

NR. 1 / 2019

move

NASJONAL KOMPETANSETJENESTE
FOR BEVEGELSESFORSTYRRELSER,
I SAMARBEID MED NORMODIS



NEURO-SYSMED

Norges første forskningscenter
for klinisk behandling

TALL FRA NPR

Dystoni i
spesialisthelsetjenesten

DEBATT

Bruk av genetisk testing ved
bevegelsesforstyrrelser

Bruk av genetisk testing ved bevegelsesforstyrrelser til kliniske formål	4
Neuro-SysMed – Norges første forskningscenter for klinisk behandling	8
Portrett: Geir Olve Skeie	12
Nytt filmmateriale fra Norges Parkinsonforbund	18
Hjernen på godt og vondt	19
Ny doktorgradsavhandling	20
Dystoni i spesialisthelsetjenesten Tall fra Norsk pasientregister (NPR)	24
Godkjenning av medikamenter på blå resept	32
Veiledende retningslinjer for diagnostisering og behandling ved dystoni	33
E-læringskurs i Parkinsonmedisin	34
Aktivitetskalender 2019/2020	35



Utgiver: Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser
 Samarbeidspartner: NorMedis
 Ansvarlig redaktør: Eldbjørg Fiske
 Redaksjon dette nummer: Eldbjørg Fiske, Michaela Dreetz Gjerstad, Guido Alves
 Opplag: 500 eksemplarer
 Layout/trykk: www.impresspublisering.no
 Forsidefoto: Unsplash.com
 Fotobidrag: Olav Heggø/Fotovisjon, Ingvild Festervoll Melien,
 Anna-Julia Granberg/Blunderbuss, Jan Kåre Wilhelmsen, Svein Lunde/SUS, bilder hentet fra Parkinsonfilmer

LEDER

Siden forrige nummer av MOVE har vi fått mange positive tilbakemeldinger på det nye tidsskriftet vi har utarbeidet. Det er gledelig å høre at bladet blir så godt mottatt. Vi tenker dette indikerer at det har vært behov for et slikt tidsskrift innen feltet.

I dette nummeret av MOVE vil du blant annet finne statistikk over behandlede pasienter med dystoni i spesialisthelsetjenesten mellom 2010–2018. Oversikten gir blant annet et estimat på antall unike pasienter som var innom en poliklinikk og fikk en dystonidiagnose og hvilken dystonidiagnose som ble gitt, årlig gjennomsnittlig konsultasjonsrate, og andel dystonipasienter behandlet

med botulinumtoksin. Statistikken gir også en oversikt over alder, kjønns- og geografisk fordeling.

Du vil også finne omtale av senter for klinisk behandlingsforskning, Neuro-SysMed, som åpner på Haukeland universitetssjukehus første oktober. Senteret skal ha ansvar for å drive kliniske studier med svært høy kvalitet som skal bidra til bedre behandling for pasienter med nevrologiske lidelser. Deres egne tanker om opprettelsen av senteret kan du lese mer om her.

I dette nummerets portrett blir vi også bedre kjent med Geir Olve Skeie som sammen med Are Brean er aktuell med boken «Musikk og hjernen».

Skeie forteller om musikken sin gunstige virkning ved blant annet Parkinsons sykdom og demens. Vi får også et innblikk i hvordan han startet å kombinere fagfeltene musikk og nevrologi.

I utgaven finner du i tillegg annet småstoff, som en bokomtale, medisinnytt og omtale av diverse retningslinjer og undervisningsressurser.

For å kunne følge med på hva som skjer rundt i Norge er vi helt avhengige av innspill fra dere. Send oss gjerne forslag til artikler dere ønsker å lese, eller stoff dere kunne tenke dere å publisere i neste MOVE.

God sommer, og god lesning!

Med hilsen,



Eldbjørg Fiske
Redaktør for MOVE



Guido Alves
Leder ved NKB

BRUK AV GENETISK TESTING VED BEVEGELSESFORSTYRRELSER TIL KLINISKE FORMÅL

TEKST: Eldbjørg Fiske med Jan Olav Aasly, Mathias Toft og Charalampos Tzoulis

Genetisk testing blir mer og mer aktuelt innen medisinen og mange genvarianter er etterhvert knyttet til utvikling av ulike sykdommer. Innen bevegelsesfeltet er bildet veldig variert og noen sykdommer har klart definerte genetiske årsaker, mens innen andre sykdommer er det kanskje gener som har mer diffuse bidrag i etiologien. Vi har derfor bedt tre nevrologer med kompetanse på gentesting innenfor bevegelsesforstyrrelser å dele sine tanker om hvilken plass gentesting bør ha innen diagnostikken av bevegelsesforstyrrelser.

Hva tenker dere om genetisk testing innenfor feltet bevegelsesforstyrrelser, når bør man teste, og når bør man la være?

Charalampos Tzoulis: Ved snakk om bruk av genetisk testing i klinikken innenfor bevegelsesforstyrrelser er det veldig viktig å definere hvilke sykdomsgrupper det dreier seg om. Innen feltet er det en del sykdommer der det er helt naturlig å gjøre genetisk testing som ledd i utredningen, som for eksempel ved ataxi og enkelte former for dystoni. Ved Parkinsons sykdom er det litt avhengig av alder og familieanamnese om man skal velge å teste eller ikke.

Jan Aasly: En må vite på forhånd hva som er formålet for testingen. Slik jeg ser det er det noen sentrale problemstillinger her. Man må ha klart for seg hvem man skal teste, hvem som skal betale, hvem som gjør analysene, og hvem som står for tolkning av resultatene. Med et stadig økende antall genmutasjoner og -varianter er det de færreste som har begrep om hva det dreier seg om og forstår det svaret man kommer til å få. Jeg kan ikke gå ut med oppfordring om å teste bredt på Parkinsons sykdom. Kanskje på de aller, aller yngste. Men ikke på alle.

Mathias Toft: Jeg er veldig enig i at det ved Parkinsons sykdom er veldig avhengig av settingen om man skal teste eller ikke. Litt avhengig om hva pasienten selv ønsker også, kanskje. Hos de aller yngste - kanskje er noen spesielt interessert og lurer på hvorfor de har fått Parkinsons, kan det være aktuelt med genetisk testing. Eller de få som kommer fra sjeldne familier med mange sykdomstilfeller. Bortsett fra det tenker jeg at genetisk testing ikke har noe i den kliniske hverdagen for Parkinsons sykdom å gjøre. Innen andre bevegelsesforstyrrelser finnes det en rekke sykdommer der man

braker genetisk testing diagnostisk, som Tzoulis nevnte, for eksempel grupper av dystoni. For eksempel om man mistenker myoklonus- dystoni så tester man det spesifikke genet, og diagnosen kan være styrende for videre behandling. Ved snakk om tremor-sykdommer har genetisk testing en veldig liten rolle. Generelt så kan man ved mistanke om en spesifikk genetisk sykdom teste for det ene genet som du vet kan gi sykdommen. Andre ganger ved litt vanskelige fenotyper der man har god grunn til å mistenke genetisk årsak så finnes der genpaneler man kan teste, men da bør det gjøres av noen som har kompetanse til å tolke resultatene, gjerne i samarbeid med medisinsk-genetiske avdelinger. Slik at man får et godt svar, for dette er krevende.

Aasly: Man må også tenke litt over hva man skal skrive i journalen dersom man tester bredt på parkinsonpasienter. Hva skal man opplyse om, og hva har pasienten selv krav på å få vite? Det må vurderes med hvilken sikkerhet man uttaler seg dersom man finner en liten genvariant som kan ha betydning, men som ikke nødvendigvis behøver å ha det. I tillegg har det store konsekvenser dersom det er snakk om dominante barn, og i forhold til forsikringselskapene. Man må ytre seg med stor forsiktighet. Generelt sett er mitt budskap; ikke test parkinsonpasienter.

Tzoulis: Jeg er enig med Aasly, jeg tester som regel ikke parkinsonpasienter, ikke som ledd i klinisk diagnostikk. For forskningsprosjekter er det klart en annen sak. Eneste unntak vil være om pasientene er påfallende unge. Dersom de er i 20- eller 30-årene som jo er meget sjeldent, eller som nevnt tidligere av Toft, dersom det er påfallende mange i familien. Men da holder det ikke med at en av foreldrene

eller besteforeldrene har eller har hatt diagnosen, for Parkinsons sykdom er tross alt en relativt vanlig sykdom. Men ved påfallende mange tilfeller, som indikerer dominant arvegang så vil det i noen tilfeller være interessant å teste. Et annet unntak, er dersom pasienten er fra enkelte områder i verden der enkelte genetiske årsaker til Parkinsons sykdom er veldig prevalente. For eksempel i nord Afrika finnes mye LRRK2-mutasjoner. Dersom familieanamnesen tilsier slikt opphav ville det være aktuelt å teste. Men ikke ellers etter min mening.

Toft: Jeg vet ikke om dette praktiseres likt, men i Oslo forholder man seg til guidelines for hva som skal rapporteres tilbake etter analyser med genpanelundersøkelsene. Der er det gjort mye feil opp igjennom i historien. Man må være streng på hva man skal oppfatte som noe som er relatert til sykdom.

Aasly: Og det er overaskende mye feil på disse.

Tzoulis: Det er mye feil, ja, men jeg tror det også er litt ulik praksis på sykehusene på hva man svarer ut etter analyse. Enkelte er tilbakeholdne med å kommentere varianter av usikker signifikans, de behandler gjerne disse som om de ikke var til stede. Andre steder kommenteres også disse i svarene fra analysen. Det kan jo være både positive og negative ting ved det.

Aasly: Og da kommer spørsmålet, hva er til enhver tid definert som en sykdomsgivende variant?

Tzoulis: - Ja, ikke sant? Det er derfor det har sine ulemper også.

Aasly: Det er vanskelig, veldig vanskelig.

Tzoulis: Det kan potensielt ha store konsekvenser å overtolke varianter med usikker relevans. Men kanskje mer aktuelt for eksempel innen kreftdiagnostikk.

Tzoulis: Det er selvsagt noen bevegelsesforstyrrelser der det er veldig viktig å gjøre genetisk testing, for eksempel noen metabolske sykdommer som debuterer i barndommen. Der vil man ha en del sykdomsgrupper som tiamin- og biotinsensitiv basalgangliesykdom, og en del andre sykdommer i den gaten, der man kan gi behandling og bremse sykdommen. Da er det veldig viktig å teste.

Og hvordan er kostnadene for testing på en enkelt pasient?

Toft: Det vil selvsagt variere mye alt etter hva man ser etter. Alt fra noen hundrelapper og oppover. Noen analyser med tilhørende tolkning kan beløpe seg til opp mot 50.000 kr.

