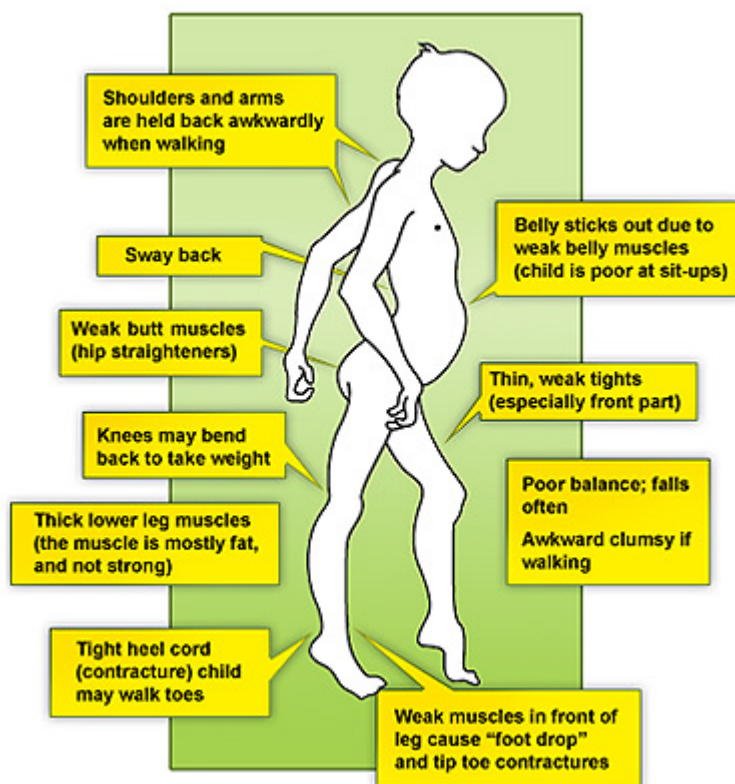


# Masteroppgave i Folkehelsevitenskap

Institutt for samfunnsmedisin

Universitetet i Tromsø

## *Muskelsykdommer i Norge – diagnostisk utredning og oppfølging en selvfølge?*



Av Irene Lund

Hovedveileder: Førsteamanuensis Bjørn Straume

Universitetet i Tromsø, desember 2008

## Forord

Arbeidstittelen i dette prosjektet har vært: **Alvorlige muskelsykdommer, sjeldne diagnoser – hvordan ivaretar norsk helsevesen kvaliteten i helhetlig perspektiv?**

Prosjektet består av to deler; for det første denne kvantitative deskriptive undersøkelsen som presenteres som masteroppgave, dernest en kvalitativ intervjuundersøkelse som vil bli fullført etter at masteroppgaven er ferdigstilt. Ambisjonen er altså å til slutt kunne oppsummere noe om hvordan mennesker med muskelsykdommer rent faktisk blir ivaretatt opp til 2008, og hvordan menneskene det dreier seg om opplever selv å mestre sin situasjon som muskelsyk og funksjonshemmet i vårt samfunn.

I utgangspunktet hadde jeg planlagt å studere journaler tilhørende deltakerne som ga meg sitt samtykke til nettopp det. Det viste seg senere at verken det å ha innhentet informert samtykke fra deltakerne, eller at prosjektet var godkjent både av Regional etisk komite (REK-Nord) og Personvernombud, var nok for å sikre tilgang til pasientjournalarkiv ved andre universitetssykehus i Oslo. I Helse Midt-Norge fikk jeg beskjed om at journalarkivet ble drevet på forretningsmessig basis, og at jeg ville derfor være nødt til å betale for å få utdelt kopier av pasientjournalene.

I samråd med veileder bestemte jeg derfor å nøye meg med de journalene som jeg fikk tilgang til ved UNN.

Når det er sagt er jeg dypt takknemlig for all den støtte jeg har hatt fra alle gode hjelpere her i miljøet i Tromsø og i Foreningen for Muskelsyke (FFM)!

Spesiell takk til hovedveileder Bjørn Straume, Sigurd Lindal som er prosjektleder, Inger Tranung for praktisk hjelp med database og utsending fra UNN, Trine Storjord for hjelp med databehandling, Frances Thyssen for bistand med genetikk-data, Bjørn Moen og Eyrun Thune for hjelp og støtte med informasjonsskriv og utsendelse via FFM.

