
- ✓ gestire le problematiche comportamentali legate al disturbo alimentare
- ✓ fornire sostegno e counselling alle figure genitoriali finalizzato alla gestione educativa
- ✓ favorire lo sviluppo di un'autoimmagine positiva e le abilità di coping

Esempio di un programma multidisciplinare di trattamento (2)

Psicomotricità

obiettivo:

- ✓ favorire la presa di coscienza del corpo e delle sue diverse posizioni nello spazio
- ✓ favorire la percezione delle sensazioni propriocettive ed esteroceettive
- ✓ migliorare la coordinazione dinamica generale e favorire il rilassamento

• **Attività motoria di base**

obiettivo:

- ✓ ridurre l'impaccio motorio e la tendenza alla passività

• **Fisioterapia**

obiettivo:

- ✓ migliorare l'equilibrio dinamico e la coordinazione motoria

• **Terapia occupazionale**

obiettivo:

- ✓ migliorare le abilità pratico-manuali e facilitare la socializzazione

• **Intervento educativo**

obiettivo:

- ✓ migliorare le abilità di autonomia di base e di gestione ambientale

• **Intervento sociale**

obiettivo:

- ✓ creare una rete di servizi territoriali di supporto

Grazie per l'attenzione!