Så dette må man selvsagt ta med i totalbildet.

I fremtiden – vil dette bildet endre seg? Eller ser dere for dere at man fortsatt vil være generelt tilbakeholdne med testing?

Aasly: Det vil i alle fall ikke bli noe lettere.

Toft: Jeg tror ikke bildet kommer til å endre seg så mye fremover innen vårt felt. Hva tror du Tzoulis?

Tzoulis: Jeg tror vi kommer til å gjøre det samme vi gjør i dag, bare at man får en større effektivitet i fremtiden. Testene vil bli bedre og mer effektive. Man kan kanskje starte å adressere både punktmutasjoner og kopitapsvariasjoner dersom man kjører helgenomseksvensering på alle pasientene. Men prinsippene vil være de samme. Det tror jeg.

NEURO-SYSMED – NORGES FØRSTE FORSKNINGSSENTER FOR KLINISK BEHANDLING

TEKST: Eldbjørg Fiske spesialkonsulent, ph.d. Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser

Anbefalinger i Helse- Omsorg21-strategien fra Helse- og omsorgsdepartementet og utredninger gjort av Forskningsrådet i 2016 har ført til satsningen «Program for Forsknings-sentre for klinisk behandling (FKB)» fra Norges Forskningsråd. Et overordnet mål med satsingen er at det skal etableres kliniske forskningsmiljø med svært høy kvalitet som skal bidra til bedre behandling for pasientene. Sentrene skal blant annet gjennomføre kliniske høykvalitetsstudier, bidra til innovasjon i behandling, at den er evidensbasert, øke internasjonalt samarbeid, omdanne fremskritt innen basalforskningen til klinisk nytte, øke samhandling innen forskning på tvers av sektorer, fagområder og disipliner og utdanne kompetente klinikere. Sentrene har også ansvar for formidling av forskningsresultater til fagmiljø og allmennheten.

I november 2018 ble Haukeland universitetssjukehus og Universitetet i Bergen tildelt Norges første kliniske

behandlingssenter. Senteret skal ledes av Kjell Morten Myhr og Charalampos Tzoulis og har fått navnet Neuro-SysMed. Noe av æren for at det første senteret som etableres har fokus på nevrologi må tilskrives det enorme arbeidet Hjernerådet og brukerorganisasjonene har lagt ned for å øke bevisstheten hos politikere og myndigheter. Disse aktørene har synliggjort kostnadene hjerne-sykdommer medfører, både i form av å oppta rundt 30 % av helsebudsjettene og byrdene den enkelte pasient og pårørende lever med, gjerne livet ut.

Bak tildelingen ligger også en visjonær søknad fra et nevrologimiljø med historisk sett forskning av høy kvalitet. Senteret har som mål å samle data fra «bench to bedside». De inkluderte pasientene vil screenes grundig både klinisk og genetisk. Pasientene skal helgenomsekvenseres, epigenetiske faktorer og proteintuttrykk skal kartlegges, samt gjennomgå omfattende billeddiagnostikk og klinisk undersøkelse. En målsetning er å

kategorisere undergrupper av pasienter innen hver diagnose og inkludere pasientene i de studiene de passer best, kjent som persontilpasset behandling.

«Det som ofte mangler i forskningen i feltet i dag er helhetstankegangen. På grunn av at sykdommene er så komplekse blir vi ofte tvunget til å se sykdommene på et feilaktig reduksjonistisk sett» sier professor og nestleder Charalampos Tzoulis. «Neuro-SysMed skal være et senter som ser helheten ved diagnosene, og ikke bare enkeltfaktorer». En slik tilnærming vil kunne identifisere prediktorer, sårbarhetsfaktorer og biomarkører for sykdom, sykdomsutvikling, respons på behandling og bivirkningsrisiko. For å komme dit skal en benytte seg av maskinlæring for å håndtere de store mengdene med data som etter hvert inngår i databasen.

Neuro-SysMed skal ikke kun drive forskning i Bergen, men inkludere hele Norge. Forskere fra hele landet kan også kontakte senteret med ideer om samarbeidsprosjekter. Senteret kan

Det som ofte mangler i forskningen i feltet i dag er helhetstankegangen. På grunn av at sykdommene er så komplekse blir vi ofte tvunget til å se sykdommene på et feilaktig reduksjonistisk sett.

Charalampos Tzoulis

blant annet være hjelpelige med infrastruktur, studiekoordinering, analyser av biologiske prøver, statistikkressurser, monitorering av studiene og ikke minst bidra med et kompetent diskusjonsfora for idékonsolidering. I tråd med brukermedvirkningstankegangen skal brukerorganisasjonene også ha en naturlig plass i senteret og studier kan gjerne være inspirert av fokuset i de ulike pasientgruppene.

Vi tok en prat med Charalampos Tzoulis om hva det nye senteret kan bidra med fremover i tiden som kommer.

Gratulerer med tildelingen, det er virkelig en solid anerkjennelse til Bergens nevrologimiljø. Hva tenker dere selv om at dere nå har fått landets første forsknings-senter for klinisk behandling?

Det er en stor anerkjennelse, men også et stort ansvar. Det første vi tenkte var at vi ble veldig glade, men så innså



FOTO Ingvild Festenøll Melien

FOTO Ingvild Festervoll Melien



vi hvor stor oppgave dette faktisk var. Det er en stor utfordring å gjøre dette i Norge. Vi er veldig glade for at denne type ordning endelig kom til Norge, men vi har hatt lite tradisjon for å bygge denne type sentre, som gjør at mange utfordringer må takles for første gang. Vi er selvsagt veldig glade for tildelingen, vi er ambisiøse og vi mener vi kommer til å få dette til.

Senteret skal åpnes 1. oktober i år, hva har dere gjort etter tildelingen og hva gjør dere frem mot åpningen?

Det er mange praktiske utfordringer rundt opprettelsen og mye som skal på plass før dørene til senteret kan offisielt åpnes. Senterets kliniske, digitale og laboratorieinfrastruktur må være på plass, slik at vi kan være funksjonelle fra dag én. Derfor har valgt å åpne senteret først 1. oktober.

Hvordan skal dere organisere senteret?

Kjell Morten Myhr og jeg er senterledere. Vi har et godt partnerskap og deler store ambisjoner, så jeg mener at vi utgjør et meget godt team. I tillegg har vi mange dyktige forskningsledere (Principal Investigators, PI) innenfor både nevrologi, nevrovitenskap, biologi, bioinformatikk, epidemiologi, helseøkonomi og etikk.

Senteret er forankret under Haukeland Universitetssykehus (HUS) og Universitetet i Bergen (UiB). Bevilgningen fra Forskningsrådet er fordelt 50:50 på disse hovedinstitusjonene. I tillegg har vi partnerinstitusjoner. Haraldsplass Diakonale sykehus er spesielt viktig innenfor geriatri og demens og kommer til å være sentralt for rekruttering av personer med demens til kliniske studier. Vi har også en utenlandsk partner, som er bevegelsesforstyrrelsesenteret

i London, Ontario, Canada. De har ekspertise i nevrodegenerasjon, bevegelsesforskning og kunstig intelligens og et nedslagsfelt på flere millioner. De kommer til å bidra til kliniske studier, spesielt der vi trenger et større antall pasienter enn det som finnes i Norge for å vise en effekt. I tillegg kommer de til å bidra med nye verktøy innenfor pasientundersøkelse og klinisk kartlegging og vil være med på utvikling av en del kunstig intelligens- og maskinlæringsalgoritmer for forbedret pasientdiagnostikk og oppfølging.

Hvordan skal Neuro-SysMed drive nevrologien fremover i Norge? Hva kan senteret tilføre som til nå har manglet?

Først og fremst skal vi utføre kliniske studier og teste nye og eksperimentelle behandlinger. Vi kommer til å bygge en infrastruktur for å drive klinisk

behandlingsforskning på et høyt nivå, på linje med store sentere rundt i verden som Instituttet for hjerne og ryggmarg i Paris, det nasjonale sykehus for nevrologi og nevrokirurgi («Queen Square») i London og Mayo Clinic i USA. Vi ønsker at Neuro-SysMed skal være en «stepping stone» for å komme oss på det nivået også i Norge. Målet vårt er at «alle» pasienter i Norge innenfor sykdomsgruppene senteret skal jobbe med vil kunne få tilbud om å delta i en klinisk studie som er koordinert av Neuro-SysMed senteret.

Dere har allerede igangsatt, og planer for, studier innen Parkinsons sykdom – NADPARK og NOPARK, har dere også studier innenfor de andre sykdomsgruppene på trappene?

NAD-PARK og NO-PARK studiene for Parkinson sykdom er allerede i gang. Samtidig har vi en pågående studie på stamcelleterapi for MS og 2-3 studier til er planlagt å starte snart

for å teste andre kandidatterapi mot forskjellige former av MS-sykdommen. Når det gjelder demens er vi med på flere samarbeidsprosjekter med bl.a. Stavanger og King's College. I løpet av 2020 kommer vi også til å starte behandlingsstudier på Alzheimers og ALS der vi skal teste en rekke forskjellige medikamenter, bl.a. midler som fremmer autofagi, dvs. nedbryting av de unormale proteinene som avleires med tid og alder i hjernen.

Pasienter med ALS, Parkinson, demens og MS vil også kunne få tilbud om å delta i store internasjonale studier.

Ja, nå har det jo vært mye fokus på ALS de siste ukene?

Absolutt. Så vi kommer helt klart til å rekruttere pasienter med ALS både til egne studier og deltakelse i store internasjonale studier. I Nevro-SysMed har Prof. Ole-Bjørn Tysnes ansvaret for ALS, Dr Kristoffer Haugarvoll for

demens, Prof. Kjell Morten Myhr for MS og jeg for Parkinson.

Det er en tanke om at aktiviteten til et senter av denne typen skal medføre klinisk nytte for pasientgruppene innen relativt kort tid. På lengre sikt er det naturlig å se for seg at man bidrar med ny kunnskap og bedre behandling. hva tenker dere om hva pasientnyttens blir på kort sikt?

På kort sikt er det først og fremst tilbudet om å bli med i de kliniske studiene - å kunne være med i eksperimentell behandling - som er pasientnyttens. Er studiene positive vil det jo føre til en praksisendring i behandling av sykdommene. Muligheten til å delta i behandlingsstudier betyr mye for pasientene. Allerede før vi har resultater fra studiene vil pasienten oppleve at det er en endring i oppfølgingstilbud. I dag er det stor forskjell på å få en diagnose der det finnes god behandling og å bli diagnostisert med en inkurabel nevrologisk sykdom uten mulighet for behandling, eller der man kun har symptomatisk behandling. Nå har kan vi tilby pasientene med disse sykdommene muligheten til å delta i eksperimentelle studier og være med på å teste nye medikamenter. Det gir håp.