(Illustrasjonen på første side er hentet fra: [http://www.msmdhelp.com/images/page%20images/body\\_affect.jpg](http://www.msmdhelp.com/images/page%20images/body_affect.jpg))

## Innhold

Forord .....	2
Innhold .....	3
Sammendrag .....	4
Abstract .....	5
Bakgrunn .....	6
Diagnosene <sup>(1)</sup> .....	6
Førsteprioritet: Hva er rett diagnose? .....	13
Hva er anbefalt som gullstandard? .....	16
Formål .....	22
Materiale og metode .....	24
Utvalg .....	24
Beregning av prevalens i Norge .....	27
Datainnsamling .....	27
Resultater .....	29
Deltakere i undersøkelsen .....	29
Geografiske forskjeller .....	31
Diagnosene .....	31
De to største gruppene: Muskeldystrofier (G71.0) og myotonier (G71.1) .....	32
Oppfølging .....	34
Sosioøkonomiske forhold .....	38
Diagnostisk utredning ved UNN .....	40
Laboratorieundersøkelser .....	41
Diskusjon .....	46
Utvalgsskjevhet .....	46
Oppfølging etter diagnosen .....	47
Geografiske forskjeller .....	49
Diagnostisk utredning i UNN .....	50
Konklusjon .....	53
... og noen betraktninger til slutt .....	55
Hvem er journalen til for? .....	55
Hva er god oppfølging? .....	56
Utdanning og funksjonshemmede .....	56
Vedlegg 1: Oversikt over arvegang og utredningsmuligheter for aktuelle utvalgte muskelsykdommer .....	58
Vedlegg 2. Informasjonsbrev til voksne .....	61
Vedlegg 3. Samtykkeskjema, voksne .....	62
Vedlegg 4. Variabler registrert .....	63
Referanser .....	64

## Sammendrag

Formålet med undersøkelsen var å undersøke hvordan personer i Norge med primær muskelsykdom er utredet og fulgt opp i forhold til sin muskelsykdom. Primær muskelsykdom er sjeldne, arvelige tilstander og det er utallige undergrupper med forskjellig arvegang.

Det er innhentet samtykke om journalinnsyn fra 208 personer med forskjellige typer nevromuskulære sykdommer. Deltakerne ble dels rekruttert ved at de hadde vært utredet/behandlet ved UNN i perioden 1994 – 2007, og dels ved at de var medlemsregistrert med aktuell diagnose i Foreningen for Muskelsyke (FFM) i 2007. Deltakerne har også bidratt med opplysninger på spørreskjema.

148 av deltakerne i prosjektet tilhørte de to største diagnosegruppene; Muskeldystrofi (G71.0) og Myotone lidelser (G71.1). Disse to gruppene er sammenlignet innbyrdes og i forhold til kjønn, geografisk tilhørighet, alder, utdanning, diagnostiske utredningsmetoder og tilfredshet med oppfølging. Det er påvist signifikante forskjeller i forhold til alder og tilfredshet med oppfølging ( $p < 0.005$ ). Foreldre til muskelsyke barn og ungdom i alderen 12 -17 år er mest fornøyd med oppfølgingen. Voksne muskelsyke i alderen 31-60 år er mest misfornøyd med oppfølgingen. De fleste av deltakerne svarer ”både og” på spørsmålet om tilfredshet med oppfølging.

Det nasjonale kompetansesenteret (NMK) har bidratt til at den diagnostiske utredningen av disse pasientene er blitt bedre i Norge. NMK bør utarbeide nasjonale retningslinjer for diagnostisk utredning og oppfølging av personer med muskelsykdom. Det nasjonale kvalitetsregisteret for nevromuskulære sykdommer må raskt bygges opp. Det er behov for sikre opplysninger om forekomst, behandling og resultater av behandling/oppfølging. På den måten vil ny viten bidra til videre utvikling av tjenestetilbud av høy kvalitet på riktig nivå i helsetjenesten for alle med muskelsykdom i Norge.

## Abstract

The aim of the study was to investigate the diagnostic process and follow up patients with primary myopathy in Norway. This diagnostic group consist of heterogeneous, rare, inheritable diseases with primary muscle involvement. They can have different pattern of inheritance. I studied the methods used to establish the diagnosis of primary myopathy. I also studied the degree of contentment among the participants regarding the system of following up after diagnosis was established.

Members of the Norwegian patients' organisation for people with muscular diseases (Foreningen for Muskelsyke) were invited to participate in the study in 2007. Inclusion criteria were: membership should be linked to one of the diagnosis in the group of Primary Myopathy (G71 group in the International Classification of Diseases, ICD-10). Patients with established diagnosis of primary myopathy, who had consulted University Hospital of Tromsø in the period from 1994 until summer 2007, were also invited to participate. A total of 208 persons responded and gave informed consent. Patients answered questionnaire. Information was also collected from patient's journals.

148 participants belonged to the two largest groups: Muscular Dystrophy and Myotonic Diseases. I compared these groups regarding gender, place of residence (region), age, used diagnostic methods and degree of contentment with the follow-up system. Parents of small children and young people (up to 18 years) were most content with the follow up. Adults (age: 31-60 years) had highest degree of discontentment. The majority of informants answered *both one thing and the other*. The contentment with following up system was statistically significant different in age groups ( $p < 0,005$ ).

The national competence centre for Neuromuscular disorders (NMK) has contributed to a better diagnostic service in Norway. The NMK centre should develop national guidelines for the diagnostic process and system for following up persons with primary myopathies. The national registry for neuromuscular diagnoses should be developed as quickly as possible. Such data about prevalence, diagnostic process, treatment and effects are of great importance in the future planning of good health care service for the patients by effective use (adapted to the individuals needs) of the different levels in the health care system.

## Bakgrunn

Alvorlige muskelsykdommer er sjeldne tilstander, men de kan ramme hele familier og mennesker i alle aldre. Jeg har i dette prosjektet valgt en avgrensning etter det som defineres som primær muskelsykdom ifølge ICD-10 kodeverket, G71 (se diagnoseliste nedenfor) Disse sykdommene er forårsaket av kjente og ukjente genetiske mutasjoner. Dette gir ofte behov for genetisk veiledning og planlegging av eventuell fosterdiagnostikk eller preimplantasjonsteknikk i forbindelse med svangerskap. Etablerte opplegg for diagnostikk og oppfølgingsrutiner bør følges, og alle som er involvert i dette har et håp om at fremtidig forskning kan gi bedre terapeutiske behandlingsmetoder enn det vi har i dag.

## Diagnosene <sup>(1)</sup>

### **G71** Primære muskelsykdommer

*Ekstkl:* medfødt multippel artrogrypose ([Q74.3](#))  
metabolske forstyrrelser ([E70-E90](#))  
myositt ([M60.-](#))

#### **G71.0 Muskeldystrofi**

Muskeldystrofi:

- alvorlig [Duchenne]
- autosomal recessiv, i barneårene, ligner Duchenne eller Becker
- distal
- facioskapulohumeral
- godartet [Becker]
- godartet skapuloperoneal med tidlige kontrakturer [Emery-Dreifuss]
- i skulderbuens muskulatur og store hoftemusklér
- okulofaryngeal
- okulær
- skapuloperoneal

*Ekstkl:* medfødt muskeldystrofi:

- med spesifikke morfologiske abnormiteter i muskelfibre ([G71.2](#))
- INA([G71.2](#))

#### **G71.1 Myotone lidelser**

*Dystrophia myotonica* [Steinerts sykdom]

Medfødt myotoni:

- dominant [Thomsens sykdom]
- recessiv [Beckers sykdom]
- INA

Medfødt paramyotoni

Myotoni:

- kondrodystrofisk
- legemiddelutløst
- symptomatisk

Nevromyotoni[Isaacs sykdom]

Pseudomyotoni

Bruk hvis mulig tilleggskode fra kapittel XX for å angi legemiddel hvis legemiddelutløst.

### **G71.2 Medfødte myopatii**

»Central core«-sykdom

Medfødt muskeldystrofi:

- med spesifikke morfologiske abnormiteter i muskelfibre
- INA

»Minicore«-sykdom

Misforhold mellom fibertyper

»Multicore«-sykdom

Myopati:

- myotubulær (sentronukleær)
- nemalin

### **G71.3 Mitokondriemyopati, ikke klassifisert annet sted**

### **G71.8 Andre spesifiserte primære muskelsykdommer**

### **G71.9 Uspesifisert primær muskelsykdom**

## De vanligste muskelsykdommene

**Duchenne muskeldystrofi** (DMD) er en alvorlig muskelsykdom som rammer gutter (det er påvist Duchenne hos jenter, helt unntaksvis), og debuterer i barnealder. Det er utarbeidet et skandinavisk referanseprogram<sup>(2)</sup> som tar grundig for seg hvordan barn og familier som en mistenker har Duchenne MD, bør diagnostiseres og følges opp. Sykdommen karakteriseres ved debut ved ca 2 års alder ved at gutten ikke går som normalt. Det såkalte Gowers tegn, hvor barnet "klatrer opp over sin egen kropp" for å klare å reise seg opp fra sittende til stående. Tidligere døde gutter med Duchenne MD av respirasjonssvikt eller hjertesvikt ved ca 20 års alder, mens med dagens medisinske fremskritt og fremskritt i forhold til respirasjonsstøtte lever menn med Duchenne MD i dag oftere langt opp i voksen alder. Det er igangsatt europeiske og globale multisenterstudier som følger opp medikamentell behandling (steroider) av barn med denne sykdommen<sup>(3)</sup>. Den genetiske defekten er bundet til X-kromosomet og rammer derfor statistisk 50 % av alle guttebarn som fødes av en frisk mor

med bæreregenskap. Mutasjoner kan også oppstå spontant. Det dreier seg om mutasjoner i dystrofin-genet, som gir defekt dystrofinprotein i muskelcellemembranen. Genetiske rutineanalyser i dag avdekker ca 65 % av alle med Duchenne MD. Muskelbiopsi er derfor også viktig i diagnostikken av denne typen muskeldystrofi. Med immunhistokjemisk fargemetoder kan defektene i dystrofinproteinet avdekkes. Slike funn følges også opp med elektroforetisk separasjon av muskelproteiner (Western Blot), der dystrofinproteinets fravær eller unormale sammensetning (størrelse) vil synliggjøres.

Personer som får Duchenne MD har behov for god oppfølging av kompetente tverrfaglige team i hele barndommen med praktisk tilrettelegging av hjem, barnehage og skole. Tilbud om informasjon og genetisk veiledning er nødvendig slik at kvinnelige familiemedlemmer kan få utredet sin bærerstatus når de er klar for det.

Prevalens oppgis til: Fødselsprevalens for DMD i nord-England er 1:5 618 levende fødte gutter<sup>(4)</sup>. I Norge ble det født 30 000 gutter i 2007<sup>(5)</sup>, det tilsvarer at 5 gutter ble (statistisk sett) født med DMD det året.

**Becker MD** skyldes andre defekter i samme gen som Duchenne MD. Ved denne sykdommen er det på samme måte viktig med muskelbiopsi for å fastslå at det er unormal forekomst av dystrofinproteinet. En slik mistanke bør alltid forsøkes verifisert med western blot og genetisk undersøkelse. Becker MD har mildere symptomer og mer langsom progresjon.

Dystrofinproteinet er da delvis fungerende men med unormal struktur. Genetisk veiledning er viktig tilbud – på samme måte som ved Duchenne MD.<sup>(4)</sup>

Det foregår nå behandlingsforsøk (multisenterstudier) for spesielle mutasjonstyper.

Eksempelvis PTC124 ved nonsense mutasjon<sup>(6)</sup>, og exon 51 skipping<sup>(7)</sup>. Derfor er det både ved Becker og Duchenne MD svært viktig å fastslå den genetisk mutasjonen. Man kan utføre en detaljert undersøkelse av det aktuelle dystrofin-genet for å fastslå mutasjonen.

Prevalens oppgis til 1:18 450 levendefødte gutter<sup>(4)</sup> som tilsvarer 1 – 2 gutter født med BMD i 2007 i Norge.

**Limb Girdle muskeldystrofi (LGMD)** utgjør en stor gruppe av muskeldystrofiene. De har fått navnet etter hvor i kroppen muskelsymptomene rammer tydeligst, nemlig i skulder og hofteregionen (proksimal muskulatur). LGMD klassifiseres i to hovedgrupper: type 1 som er autosomal dominant arvelig, og type 2 som har autosomal recessiv arvegang. Ved dominant arv vil barn arve sykdommen etter foreldre som selv har sykdommen, mens ved recessiv arv er foreldrene friske bærere av mutasjonen som gir sykdom når barna arver mutasjonen fra begge foreldrene. Autosomal arvegang er motsetningen til kjønnsbundet arvegang. Ved alle typer er det også en mulighet for at det kan ha oppstått en ny-mutasjon, så det er alltid viktig å kartlegge familiehistorikk i forhold til diagnostikk av arvelige muskelsykdommer.