GEIR OLVE SKEIE

TEKST: Eldbjørg Fiske, Spesialkonsulent, ph.d.

Geir Olve Skeie er våren 2019 saman med kollega Are Brean aktuell med fagboka «Musikk og hjernen» med undertittel «om musikkens magiske kraft og fantastiske virkning på hjernen» utgjeve på Cappelen Damm forlag.

TITTEL: PROF DR MED. OVERLEGE NEVROLOGI

ALDER: 54

SIVIL STATUS OG FAMILIE: GIFT, 4 BARN

BUSTAD: PARADIS, BERGEN

UTDANNING: LEGE (PIANIST)

STILLING(AR): OVERLEGE HAUKELAND UNIVERSITETSSJUKEHUS.
PROF II GRIEGAKADEMIET, UIB

BAKGRUNN: LEGE I SPESIALISERING I NEVROLOGI VED NEVROLOGISK AVDELING, HAUKELAND UNIVERSITETSSJUKEHUS, 2014-2016, STIPENDIAT VED KLINISK INSTITUTT 1, UIB, OG NEVROLOGISK AVDELING, HELSE BERGEN, 2016-2019.

SENTRALE PUBLIKASJONAR: VANSKELEG Å VELJA. MEST SITERT ER VEL GUIDELINE ARTIKLANE MINE I EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY. MEST LEST ER KANSKJE ARTIKLANE OM EFFEKT AV MUSIKK PÅ PARKINSONS SJUKDOM. LITT STOLT OVER AT MG ARBEIDET VÅRT FØRTE FRAM TIL EIN OVERSIKTSARTIKKEL I NATURE REVIEWS NEUROLOGY.

STØRSTE MERITT: «YET TO COME» HÅPER EG.

BESTE PERSONLIGE EIGENSKAP: DET MÅ DU SPØRJA ANDRE OM.

TALET PÅ REISEDØGER PER ÅR: VARIERER MYKJE, KANSKJE 30-40?



Kva er ditt første musikalske minne?

Eg dansa i grinda før eg kunne gå, til ein improvisert sokalla Dimse song. Teksten besto av dims dims dims i ulike rytmer.

Korleis oppstod interessa di for musikk?

Nesten «Alle» i familien spelar eit instrument eller driv med musikk så eg vart sendt til pianolærarinne omtrent då eg begynte på skulen. Er vel på ein måte miljøskadd kan du sei.

Og neurologi?

Det var nok litt tilfeldig. Eg hadde i utgangspunktet tenkt å bli almenlege, men ville gjerne ha litt sjukehuspraksis først så då Nils Erik Gilhus ringde meg under militærenesta og lurte på om eg kunne være interessert i eit vikariat på Neurologen takka eg ja. Så har eg vel aldri kome vidare då.

På den andre sida så har eg alltid vore interessert i kvifor me er som me er. Las mykje filosofi og psykologi då eg var ung, men forsto vel etter kvart at det var hjernen ein måtte studera for å finna ut av dette så då det var nok ikkje heilt tilfeldig at det blei neurologi likevel.

Kvifor og korleis byrja du å kombinere fagfelta?

Hans Borchrevink skreiv ein artikkel om musikk og hjernen i julenummeret av Tidsskrift for den norske legeförening i 1994 eller 95. Den tente på ein måte den interessa hjå meg. I starten var eg mest opptatt av persepsjon, altså korleis musikk på ein måte vert skapt i hjernen, men etter

kvart så skjønne eg jo og at det å drive med musikk kan være bra for hjernen og brukast i terapi.

Kva tek du med deg frå neurologien over til musikken, og omvendt?

Ikkje heilt enkle spørsmål dette. I forhold til musikkterapi så tek eg jo med meg helseperspektivet og kunnskap om korleis musikk blir bearbeidd i hjernen og korleis musikk ser ut til å kunne forandre hjernen for å få helsepersonell til å forstå teorien bak at musikk faktisk kan virke gunstig i rehabilitering av ulike neurologiske lidningar. Medisinsk forskning med kvantitative og målbare metodar med mykje statistikk osv er og litt uvant for enkelte musikkterapeutiske tradisjonar som ofte er tufta på meir kvalitative studiar og metodar som me medisinarar ikkje er så erfarne med. Så det kan være ein del utfordringar der når ein for eksempel skal planleggja nye behandlingsstudier.

Kva kan musikk og musikkterapi tilføre den meir klassiske medisinen?

Frå musikkterapien så har eg skjønnt at musikkterapi ikkje berre skal trene opp igjen tapte funksjoner, Musikken i seg sjølv kan tilføra livet deira noko nytt som ikkje har med tap av funksjoner eller sjukdom å gjera. Så musikken kan ofte og gje pasientane ein ny dimensjon. Noko mange ser ut til å setja pris på.

Trur du musikkterapi vil få ein større plass i behandling av neurologiske lidningar i framtida?

Eg trur nok musikk kan ha ein plass i rehabilitering av mange ulike lidningar

og håper at det vil bli eit tilbod som fleire kan få nytte av.

Kan du forklare bakgrunnen for musikken sin tilsynelatande positive verknad på hjernen – spesielt i høve til Parkinsons sjukdom og demens?

Me veit jo no at hjernen har evne til å endre seg heile livet, Desse nevroplastiske eigenskapane er jo i prinsippet bevart og om hjernen er ramma av demenssjukdom, Parkinson eller andre nevrodegenerative sjukdommar. Sidan musikk bruker og aktiverer så store deler av hjernen så kan ein ofte ha nytte av dette sidan musikk bruker funksjoner i hjernen som for ein stor del overlappar med språk, motorikk, osv. Musikk har ein eigen evne til å indusere nevroplastiske endringar i hjernen dels på grunn av at den kan påverke belønningssystema i hjernen (alt det følger belønning med har ein tendens til å festa seg i hjernen) dessutan er musikken repetitiv i sin natur, mange repetisjonar aukar læring. Du må og være konsentrert når du driv med musikk - noko som og stimulerer til forandring i hjernen. Rytmask musikk stimulerer for eksempel basalganglia og parkinsonpasientar kan ha nytte av å kasta seg på rytmen i musikken og bevega seg lettare til ein ekstern rytme omtrent på same måte som dei fleste av oss automatisk vil begynne å nikke på hovudet eller trampe takten når me høyrer på musikk.

Det er studiar som viser at dei delane av hjernen som er best bevart ved for eksempel Alzheimers sjukdom overlappar for ein stor del med dei hjernestrukturane som er aktive når

me høyrer på musikk me liker godt, det er kanskje noko av forklaringa på at musikk kan være ein måte å nå inn til demente pasientar på.

Er inntrykket at pasientane sjølv har opplever gunstig effekt av musikk, song og rytmar?

Det er mitt inntrykk at mange opplever det slik, men sjølvsgatt ikkje alle. Bruk av rytmisk musikk til PD verker veldig bra for nokon, litt for ein del og ikkje i det heile for nokon så det er store individuelle skilnader.

Du blir stilt ovanfor et dilemma, du må velje å arbeide med berre eit fagfelt, blir det musikk eller medisin?

Det måtte nok bli medisinen. Musikk kan ein ha som fin hobby, verre med medisinen trur eg.

Kva bok las du sist?

Murakami si bok «Absolutely on music» der han samtalar med Dirigenten Seiji Ozawa.

Og siste kulturarrangementet du var på?

Det var nok ein konsert i Universitetetaulaen i forbindelse med min gamle pianolærer Jiri Hlinka sin 75-årsdag.

Vil du og dine samarbeidspartnarar fortsetje å gjere studiar på musikk og neurologiske sjukdomar?

Ja. Me har etter kvart eit relativt stort miljø her i Bergen som er opptekne av dette og eg er så heldig at eg får være litt med i ulike studiar der musikk er brukt i terapi for Alzheimers sjukdom, Parkinsons sjukdom, Huntington og i opptrening av afasi etter hjerneslag.

Korleis ser drøymeprojektet ut dersom du hadde uavgrensa med midlar?

Eg er oppteken av nevroplastisitet og korleis denne kan stimulerast og brukast på best mogeleg måte for å avgrensa skadane av aldring og nevrodegenerasjon så viss eg hadde hatt uavgrensa med midlar ville eg nok sett nærare på det trur eg.

I ei folkesetnad der levealderen stadig aukar, kva ser du på som den største utfordringa framover?

Det er vel å halda folk friske og sjølvhjelpne heilt til dei døyr. Så det er nok av utfordringar for oss som jobbar med nevrodegenerative sjukdommar.

Tre favorittmusikarar?

Det varierer jo sjølvsgatt ein del. Eg har veldig mange favorittar innan ulike sjangre, men eg er jo svak for pianistar sjølvsgatt. for eksempel Keith Jarrett (jazz), Svjatoslav Richter (klassisk), men eg er og glad i annan musikk - Tom Waits for eksempel.

Kva gjør du for å kople av?

Då er eg på fjellet, på sjøen eller i naustet og putlar litt med båtane mine.

Og til sist – kva gjer du om ti år?

Omtrent det same som no håper eg, men med litt meir tid til å spela kanskje.

OM BOKA:

https://www.cappelendamm.no/_musikk-og-hjernen-are-brean-geir-olve-skeie-9788202569723





TRE OM GEIR OLVE SKEIE



OLE-BJØRN TYSNES

Professor og avtroppende avdelingsleder Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus:

Geir Olve Skeie er et multitalent. Han kunne bli profesjonell musiker, men valgte nevrologi fordi det var mindre kompetitivt. Han er nevrolog, forsker og et godt menneske som alltid vil sine nærmeste og sine pasienter det beste. Han er et ja-menneske som tar på seg for store oppgaver. Dette gjør han ikke for å fremheve seg selv, men for å bistå alle andre. Hans interesse for musikk og hjernen treffer hans to store interesser perfekt. Han har

en enkel fremstilling om emnet som gjør at folk forstår hvorfor de er glad i sin type musikk. Folk forstår også hvorfor de ikke er glad i det de ikke oppfatter som sin musikk. Geir Olve har et spesielt hjerte for pasienter med Parkinsons sykdom. Han har vært en svært viktig person for Park Vest-studien både i direkte kontakt med pasienter og i det vitenskapelige arbeidet som er gjennomført i årene vi har drevet Park Vest-studien.



ARE BREAN

Nevrolog, ph.d, sjefredaktør i Tidsskrift for den norske legeforening og førsteamanuensis ved Norges Musikkhøyskole. Medforfatter på boka «musikk og hjernen»:

Geir Olve er en svært god kollega og venn. Han er alltid en interessant samtalepartner – kunnskapsrik, inspirerende og morsom. Når du legger til hans to egenskaper lyttende og blottet for selvhøytidelighet,

har du oppskriften på en mann det har vært en sann fest å skrive bok sammen med, og som det også er veldig morsomt å ha foredrag sammen med.



BENTE SANDVEI SKEIE

Lege ph.d., ektefelle:

Geir Olve er verdens beste ektemann og far. Hver dag våkner jeg og tenker på hvor heldig jeg er som er gift med ham. Jeg kjenner ingen som er så snill, og tålmodig som Geir Olve. Det er alltid kjekt å være med ham. Han er belest, kunnskapsrik, full av påfunn, humoristisk, gavmild, veldig romantisk og har en fantastisk evne til å se det gode i alt og samtidig nyte øyeblikket. Han har en befriende evne til ikke å bekymre seg om hva andre tenker. «Count your blessings» pleier han å si hvis jeg er opprørt over noe. Indre trygghet og enorm integritet gjør at han uredd og urokkelig hjelper alle, pasienter og venner, ved behov. Han er i tillegg en kulturbærer. Takket være ham bor vi i et ærverdig, fredet hus fra 1734 med den gamle doktorbustaden i Strandebarm som fritidsbolig. På Hardangerfjorden nyter han

tilværelsen i den snart 100 år gamle seilskuten Ylayali. Et mer enn 100 år gammelt “naust” har han klart å gjenreise i original stand, bygget etter gammel skikk og egnet til å huse venner i godt lag. Etter et års opphold i USA tok han med en Ford Mustang fra 1964, som er hans fødselsår.

I tillegg er han en gourmetkokk. Han liker å invitere til fest og serverer gjestene våre selvtrukket, enten garn- eller teinefisket sjømat, inkludert hai hvis det er det vi får i garnet den dagen. Før måltidene spiller han gjerne “Velkommen med æra” av Hardangerkomponisten Geirr Tveit. Det er en opplevelse i musikk, kultur, mat, historie og gjestfrihet å være sammen med Geir Olve. Og en ting er sikkert, kjedelig blir det aldri.

NYTT FILMMATERIALE FRA NORGES PARKINSONFORBUND

Norges Parkinsonforbund har laget en serie filmer under samletittelen «Sammen mot Parkinson» som belyser ulike sider ved det å ha sykdommen, eller være pårørende til en person med Parkinsons sykdom.

Prosjektleder og produsent for filmserien har vært Hans Munkevik i Filmkonsulentene. Temaene som tas opp spenner fra råd fra voksne

barn med foreldre med Parkinsons, ektefelleerfaringer, hvordan sykdommen påvirker hverdagslivet og råd ved spesifikke symptomer og behandling. I alt er det laget 36 filmer som har en lengde på rundt tre minutter.

Filmene kan være nyttige å bruke i pasientundervisning i forbindelse med lærings og mestringskurs, men kan også brukes i studentundervisning for

å vise diversiteten i symptomer og hvordan sykdommen griper inn i livene til pasientene og påvirker alle rundt den syke. Hovedmålet til filmserien er likevel å fungere som støtte, inspirasjon og rådgiver for hele familien, slik at pasienter og pårørende er litt bedre rustet til takle utfordringer i hverdagen med en krevende sykdom.



FOTO Bildene er hentet fra filmene

Bjørn Kærup Bjørneboe

HJERNEN PÅ GODT OG VONDT

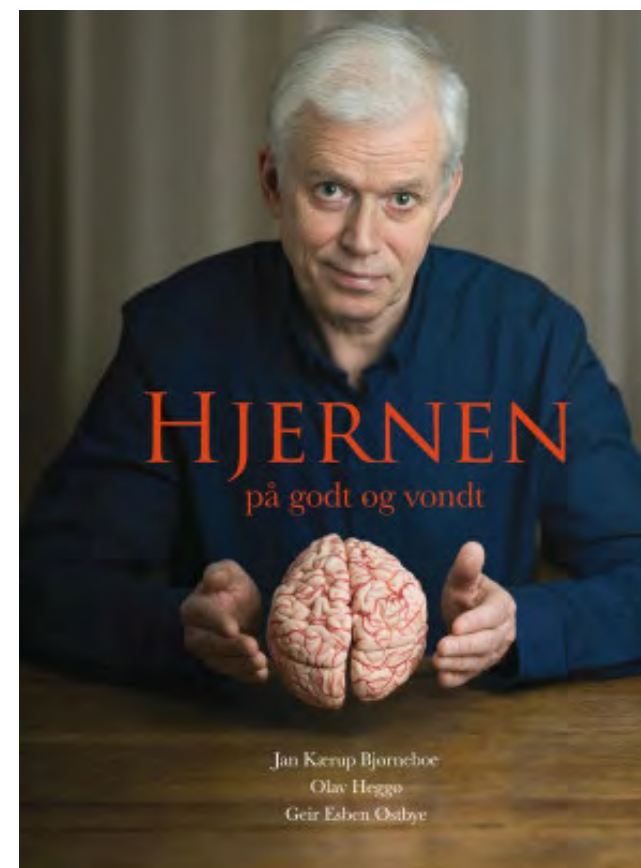
TEKST: Veslemøy Hamre Frantzen, spesialkonsulent, Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser

Forfatter Bjørn Kærup Bjørneboe fikk diagnosen Parkinsons sykdom 60 år gammel, og beskriver seg selv som en hjernesyk forfatter. *Hjernen på godt og vondt* er Bjørn Kærup Bjørneboes andre bok innen temaet hjernesykdom. Hans første bok *Shaken, not stirred* - Parkinson og gleden ved livet, handlet om det å bli diagnostisert med Parkinson sykdom og fokuserte på hvordan leve med

sykdommen. I *Hjernen på godt og vondt* er ikke Parkinsons sykdom lenger hovedfokuset, men løftes inn i en et større perspektiv. Temaene hjernehelse og hjernesykdommer presenteres i et historisk og vitenskapelig perspektiv, i kombinasjon med innblikk i livene til mennesker som opplever at hjernen blir syk.

Målet med boken beskrives som å øke det generelle kunnskapsnivået om hjernen. Bjørneboe har en reflektert og

humoristisk tilnærming til temaene han tar opp, og bruker av sine egne erfaringer, hvilket gjør boken både underholdene og lettlest. Bjørneboe har fått med en imponerende rekke bidragsyttere, som helseminister Bent Høie og biolog og professor Dag O. Hessen. Forfatteren reiser sågar tilbake i tid og har samtaler med både professor Alois Alzheimer og nevrolog Jean- Martin Charot. Det som likevel gjør boken mest interessant er de personlige og nære perspektivene, som for eksempel 19 år gamle Johanne og hennes mor som forteller om dagen Johanne fikk hjerneslag, eller kameratgjengen til Jan med Parkinsons sykdom, som reflekterer rundt vennskap når sykdom rammer. Vi får et glimt av hvilke utfordringer mennesker rammet av hjernesykdom møter, men også hvilke positive elementer i livet som gir livskvalitet. Disse intervjuene og fortellingene i kombinasjon med Heggø sine fotografier gjør bokens 300 sider lesverdige for alle. Kanskje kunne de faglige tekstene vært noe mer fylldige, men dette er ikke en fagbok, og vi konkluderer sammen med forfatteren selv; dette er en bok for «alle som har en hjerne».



303 s, ill. Oslo: Bjørneboe forlag, 2018.

ISBN 978-82-300-1859-0

Olav Heggø, foto

Geir Espen Østbye, design

GRY HOEM

ALDER: 31

UTDANNING: CAND.MED. PHD

UTDANNET HVOR: UIT - NORGES ARKTISKE UNIVERSITET

NÅVÆRENDE ARBEIDSPASS OG STILLING: LIS VED AVDELING FOR MEDISINSK GENETIKK VED UNN TROMSØ

AKTUELL MED: FORSVARTE DOKTORGRADEN "TRIGGERING MECHANISMS IN THE MOLECULAR PATHOGENESIS OF FXTAS" OKTOBER 2018 VED UNIVERSITETET I TROMSØ

Hva er FXTAS?

FXTAS står for Fragilt X-assosiert Tremor/Ataksi Syndrom. Det er en arvelig nevrodegenerativ sykdom som påvirker både motorikk og kognisjon. Hovedtrekkene inkluderer gangataksi, intensjonstremor og kognitiv svikt. Symptomene oppstår ofte i godt voksen alder, etter fylte 60 år. FXTAS er ukjent for mange, men den første delen av navnet knytter tilstanden til den langt mer kjente diagnosen Fragilt X syndrom. Mens Fragilt X syndrom er en medfødt utviklingsforstyrrelse, er FXTAS en sent debuterende nevrologisk tilstand. Begge tilstandene skyldes imidlertid samme mutasjon i samme gen (FMR1) på X-kromosomet. Forskjellen er hvor stor denne mutasjonen er. En såkalt fullmutasjon fører til Fragilt X syndrom, mens en mindre mutasjon, kalt premutasjon, kan gi FXTAS. Mutasjonen består i at tripletten CGG repeteres for mange ganger. Fordi antallet CGGer kan øke fra en generasjon til neste, ser man ofte FXTAS i en familie én til to generasjoner før det dukker opp et individ med Fragilt X syndrom. Mutasjonen har da ekspandert gjennom generasjonene fra en premutasjon hos individet med FXTAS, til en større fullmutasjon hos individet med Fragilt X syndrom. De fleste av oss har rundt 30 CGG tripletter i dette genet mens premutasjonsbærere har 55-200, og fullmutasjonsbærere over 200 slike tripletter.

Hvordan begynte du å jobbe med dette prosjektet?

Den viktigste grunnen til at det ble akkurat dette prosjektet var nok at jeg er i slekt med Randi og Paul Hagerman, de amerikanske legene og forskerne som beskrev FXTAS for første gang i 2001. Da jeg begynte på medisinstudiet i 2007, hadde jeg et ønske om å drive med forskning, og søkte meg inn på forskerlinjen. Forskningsgruppen jeg snakket med

ved Universitet i Tromsø fant fort ut at jeg hadde kontakt med Hagerman i USA, og tilbud om forskningsopphold der. De mente det var en mulighet man ikke burde la gå fra seg, og dermed ble det ett år ved Professor Paul Hagermans labortaorium i Davis, California. Det fristet selvsagt også en ung student å få et år i California, så det var ikke bare forskningen som lokket. I Hagermans laboratoriet jobbet alle med basal og translasjonell forskning rettet mot FXTAS. Det var et tett samarbeid med deler av klinikken, og dermed tilgang til pasientmateriale. På laboratoriet jobbet vi for det meste med celle-modeller og basale teknikker for å studere proteiner og nukleinsyrer i disse modellene. Jeg var veldig heldig, og fikk mitt eget prosjekt hvor celle-modellen allerede var nesten ferdig etablert av dyktige kolleger. Det ga meg et veldig bra utgangspunkt da jeg begynte å forske.