De to hovedtypene LGMD har igjen et utall av underklasser som følger alfabetet (LGMD 1A, LGMD 1B osv, og LGMD 2A, LGMD 2B osv, se Vedlegg 1) Denne underklassifiseringen kommer av genotypen og har ofte liten sammenheng med symptomer. I en familie der barna har samme genetiske mutasjon, kan klinikken arte seg svært forskjellig med hensyn til symptomdebut, progresjon og alvorlighetsgrad. I Norge er det svært mange av de som har LGMD type 2I, i andre land i Europa kan det være flere med type 2A for eksempel.

Det er altså den genetiske mutasjonen i DNA-molekylet i cellene som fører til feil i produksjonen av forskjellige membranproteiner i muskelcellene – som i sin tur gir svakere muskelceller som gradvis ødelegges. Muskelbiopsi er oftest viktigste diagnostiske hjelpemiddel for å kartlegge hvilke membranproteiner som er defekte. Det er immunhistokjemiske metoder med spesifikke antistoffer for de enkelte proteiner som er nødvendig for å sirkle inn hva slags type LGMD det kan være snakk om. Deretter er det

nødvendig å fastslå diagnosen endelig med hjelp av DNA-test – forutsatt at det på forhånd er påvist på hvilken del av genet som er kjent.

Personer med LGMD har vanligvis en mer langsomt progredierende muskelsykdom i forhold til de som får Duchenne MD. Debutalder for LGMD varierer mye fra tidlig barneår til voksen alder. Når den rammer tidlig i barneårene kan tilstanden ligne mye på det man ser ved Duchenne MD. For type 2I som er mest vanlig i Skandinavia er gjennomsnittlig debutalder 11,5 år <sup>(8)</sup>. Personer med LGMD kan etter hvert ha behov for rullestol, respiratorstøtte, tilsyn av hjertespesialist, tilrettelegging av bolig og arbeidsplass etc.

Prevalens oppgis til fra 1:14 500 til 1:123 000<sup>(8)</sup>. Det tilsvarer fra mellom 40 -350 i Norge.

**Facioskapulohumoral muskeldystrofi (FSHMD)** regnes som den tredje vanligste (etter Duchenne og Dystrofia myotonika) gruppe arvelige muskelsykdom i Norge og i andre land <sup>(9)</sup>. Sykdommen rammer først og i særlig grad ansiktsmuskulatur, skuldre og overarm. Derav navnet. Symptomdebut er ofte i 10 -20 årene.<sup>(10)</sup> Den genetiske mutasjonen består av en delesjon i repeterende enheter i DNA. Friske personer har mange repeterende enheter, mens de som har sykdommen har færre. Dersom de repeterende enhetene er helt fraværende, oppstår merkelig nok ingen sykdom. Med DNA-analyse kan man fastslå om det er en delesjon i dette området i kromosomet, og størrelsen på delesjonen. Det er korrelasjon mellom delesjonsstørrelse og sykdommens alvorlighetsgrad<sup>(10)</sup> FSHMD har autosomal dominant arvegang, slik at et barn kan arve sykdommen fra en av sine foreldre som selv har sykdommen (mutasjonen). Fra 10 – 30 % av personer med FSHMD har fått sykdommen som resultat av ny-mutasjon <sup>(11)</sup>.

Prevalens regnes som fra 4-10 pr 100 000 innbyggere<sup>(11)</sup>, noe som tilsvarer mellom 200 og 500 i Norge.

**Dystrofia myotonika, klassisk type (DM 1)** er den vanligste muskelsykdom hos voksne i Skandinavia <sup>(12)</sup>. Det er en multisystem-sykdom som karakteriseres i større og mindre grad av både myotoni (forsinket avslapping av muskel etter sammentrekning) og muskeldystrofi (mangelfull oppbygging av muskelceller). I tillegg kan en rekke andre sykdommer komme som resultat av at sykdommen kan ramme også glatt muskel og gi mageproblemer, hjerte, hjerne, syn, respirasjon, hormonelle systemer osv. Den genetiske feil ligger i kromosom 19 og består av økt mengde duplikater (repetisjoner) av en spesiell enhet av tre baser (trinucleotid) i DMPK-genet (CTG). Det er en grov sammenheng mellom økende antall repetisjoner av trinucleotiden og økende alvorlighetsgrad. Sykdommen har autosomal dominant arvegang, og barn tenderer til å få en alvorligere tilstand (flere repetisjoner) enn sin mor eller far, som kanskje er nesten symptomfri (antisipasjon). De alvorligste tilstandene oppstår når barnet arver sykdommen etter mor.