Beskriv bakgrunnen for ditt forskningsprosjekt?

Spørsmålet har hele tiden vært hva som forårsaker FXTAS. Målet er å finne målrettet behandling når vi har kartlagt sykdomsmekanismen. Vi vet at tilstanden kun rammer dem som har en såkalt premutasjon, det vil si individer med mellom 55 og 200 CGG-tripletter i FMR1-genet på X-kromosomet. Fordi mutasjonen sitter i ikke-kodende del av dette genet, endrer det ikke strukturen til proteinet som genet koder for. Men for at proteinet skal produseres, må først DNAet brukes til å lage mRNA. Dette mRNAet blir den nøyaktige oppskriften som cellen bruker til å lage proteinet. mRNA inneholder også deler av genet som ikke skal bli til proteinet, inkludert området med CGG-triplettene. Når man har en premutasjon, og altså for mange CGG-tripletter i genet, får man også for mange CGG-tripletter i dette mRNAet. Det viser seg også at man da produserer ekstra mye mRNA, faktisk

2-8 ganger mer enn vanlig. Dermed har FXTAS-pasienter både mRNA med unormalt mange CGG-tripletter, og ekstra mye av dette unormale mRNAet fra FMR1-genet. Mange studier har pekt i retning av at dette mRNA er skadelig for celler, og at denne effekten fører til utvikling av FXTAS. I den første delen av forskningen min, så jeg på om det var antallet CGG-tripletter i mRNAet, eller den ekstra mengden mRNA som var skadelig for celler, og fant ut at antall CGG-tripletter var avgjørende. Siden har vi sett mer på hvordan dette mRNAet fører til toksisitet.

Hvilke metoder brukte du?

Hva undersøkte du?

Hele mitt forskningsprosjekt har fokusert på de molekylære mekanismene som fører til utvikling av FXTAS. For å studere disse nærmere laget vi cellulære modellsystemer. Den delen av genet som er involvert i sykdommen, tok vi enten ut fra pasientmateriale eller laget selv, og gjorde endringer i de bitene vi ønsket å undersøke funksjonen til. Her benyttet vi oss av tradisjonelle kloningsteknikker av typen «klipp og lim». Deretter uttrykte vi det modifiserte genet i cellemodeller og så blant annet på hvordan det påvirket cellenes overlevelse. Fordi tilstedeværelsen av spesifikke aggregater i hjerneceller er et viktig kjennetegn på FXTAS, studerte vi også dannelsen av proteinaggregater og deres struktur, i våre cellemodeller. Her brukte vi ulike avanserte mikroskopiteknikker inkludert laserbleking og filming av proteiner med fluorescerende merkelapper (Fluorescent Recovery After Photo Bleaching = FRAP), elektronmikroskopi kombinert med lysmikroskopi (Correlative Light and Electron Microscopy = CLEM), og elektrontomografi som gir 3D struktur av for eksempel aggregater. Vi målte også mengde mRNA fra de modifiserte genene vi studerte, samt kvantiterte

ulike proteiner som vi mistenker er involvert i sykdomsutviklingen. For de som har jobbet med celler og analyse av proteiner og nukleinsyrer, er teknikker som flowcytometri, western blots, immunfarging og qPCR gjerne velkjente. Det er godt etablerte metoder både innen basalforskning generelt og selvsagt i forskningsgruppene og laboratoriene der jeg jobbet. Når man kommer inn som fersk student er det helt klart en stor fordel at forskningsgruppen har etablert en god del av teknikkene man bruker i prosjektet. Hvis det ikke hadde vært tilfellet der jeg var, hadde jeg neppe kommet særlig langt i arbeidet.

Hvordan var arbeidet med doktorgraden, har det vært spesielle utfordringer undervegs?

Jeg tror så godt som alle stipendiater opplever at det oppstår en del uforutsette problemer underveis. Når data-innsamlingen avhenger av at man lager egne celle- eller dyremodeller i et laboratorium, er det mye prøving og feiling før man har et system som kan brukes til å besvare forsknings-spørsmål. Listen over det som gikk som planlagt er nok langt kortere enn over det som tok uforutsett lang tid, eller ikke lot seg gjennomføre i det hele tatt. I mitt prosjekt hadde vi spesielle utfordringer med å etablere en modell fordi CGG-triplettene er ustabile også når man jobber med dem på laboratoriet. Det gjorde det vanskelig både å få nok genmateriale til å jobbe med, og å sørge for at det inneholdt riktig antall CGG tripletter. Siden FXTAS bare oppstår hos individer med 55 – 200 CGGer, var det essensielt å ha kontroll på dette. I tillegg oppstod det uventede forskjeller i genuttrykk da vi modifiserte biter av genet for å se på deres spesifikke bidrag til sykdomsutviklingen. Totalt sett gjorde det at vi brukte veldig lang tid på å etablere cellemodeller. Da var det til tider frustrerende å oppleve at man ikke

kom noe videre uansett hvor mange timer man var på laben. Jeg tvilte derfor lenge på om jeg kom til å bli ferdig med prosjektet ıla den avkortede stipendiatperioden på 2 år. Heldigvis fant vi metoder for å rundt problemene etter hvert, og vi klarte å få besvart de viktigste forskningsspørsmålene vi hadde. Men jeg skulle gjerne hatt mer tid igjen når det endelig løsnet!

Hva har arbeidet ditt bidratt med til feltet?

Vi skulle selvsagt helst kunne skilte med å ha funnet en potensiell kur for sykdommen FXTAS. Så langt kom vi dessverre ikke. Jeg håper imidlertid at vi har bidratt med en liten bit av puslespillet som forteller oss hvordan FXTAS utvikles, og dermed hvordan sykdommen kan hindres eller behandles. Mer konkret bidro første del av prosjektet mitt med informasjon om at det er antall CGG tripletter per mRNA-molekyl fra FMR1-genet som er avgjørende for sykdomsutvikling. Dette står i kontrast til andre sykdommer som også skyldes for mange tripletter i ikke-kodene deler av et gen, som for eksempel dystrofia myotonika. Før jeg begynte på siste del av prosjektet ble det kjent at dette mRNAet fører til dannelsen av et helt nytt protein som er toksisk for celler. Man visste imidlertid ikke sikkert om dette nye proteinet var toksisk dersom mRNAet med CGG-triplettene ikke var til stede samtidig. Vi viste at proteinet i seg selv hadde en negativ effekt på celler, og dermed er et mulig mål for fremtidige behandlinger av sykdommen. Ellers håper jeg at oversiktsartikkelen Jeanette Koht og jeg skrev sammen i Tidsskriftet, har bidratt til at noen flere i Norge nå vet hva FXTAS er.

Hvilke planer har du videre, vil du fortsette å forske? Vil du fortsette å jobbe med denne sykdommen?

Jeg ønsker absolutt å fortsette å forske. Akkurat hvordan det vil foregå frem-

over, er jeg mer usikker på. Ila de få månedene etter at stipendiatperioden min var over, har jeg både begynt i ny jobb ved avdeling for medisinsk genetikk i Tromsø, og fått barn. Akkurat nå er jeg i foreldrepermisjon, og synes ikke det er så lett å legge konkrete planer om videre forskning på kort sikt, men det bli nok noe etter hvert. Hvor mye som blir rettet inn mot FXTAS er også litt uvisst, men jeg vil absolutt holde meg oppdatert innen feltet. Jeg kunne godt tenke meg å ha mer fokus på klinikken og pasientene fremover, men er veldig glad for å ha fått litt nybegynnererfaring med basalforskning. Ellers er det mye spennende som skjer både innenfor Fragilt X-feltet, og andre degenerative sykdommer enn FXTAS. Det ønsker jeg definitivt å lære mye mer om. Til syvende og sist er det nok også enkelte tilfældigheter som vil avgjøre hvor mye og hva jeg vil forske på fremover.

REFERANSER

1. Hagerman, R., Hoem, G., and Hagerman, P. (2010). Fragile X and autism: Intertwined at the molecular level leading to targeted treatments. *Mol Autism* 1(1), 12. doi: 10.1186/2040-2392-1-12.
2. Hoem, G., Bowitz Larsen, K., Overvatn, A., Brech, A., Lamark, T., Sjøttem, E., et al. (2019). The FMRpolyGlycine Protein Mediates Aggregate Formation and Toxicity Independent of the CGG mRNA Hairpin in a Cellular Model for FXTAS. *Front Genet* 10, 249. doi: 10.3389/fgene.2019.00249.
3. Hoem, G., and Koht, J. (2017). Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Tidsskr Nor Lægeforen* 137(20). doi: 10.4045/tidsskr.17.0317.
4. Hoem, G., Raske, C.R., Garcia-Arocena, D., Tassone, F., Sanchez, E., Ludwig, A.L., et al. (2011). CGG-repeat length threshold for FMR1 RNA pathogenesis in a cellular model for FXTAS. *Hum Mol Genet* 20(11), 2161-2170. doi: 10.1093/hmg/ddr101.

DYSTONI I SPESIALISTHELSETJENESTEN TALL FRA NORSK PASIENTREGISTER (NPR)

TEKST: Eldbjørg Fiske spesialkonsulent, ph.d. Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser



Dystoni er en hyperkinetisk bevegelsesforstyrrelse som er preget av ufrivillige, vedvarende eller intermitterende kontraksjoner i muskler eller grupper av muskler. Dystoni kan forårsake vridninger, repetitive bevegelser og feilstillinger, og ledsages ofte av smerter. Lidelsen kan oppstå i alle aldre og kan ramme en eller flere kroppsdeler. I ICD-10 er hoveddiagnosegruppen dystoni (G24) delt inn i undergruppene G24.0 «legemiddelutløst dystoni», G24.1 «idiopatisk familiær dystoni», G24.2 «idiopatisk ikke-familiær dystoni», G24.3 «torticollis som skyldes spasmer», G24.4 «idiopatisk orofacial dystoni», G24.5 «blefarospasme», G24.8 «annen spesifisert dystoni» og G24.9 «uspesifisert dystoni». For klassifisering av dystoni og anbefalt utredning og behandlingsforløp vises det til andre nylige publikasjoner (1, 2).

UTREDNING OG BEHANDLING VED DYSTONI

Utredning og behandling av voksne med dystoni skjer i all hovedsak i spesialisthelsetjenesten, oftest ved polikliniske klinikker. Behandlingen er overveiende symptomatisk. Førstevalget er ofte injeksjoner med botulinumtoksin i affisert eller nærliggende muskulatur. Effekten av medikamentet setter inn etter noen dager og avtar vanligvis innen 3 måneder, avhengig av injeksjonssted og dose. Behandlingen må derfor gjentas regelmessig for optimal symptomatisk virkning, og anbefalt behandlingsintervall er ofte 12 uker. Andre medikamenter kan gis peroralt, men er ofte lite dokumentert og basert på klinisk erfaring, og inkluderer levodopa, antikolinergika, benzodiazepiner, baklofen, antidopaminerge medikamenter og analgetika for smertelindring. Baklofen (GABAB-agonist) kan i enkelte tilfeller også gis som

I ICD-10 er hoveddiagnosegruppen dystoni (G24) delt inn i undergruppene:

G24.0 «legemiddelutløst dystoni»

G24.1 «idiopatisk familiær dystoni»

G24.2 «idiopatisk ikke-familiær dystoni»

G24.3 «torticollis som skyldes spasmer»

G24.4 «idiopatisk orofacial dystoni»

G24.5 «blefarospasme»

G24.8 «annen spesifisert dystoni»

G24.9 «uspesifisert dystoni»

En oversikt over hvor mange personer som har dystoni og som til enhver tid behandles i spesialisthelsetjenesten i Norge mangler.

Eldbjørg Fiske

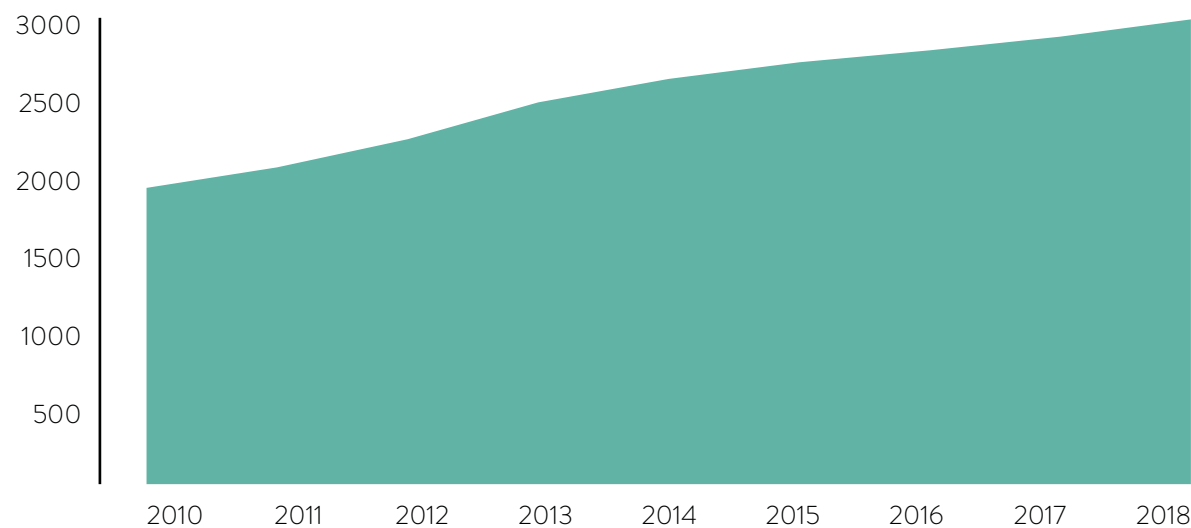
intratekal infusjon via pumpe, spesielt ved dystoni kombinert med spastisitet i underekstremiteter. Der medikamentell behandling har begrenset eller liten virkning, kan kirurgisk behandling med dyp hjernestimulering overveies og har vist god effekt (1).

Norsk Pasientregister (NPR) er et sentralt helseregister og inneholder informasjon om pasienter som mottar eller venter på tjenester i spesialisthelsetjenesten, ved sykehus, poliklinikker eller hos avtalespesialister (Helsedirektoratet). Enhetene plikter å rapportere til

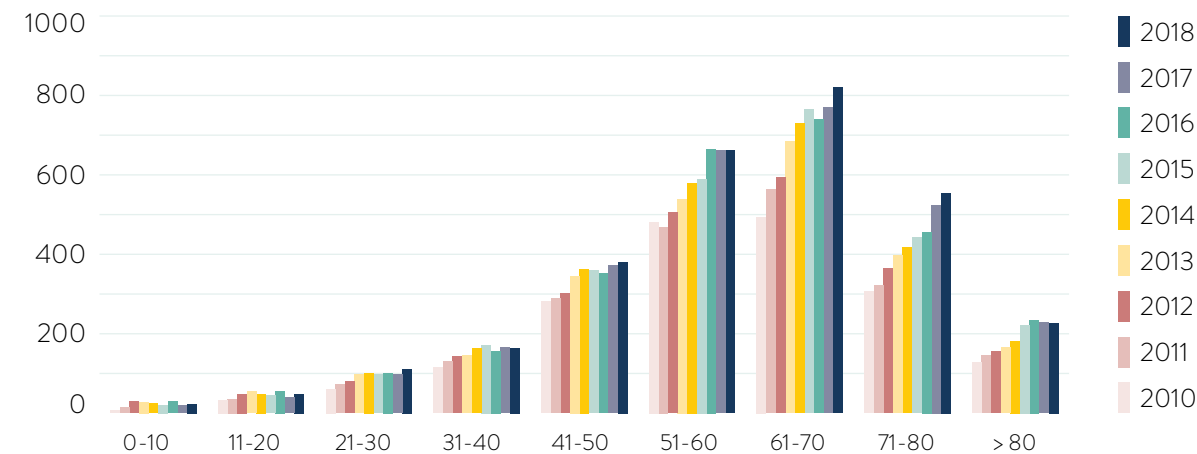
Helsedirektoratet på pasientene de behandler, og innrapportering (koding) av ulike diagnoserelaterte grupper (DRG) gir grunnlag for innsatsstyrt finansiering (ISF) til helseforetakene. ISF-utbetalingene utgjør i størrelsesorden 50 % av den totale finansieringen av de regionale helseforetakene. Ved rapportering til NPR er pasientene gitt en hoveddiagnose, eventuelle bidiagnoser og utført utredning og behandling kodes som prosedyrekoder. Helsedirektoratet publiserer årlig statistikk fra NPR, som derfor utgjør en verdifull kilde for å skaffe oversikt over hvor

mange pasienter som behandles i spesialisthelsetjenesten med spesifikke diagnoser, og til dels hvilken behandling som er gitt.

En oversikt over hvor mange personer som har dystoni og som til enhver tid behandles i spesialisthelsetjenesten i Norge mangler. En prevalensstudie fra Oslo-området for ca. 15 år siden viste en forekomst av de vanligste dystoniformene på rundt 25 pr. 100 000 innbyggere (3), noe som indikerer ca. 1300 pasienter på landsbasis, og ikke er så ulikt andre prevalensstudier der estimert prevalens ligger mellom 15 og 30 pr. 100 000 (4,5).



Figur 1 Tidstrend for pasienter med dystoni i spesialisthelsetjenesten siste ni år.



Figur 2 Trend i tallet på dystonipasienter i spesialisthelsetjenesten siste ni år pr aldersgruppe.

Det er likevel hevdet at prevalenstillene er for lave (6).

Formålet med dette arbeidet er derfor å utarbeide en oversikt over hvor mange pasienter som behandles for ulike dystoni-tilstander i spesialisthelsetjenesten og undersøke tidstrender for antall pasienter de siste årene. Det var også ønskelig å få en oversikt over hvilke behandling som er registrert og hvordan pasientgrunnlaget fordeler seg på de ulike helseforetakene, og en eventuell ulikhet i behandlingsfrekvens og -praksis.

METODE

Statistikk er hentet fra Helsedirektoratets publiserte grunnlags data «aktivitet i somatiske sykehus, spesialisthelsetjenesten» der en har sett på tall for hoveddiagnosegruppen G24 (dystoni) med tilhørende underdiagnoser (G24.0–G24.9), inkludert kjønns- og aldersfordeling. Gitt behandling ble også undersøkt der dette var tilgjengelig, slik som botulinumtoksin, intratekal infusjon med baklofen og implantering/bytte

av nevrologisk stimuleringsutstyr (inkluderer dyp nervestimulering, vagusnervestimulering og intraspinal pumpe/ryggmargsstimulator). Data er hentet fra perioden 2010 – 2018, bortsett fra data for innsetting av nevrologisk stimuleringsutstyr som er tilgjengelig fra 2012.

RESULTATER

Antall pasienter som er registrert med en dystoni-diagnose i spesialisthelsetjenesten er økende siste 9 år (figur 1). Økningen er på om lag 1 000 pasienter i perioden, fra like under 2 000 pasienter i 2010 til knapt 3 000 pasienter i 2018. Trenden reflekterer en økning i alle underdiagnosene, bortsett fra legemiddelutløst dystoni, idiopatisk familiær dystoni og idiopatisk ikke-familiær dystoni (data ikke vist). Totalt er 2 990 (hvorav 2 022 kvinner – 67,6 %) pasienter registrert med poliklinisk kontakt i spesialisthelsetjenesten i 2018 under diagnosen dystoni (G 24.X), av disse var G 24.3 torticollis som skyldes spasmer (dvs. cervikal dystoni) den klart hyppigste diagnosen (tabell 1).

Fordelingen av pasienter med dystoni i de ulike aldersgruppene er vist i figur 2. For alle diagnosene ser man en klar overvekt av kvinner (64,3–70,1 %) i pasientpopulasjonene, se tabell 1.

BEHANDLING

Årlig konsultasjonsrate var på landsbasis i 2018 3,1. Siden 2010 har raten nasjonalt vært relativt stabil mellom 2,9 og 3,1. Botulinumtoksin er gitt til 66 % av pasientene siste året, noe som er det laveste antallet siden 2010. Toppår for andel pasienter behandlet med botulinumtoksin var 2015, der 89 % av pasientene mottok slik behandling (se figur 3, side 28). Av mer avansert behandling var det i 2010 og 2016 registrert 5 pasienter i hvert av årene som fikk behandling med intratekal infusjon av baklofen. 22 pasienter fikk implantert eller skiftet nevrologisk stimuleringsutstyr, trend over slik behandling siste 8 år er vist i figur 4 (side 29).