⇒ 5-35 repetisjoner gir ingen sykdom

⇒ 50-100 repetisjoner gir milde symptomer hos voksne (for eksempel grå stær)

⇒ 100 – 1000 repetisjoner gir symptomer hos unge voksne

⇒ >1000 repetisjoner gir medfødte symptomer<sup>(13)</sup>

Det er forbundet med en viss risiko å behandle disse pasientene med narkose og spesielle medikamenter. Opplysninger om dette bør derfor komme tydelig fram i pasientjournal, og personen bør selv ha et skriv med seg om hvilke medikamenter som frarådes ved behandling av lege og tannlege. Genetisk verifisering av sykdommen er viktig, og familier med DM tilbys genetisk veiledning generelt og i forbindelse med planlegging av svangerskap. Det bør gis spesiell oppfølging av mor med DM mens hun er gravid <sup>(12)</sup>.

Prevalens oppgis til å variere mye, men man regner 1:20 000 som rimelig angitt i globalt perspektiv<sup>(14)</sup>. Det tilsvarer ca 250 mennesker i Norge.

**DM 2 eller PROMM** ligner i symptomer på DM 1, men er en mildere form. Den genetiske mutasjonen skyldes også her økt antall repetisjoner, men av en firebase enhet (CCTG) i kromosom 3. Dette er en mer sjelden variant – eventuelt underdiagnostisert - og det er viktig å skille mellom de to typene av Dystrofia myotonika med DNA-test. Det er ikke risiko for medfødt sykdom ved denne varianten. Prevalens var rapportert i Finland til 1:10 000 i 2006<sup>(15)</sup>. Det tilsvarer ca 500 i Norge, noe som langt overstiger det man har diagnostisert.

**Myotonia Congenita** er en tredje gruppe av muskelsykdommer som karakteriseres ved klinisk myotoni. Til forskjell fra DM er det her snakk om klinisk myotoni uten muskeldystrofi. Det er to undergrupper: Thomsen type og Becker type. Becker har autosomal recessiv arvegang, mens Thomsen har dominant arvemønster.

Ved denne sykdommen er det mutasjon i gen for kloridkanalproteinet CLCN1 som er diagnostisk funn. Elektromyografi (EMG) er diagnostisk undersøkelsesmetode for å fastslå myotoni-tilstander.

Prevalenstill oppgis til å være fra 1:10 000 i Nord-Skandinavia (500 i Norge) mens den regnes til 1:100 000 på global basis<sup>(16)</sup>.

**Kongenitte myopatier** eller medfødte muskelsykdommer er en samlegruppe for muskelsykdommer som gir symptomer i spedbarnstadiet. Sykdommene skyldes forskjellige defekte muskelproteiner<sup>(17)</sup>. En muskelbiopsi vil være av stor viktighet for å kunne fastslå en diagnose i denne gruppen. Enkelte av tilstandene er forbundet med karakteristiske ultrastrukturelle funn som kan oppdages ved undersøkelse i elektronmikroskop.

Immunhistokjemiske metoder med merosin-markør er en annen viktig metode. Barn med Kongenitt myopati vil ofte være slappe fra fødselen av og ofte har mor stusset over lite

bevegelse av fosteret i magen. Det er ofte feilstillinger i ledd, og vansker med å spise og puste normalt. Barn med kongenitt myopati kan i noen tilfeller bli psykisk utviklingshemmet, mens i andre tilfelle har de normal intelligens avhengig av hvilken diagnose det er snakk om. Tilstandene er langsomt progredierende – av og til kan noen til og med oppleve bedring. Prevalensen varierer mye fra ca 1: 20 000 til 1:125 000<sup>(18)</sup> – tilsvarende fra 40 – 250 personer med sykdommene i Norge.

**Mitokondrie myopati** er en gruppe sykdommer som ofte karakteriseres av maternell arvegang. Når gendefekten ligger i det mitokondrielle DNA, arves den fra mor til barn. Mitokondriene er cellenes ”kraftverk” og derfor klarer ikke slike mitokondrier å produsere nok energi til muskelarbeidet i hele kroppen. Andre energikrevende celler enn tverrstripet muskelceller kan også rammes og gi symptomer fra mange organer. Det er ofte muskelsmerter ved anstrengelse og økt tretthet som er viktigste kliniske funn. En muskelbiopsi kan undersøkes med enzymhistokjemiske og elektronmikroskopiske metoder som kan gi diagnostiske funn. Enkelte former for mitokondriemyopati kan også verifiseres genetisk eller biokjemisk. Det er viktig å gjøre funksjonsundersøkelse (enzymmåling kombinert med fysisk belastning) i forbindelse med mistanke om mitokondriemyopati.