GEOGRAFISKE FORSKJELLER

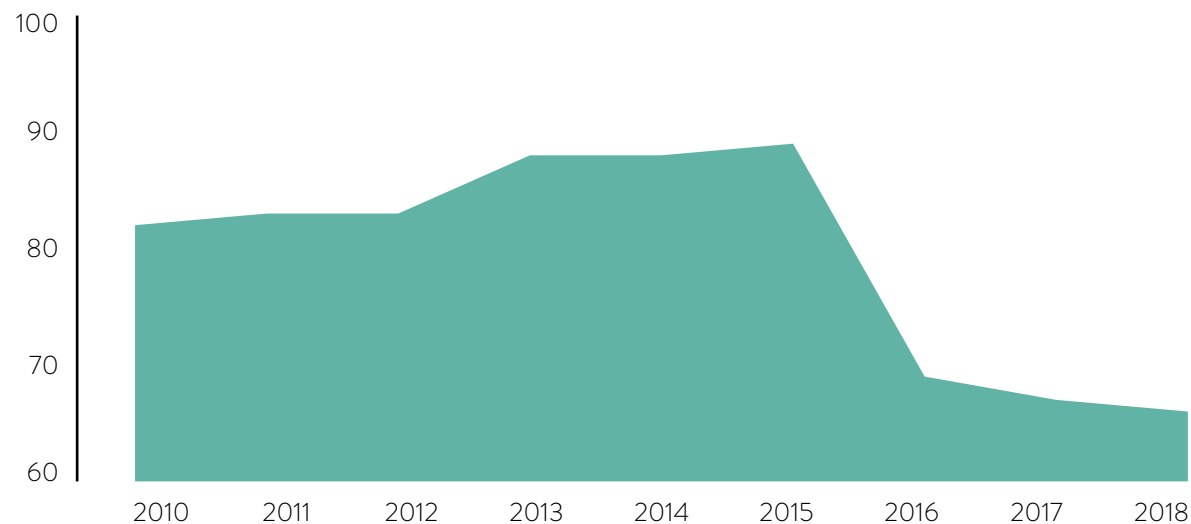
For oversikt over fordelingen av antall pasienter pr. diagnose, behandlingsfrekvens og bruk av botulinumtoksin pr. helseforetak, se tabell 2 (side 30). Det er generelt stor variasjon i årlig konsultasjonsrate mellom helseforetakene. Av de offentlige foretakene ligger Finnmarkssykehuset nederst med 1,7 besøk pr. år og Sykehuset i Vestfold HF øverst med 3,8 besøk årlig. Andel pasienter som får behandling med botulinumtoksin varierer fra 48 % til 86 % i de ulike helseforetakene.

DISKUSJON

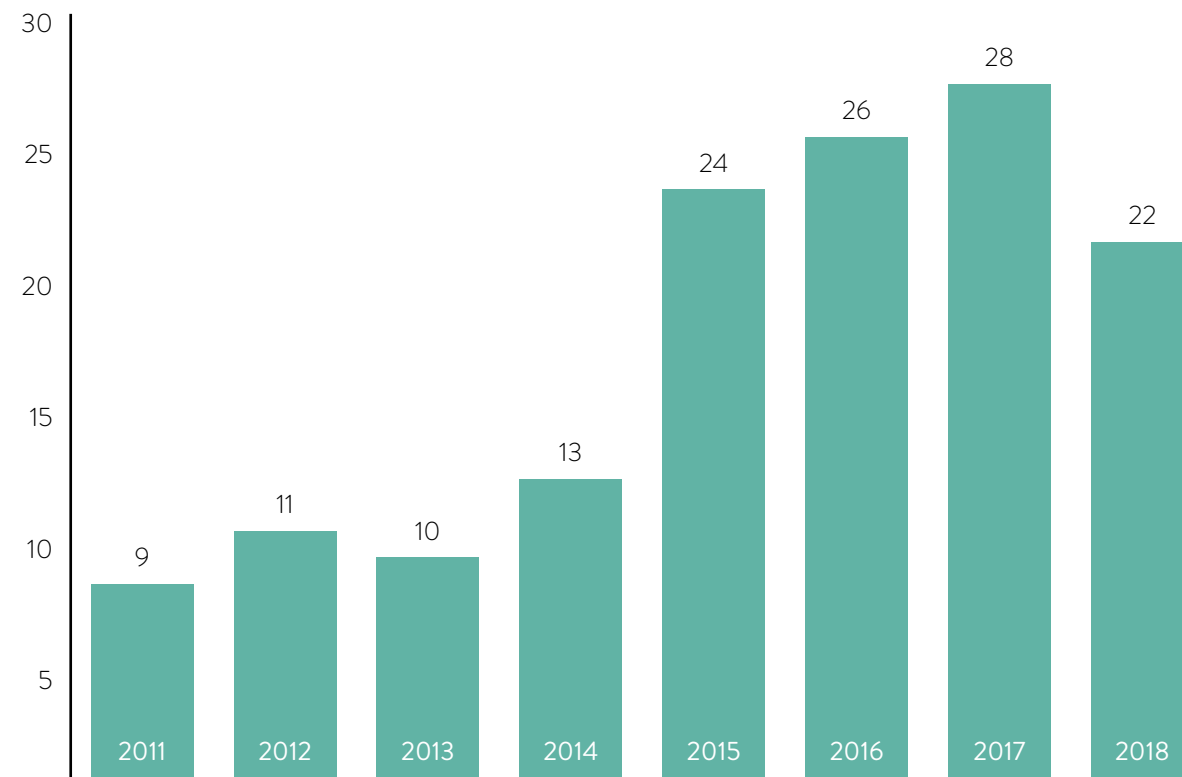
Det er i denne gjennomgangen av data fra NPR vist at nær 3000 pasienter med diagnose dystoni besøkte en poliklinikk eller avtalespesialist i 2018. Årlig konsultasjonsfrekvens var 3,1 for landet som helhet. Det ble også funnet en betydelig variasjon i besøksfrekvens mellom foretakene og i andel pasienter som får behandling med botulinumtoksin.

Tabell 1 Antall pasienter med polikliniske besøk fordelt på dystonidiagnoser for 2018.

Diagnose	Antall pasienter (kvinner)
G24.0 - Legemiddelutløst dystoni	25 (17)
G24.1 - Idiopatisk familiær dystoni	38 (25)
G24.2 - Idiopatisk ikke-familiær dystoni	85 (56)
G24.3 - Torticollis som skyldes spasmer	1045 (730)
G24.4 - Idiopatisk orofacial dystoni	129 (83)
G24.5 - Blefarospasme	717 (469)
G24.8- Annen spesifisert dystoni	613 (430)
G24.9 - Uspesifisert dystoni	813 (554)



Figur 3 Tidstrender i botulinum toxin behandling



Figur 4 Antall dystonipasienter som har fått innsatt eller byttet neurologisk stimuleringsutstyr siste åtte år.

Med utgangspunkt i et folketall for Norge i 2018 på 5 295 619 personer, estimeres en prevalens på 56,5 pr. 100 000 innbyggere, som er noe høyere enn tidligere publiserte prevalenstall (3 - 5). Det er verdt å merke seg at i dette arbeidet har vi inkludert alle former for dystoni, mens det i prevalensstudien til Le og medarbeidere fra Oslo-området (3) kun ble inkludert de vanligste dystoni-tilstandene. Det kan antas at det på bakgrunn av større kunnskap om dystoni, både i den generelle befolkningen og blant helsepersonell, er flere pasienter som i dag kommer til utredning i spesialisthelsetjenesten enn i 2003, da prevalensstudien i Oslo (3) ble gjennomført. Dette støttes av en generell økning i antall pasienter med registrerte dystonidiagnoser i NPR siste 9 år (figur 1). Likevel er det mulig at de reelle prevalenstallene er noe høyere siden dystoni fortsatt er en

relativt ukjent lidelse i den generelle befolkningen, og mange er ukjent med diagnose og tilgjengelig behandling. Verdt å nevne er også at tallene som rapporteres her utelukkende er basert på polikliniske besøk. Noen grupper pasienter, slik som for eksempel mindreårige, vil gjerne innlegges i sykehusavdelinger for utredning og behandling. Dersom de ikke er registrert med et poliklinisk besøk telles de ikke med i statistikken gjengitt her, slik at estimert prevalens derfor blir for lav. Dataene er heller ikke personidentifiserbare, slik at vi ikke kan si noe om hvor stor andel av pasientene som registreres hvert år. Noen pasienter er også registrert med flere diagnosekoder i løpet av et år, eller kan være behandlet ved flere helseforetak. Totalt antall pasienter på nasjonalt nivå tar høyde for dette. Prevalensen kan også være

et overestimert siden en må anta at noen pasienter kan være gitt dystoni som en midlertidig diagnose, mens de på et senere tidspunkt har fått stilt en annen endelig diagnose, eller at det er en viss grad av feilkoding. Dette tar statistikken ikke høyde for, og prevalensen kan således bli for høy.

For alle dystoni-diagnosene er det en klar overvekt (omtrent 2/3) av kvinner i pasientgruppen, i tråd med det som beskrives i litteraturen (6).

Behandling med botulinumtoksin er for 2018 oppgitt hos 66 % av pasientene på landsbasis. Det er klart færre enn i perioden 2010–2015 og tallene har vært stabile siden 2016. En skarp nedgang i statistikken i andel behandlet med botulinumtoksin fra 89 % i 2015 til 69 % i 2016 (figur 3) kan skyldes at det i 2016 ble det gjort endringer i DRG-kodene for behandling med botulinumtoksin. Det foreligger

ikke tall for btx-behandling for G 24.5 «blefarospasme» for årene 2016–2018, noe som etter all sannsynlighet forklarer nedgangen. Ekskluderes pasientene med blefarospasme fra statistikken holder andel pasienter som får botulinumtoksinbehandling seg stabil på rundt 85 %.

Det observeres klare ulikheter i besøksfrekvens rundt omkring i landet. Gjennomsnittlig frekvens for polikliniske besøk i 2018 var på 3,1, som gir en noe lengre periode mellom behandlinger enn de anbefalte 12 ukene, men varierer alt fra 1,7 til 3,8. Det laveste besøkstallet i løpet av et år ble registrert for Finnmarkssykehuset, men pasientgruppen ved foretaket er totalt sett liten og man kan ikke utelukke at disse pasientene har fått behandling ved andre (nærliggende) helseforetak. Slike faktorer fanges ikke opp av den gjengitte statistikken.

Andel som får botulinumtoksinbehandling varierer også mye i de ulike helseforetakene, fra 42 % til 86 % (Sørlandet sykehus vs. Akershus universitetssykehus). Det er nærliggende å tro at forskjellen ikke alene skyldes ulik behandlingspraksis, men at den også i noe grad skyldes ulike kodingsrutiner i avdelingene. I hvilken grad dette påvirker tallene er vanskelig å anslå og må undersøkes videre.

Se neste side for tabell 2

REFERANSER

1. Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser. Veiledende retningslinjer for diagnostisering og behandling ved dystoni. Anbefalinger fra Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser, 2019.
2. Skogseid IM. Dystoni – fra symptomdebut til diagnose. MOVE 2018; 1 (2): 4-7.
3. Le KD, Nilsen B og Dietrichs E. Prevalence of primary focal and segmental dystonia in Oslo. Neurology. 2003; 61(9):1294-6.
4. Epidemiological Study of Dystonia in Europe Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. J Neurol 2000; 247: 787-792.
5. Steeves TD, Day L, Dykeman J et al. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord 2012; 27: 1789-1796.
6. Albanese A, Di Giovanni M, Lalli S. Dystonia: diagnosis and management. Eur J Neurol. 2019 Jan;26(1):5-17.