Prevalens for mitokondriesykdommer generelt regnes for ca 1: 8 500<sup>(19)</sup>. Det tilsvarer 500-600 i Norge.

### **Førsteprioritet: Hva er rett diagnose?**

Primære muskelsykdommer er en samling av svært heterogene undergrupper. Det splittes opp i subgrupper som inndeles etter genetiske mutasjoner av ulike varianter. Indikasjon for å mistenke muskelsykdom kan være symptomer som for eksempel muskelsvakhet, forsinket motorisk utvikling, smerter, myotoni, blodprøve med høye enzymverdier, progredierende tilstand, familiehistorie eller funksjonshemming. Selv om alle arvelige sykdommer i

prinsippet er *medfødt*, er det stor forskjell på når sykdommen debuterer med klare symptomer. Noen muskelsykdommer debuterer i spedbarnsalder, noen når barna skal lære å gå, noen i skole alder og noen i godt voksen alder.

Mistanke om muskelsykdom kan komme når barnet er født, eller foreldre stusser når barn har forsinket motorisk utvikling, økende gangvansker, blir fort sliten, kan ikke løpe, vansker med trappegang eller vansker med å reise seg opp. Det kan være helsesøstre eller barneleger som tar initiativ til utredning av barn med mulig muskelsykdom. De tilstandene der symptomene manifesterer seg i spedbarnsalder eller småbarnsalder kalles *medfødt muskelsykdom*.

Når det gjelder voksne med muskelsykdom kan innfallsporten være en fastleges henvisning til nevrolog eller revmatolog eller indremedisiner – alt etter som hvilke symptomer som melder seg først.

En grundig klinisk undersøkelse er derfor viktig med blodprøver der muskelenzymer inngår i første omgang. Som oftest vil en gjøre en elektrofysiologisk utredning med EMG og nevrografi. Deretter vil det være naturlig å vurdere å foreta en muskelbiopsi eller evt spesifikke genetiske analyser hvis mistanken går en spesiell retning. (se Vedlegg 1)

### Viktige diagnostiske hjelpemidler

Nevromuskulære sykdommer kan være krevende å diagnostisere. Det er derfor avgjørende at det tverrfaglige samarbeidet mellom kliniker/nevrofysiolog, nevropatolog/biokjemiker og genetiker fungerer slik at en konklusiv diagnose kan nåes på bakgrunn av sammenholdte funn fra forskjellige undersøkelser og analyser. Man kan si at diagnostikk av primære muskelsykdommer hviler på tre hovedpilarer:

1. Grundig klinisk undersøkelse (inkludert blodprøver og elektrofysiologiske målinger) -  
*Kan det være snakk om primær muskelsykdom?*

2. Undersøkelse av muskelvev - *Hvilken hovedtype muskelsykdom kan det være snakk om?*
3. Genetisk *verifisering / avkreftelse* eller *ikke-konklusivt* i forhold til en spesifikk diagnose

Ved mistanke om muskeldystrofi er det viktig å avklare om det er snakk om proksimal eller distal muskelsvakhet, symmetri, reflekser og smertepåvirkning, om ansikt, hjerte er affisert, om det også er myotoni for eksempel. Familiehistorie er alltid viktig i forhold til å kartlegge arvelige sykdommer. Av biokjemiske blodprøver er det først og fremst måling av Kreatin kinase (CK) i serum/plasma som kan være en indikasjon på primær muskelsykdom.

CK er et muskelenzym som katalyserer reaksjonen mellom kreatinfosfat og ADP slik at det dannes kreatin og ATP<sup>(20)</sup>. Kreatinfosfat er den viktigste energireserven i skjelettmuskulatur, derfor har CK en viktig rolle i energiomsetningen i muskelcellene. Sterkt øket CK i blod er tegn på lekkasje fra muskelceller som kan skyldes traume eller sykdom.

Ved symptomer fra fødsel av ("floppy baby"), er det særlig viktig å undersøke hjernen med cerebral MR for å kartlegge om det kan være strukturelle endringer i hjernen som kan gi mental retardasjon i tillegg til muskelsymptomer.