Tabell 2 Oversikt over behandlede pasienter fordelt på dystonidiagnoser i de ulike helseforetakene.

Helseforetak	Antall pasienter	Årlig konsultasjonsrate	Andel som får btx %	G24.0	G24.1	G24.2	G24.3	G24.4	G24.5	G24.8	G24.9
Finnmarkssykehuset HF	15	1,7	-	-	-	-	-	-	7	-	-
Universitetssykehuset Nord-Norge HF	125	3,1	65	-	-	-	47	29	33	14	5
Nordlandssykehuset HF	91	2,5	55	-	-	16	35	8	18	14	11
Helgelandssykehuset HF	22	2,3	48	-	-	-	5	-	6	-	6
Helse Stavanger HF, Stavanger universitetssykehus	162	3,2	66	6	6	11	61	-	42	28	18
Helse Fonna HF	69	3,0	67	-	-	-	35	-	27	11	-
Helse Bergen HF	436	3,3	67	-	-	-	230	-	124	103	9
Helse Førde HF	61	3,0	72	-	-	-	9	25	13	-	11
Privat Vest HF	13	1,5	53	-	-	-	-	-	-	12	-
St. Olavs Hospital HF	185	3,1	49	5	-	-	60	25	57	20	46
Helse Nord Trøndelag HF	37	3,0	65	-	-	-	17	-	11	-	-
Helse Møre og Romsdal HF	226	2,9	69	-	9	35	11	14	42	44	109
Vestre Viken HF	180	3,4	65	-	-	-	104	-	45	14	25
Lovisenberg diakonale sykehus AS	53	2,3	64	-	-	-	-	-	-	49	-
Akershus universitetssykehus HF	291	2,9	86	-	-	-	46	5	25	113	268
Sykehuset Innlandet HF	220	3,0	67	6	6	5	75	-	61	63	26
Sykehuset Østfold HF	155	3,4	67	-	-	-	81	-	38	22	20
Sørlandet sykehus HF	107	2,6	42	-	5	-	25	-	46	-	29
Sykehuset i Vestfold HF	106	3,8	49	-	-	-	36	-	23	8	51
Sykehuset Telemark HF	125	3,0	84	-	-	-	69	-	-	8	45
Oslo Universitetssykehus HF	352	2,9	50	10	-	-	110	6	87	82	125
Privat Sør-Øst RHF	20	3,2	-	-	-	-	-	-	20	-	-

Btx = botulinumtoksin

GODKJENNING AV MEDIKAMENTER PÅ BLÅ RESEPT

Hypotron (midodrin) er nå blitt tilgjengelig på blå resept. Indikasjon er alvorlig neurogent betinget ortostatisk hypotensjon når korrigerbare faktorer er utelukket og andre behandlingsformer ikke er egnet. Hypotron er et alternativ til Gutron (har ikke markedsføringstillatelse i Norge) som brukes på registreringsfritak hos enkelte pasienter i Norge.

Ortostatisk hypotensjon er vanlig hos eldre ved stillingsendringer, for eksempel ved endring fra liggende til sittende og stående stilling.

Hos personer med Parkinsons sykdom og atypisk parkinsonisme skyldes blodtrykksfallet ofte en svikt i det autonome nervesystemet, og tilstanden kalles da nevrogen ortostatisk hypotensjon. Medikamentell behandling kan være nyttig dersom ikke-medikamentelle tiltak ikke gir tilstrekkelig effekt.

Behandlingen med Hypotron skal være instituert av spesialist i nevrologi eller sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet for å oppfylle kravene til refusjon.

Rivastigmin i kapsel- og miksturform er nå tilgjengelig på blå resept. Indikasjon er symptomatisk behandling av demens av mild til moderat alvorlig grad hos pasienter med idiopatisk Parkinsons sykdom. Rivastigmin i depotplasterform er foreløpig ikke inkludert i forhåndsgodkjent refusjon.

Behandlingen bør startes av lege med erfaring innen diagnostisering og behandling av demens ved Parkinsons sykdom. Diagnosen bør stilles etter gjeldende retningslinjer og behandling skal startes etter vurdering av kognitivt og globalt funksjonsnivå, samt opplysninger fra pasientens hovedomsorgsyter. Klinisk nytte skal dokumenteres jevnlig og journalføres. Ved manglende effekt bør medikamentet seponeres.

VEILEDENDE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTISERING OG BEHANDLING VED DYSTONI

Ved årsskiftet ble det fra Nasjonal kompetanse-tjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB) gitt ut oppdaterte *Veiledende retningslinjer for diagnostisering og behandling ved dystoni*. Disse er gitt ut i samarbeid med nevrologisk avdeling ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet. Retningslinjene er ment for alle som arbeider med pasienter med dystoni og som ønsker å lære mer om dystoni. For beslutningstagere og myndigheter finnes det også en *Handlingsplan for dystoni*. Disse finnes på nettsidene til NKB www.sus.no/nkb.

En rekke personer med høy kompetanse og lang erfaring med diagnostisering og behandling ved dystoni har bidratt til retningslinjene. Overlege Inger Marie Skogseid ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet har hatt det faglige ansvaret for revisjonen,

slik hun også hadde i forrige utgave fra 2012. Retningslinjene har vært gjennom drøfting i referansegruppen til NKB og på høring i de ulike brukerforum ved NKB.

FORMÅLET MED RETNINGSLINJENE ER Å:

- beskrive beste praksis som bygger på forskning og erfarne klinikers vurdering
- gjøre beste praksis tilgjengelig for alle som behandler pasienter med dystoni
- utdanne pasienter, pårørende og helsepersonell i oppdatert beste praksis
- beskrive en praksis som har en tverrfaglig tilnærming i behandling ved dystoni
- være et grunnlag for evaluering av tilbudet til pasienter med dystoni i ulike deler av Norge

RETNINGSLINJENE INNEHOLDER HOVEDPUNKTENE:

- Kliniske karakteristika og klassifikasjon
- Klinikk
- Diagnostikk
- Psykososiale forhold og livskvalitet
- Behandling
- Oppfølging

Et håp er at dokumentet skal føre til bedret behandling for pasienter med dystoni i årene som kommer.

Retningslinjene kan fås i trykt utgave ved å henvende seg til nkb@sus.no, eller de kan lastes ned på www.sus.no/nkb.

E-LÆRINGSKURS I PARKINSONMEDISIN

NASJONAL KOMPETANSETJENESTE FOR BEVEGELSESFORSTYRRELSER HAR I SAMARBEID MED NORGES PARKINSONFORBUND UTARBEIDET ET NETTKURS I PARKINSONMEDISIN FOR HELSEPERSONELL. KURSET ER GODKJENT AV DEN NORSKE LEGEFORENING SOM VALGFRI DEL AV SPESIALISERING I GERIATRI OG NEVROLOGI, SAMT AV NORSK SYKEPLEIERFORBUND SOM DEL AV KLINISK SPESIALISERING I SYKEPLEIE/SPESIALSYKEPLEIE.

Nettkurset Parkinson-medisin gir en introduksjon til Parkinsons sykdom. Kursdeltagerne lærer å vurdere vanlige symptomer og hvordan behandlingen virker. Du som jobber med parkinsonpasienter kan også bruke kursinnholdet som et oppslagsverk i din hverdag som helsefagarbeider.

Kurset kan tas med eller uten kursbevis.

KURSANSVALIGE ER

Michaela D. Gjerstad, nevrolog og overlege ved Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB):
michaela-alexandra.dreetz.gjerstad@sus.no

Ragnhild Støkket, helsefaglig rådgiver i Norges Parkinsonforbund:
ragnhild.stokket@parkinson.no

Kurset finner du på Helsekompetanse.no

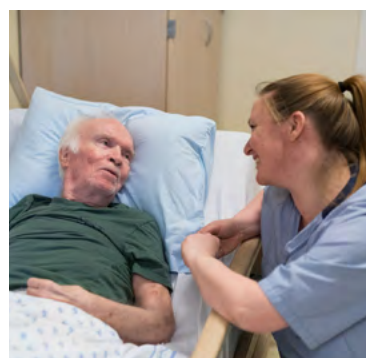


FOTO Olav Heggs, Fotovisjon

AKTIVITETSKALENDER 2019/2020

29. JUNI – 07. JULI
2019 2019

5th. European Academy of Neurology (EAN) Congress

Oslo

http://eanhousing2019.org/?gclid=EA1aIQobChMIqruLnNL3QIVF-h3Ch2WcgrIEAAYASAAEgJBXfD_BwE

1. – 4. SEPTEMBER
2019

Synuclein 2019: Where we are and where we need to go

Porto, Portugal

www.synuclein.org

22. – 26. SEPTEMBER
2019

International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders

Nice, Frankrike

www.mds.movementdisorders.org/congress/congress19/suggestions

7. – 8. OKTOBER
2019

3rd World Congress on Neurology and Therapeutics

Madrid, Spania

neurology.pulsusconference.com

19. – 20. OKTOBER
2019

Ataxia and Related Disorders

Stockholm, Sverige

www.movementdisorders.org/MDS/Education/Upcoming-Courses/2019/Ataxia-and-Related-Disorders.htm

27. – 31. OKTOBER
2019

XXIV World Congress of Neurology (WCN 2019)

Dubai,
De forente arabiske emirater

<https://2019.wcn-neurology.com/>

UKE
47
2019

Hjerneuken

Hele landet

<https://beta.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-nevrologisk-forening/arrangementer/hjerneuken/>

UKE
11
2020

Nevrodagene

Oslo

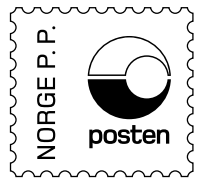
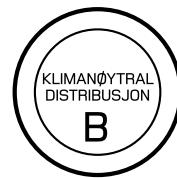
<https://beta.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-nevrologisk-forening/arrangementer/nevrodagene/>

25. APRIL – 01. MAI
2020 2019

72nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology

Toronto, Canada

www.aan.com



Returadresse:

Helse Stavanger HF / NKB
Postboks 8100
4068 Stavanger



NASJONAL KOMPETANSETJENESTE
FOR BEVEGELSESFORSTYRRELSER

move



NEURO-SYSMED:
NORGES FØRSTE FORSKNINGSSENTER FOR KLINISK BEHANDLING



DEBATT:
BRUK AV GENETISK TESTING VED
BEVEGELSESFORSTYRRELSER



GRY HOEM:
FXTAS-PROSJEKT