Med EMG menes ofte en undersøkelse med både nevrografi og elektromyografi (EMG). Nevrografi er en metode som kan avdekke sykdom i perifere nervesystem. EMG brukes for å skille mellom sykdom som har sitt opphav i selve muskulaturen og sykdom som skriver seg fra nerver som leder elektriske impulser ut fra og inn til ryggmargen. Undersøkelsen foretas ved at en måler de naturlige elektriske impulser som er i muskulaturen ved hjelp av tynne nålelektroder<sup>(21)</sup>. De elektriske impulsene kartlegges og tolkes. Dette er en undersøkelse som er velegnet for å diagnostisere myotone tilstander, og til å skille mellom andre varianter av nevromuskulære sykdommer.

Det kan være vanskelig å få små barn til å samarbeide slik at en får pålitelige resultater.

Muskelbiopsien er sentral i forhold til diagnostikk av primære muskelsykdommer. Det er utviklet et bredt spekter av enzymatiske og immunhistokjemiske fargemetoder som utføres på frysesenitt. Det gjøres i tillegg rutinehistologisk farging av parafininnstøpt materiale, og ultrastrukturell undersøkelse av plastinnstøpt materiale til elektronmikroskopi (EM). I spesielle tilfelle gjøres videre analyse av muskelbiopsien ved hjelp av Western blot (WB), og det kan også utføres molekylær genetiske undersøkelser på muskelvev<sup>(22)</sup>.

Molekylær genetiske (DNA) analyser gjøres vanligvis i fullblodsprøver. Selv om mange mutasjoner som kan gi forskjellige typer muskelsykdom er kartlagt i dag, er ikke det ensbetydende med at det eksisterer gode konklusive tester for alle mutasjonene. I Norge utføres genetiske analyser på dette feltet ved Ullevål Universitetssykehus (UUS) Haukeland i Helse-Bergen og Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN)<sup>(23)</sup>.

Siden det nasjonale nevromuskulære kompetansesenteret (NMK) er ved UNN, har det vært lagt særlig mye ressurser inn i metodeutvikling på feltet her.

### **Hva er anbefalt som gullstandard?**

Med begrepet *gullstandard* mener jeg generelle retningslinjer som gjenspeiler en bestemt verdi, en anerkjent kvalitet, i forhold til behandling av personer med en bestemt medisinsk tilstand eller diagnose.

Da Nevromuskulært kompetansesenter ble etablert i 1994 ble det i en artikkel i Tidsskriftet for den norske lægeforening<sup>(23)</sup> publisert retningslinjer for indikasjoner for muskelbiopsi og hvordan inngrepet bør foretas samt hvilke undersøkelser man kan tilby.

I 2004 ble det utarbeidet et skandinavisk referanseprogram for Duchenne muskeldystrofi (DMD), for Spinal Muskelatrofi (SMA) i 2005 og for Dystrofia myotonika (DM) i 2007.

Dette er konsensusprogram utarbeidet av tverrfaglige grupper, på tvers av landegrensene, med mål om å fastslå en type *gullstandard* eller ”*state of the art*” for utredning og oppfølging av personer med de aktuelle tilstandene. Utgangspunktet er en type kvalifisert anbefaling som er tilpasset de skandinaviske lands helsevesen. Referanseprogrammene gir verdifull informasjon og samling av anbefalinger det er tverrfaglig enighet om. De er utviklet av de fremste fagfolk innen aktuelle fagfelt i Skandinavia, og burde tillegges vekt av de som har faglig ansvar for diagnostikk, behandling og oppfølging av aktuelle pasienter<sup>(24)</sup>.

I Norge er det oftest Barnehabiliteringen i spesialisthelsetjenesten som har oppfølging av barn med sammensatte funksjonshemninger av alle slag. Ved noen av disse institusjonene er kompetansenivået høyt i forhold til primære muskelsykdommer, mens andre steder mangler erfaring. Derfor er det også dannet et fagnettverk der en kan utveksle erfaringer og kunnskap om de skandinaviske referanseprogrammene.

Avdeling for rehabilitering og sjeldne funksjonshemninger i Helsedirektoratet har en definisjon for sjeldne og lite kjente funksjonshemninger som sier: ***En medisinsk tilstand regnes som sjelden når det er mindre enn 100 kjente tilfeller per million innbyggere i landet. I Norge tilsvarende dette færre enn 500 personer. Tilstandene er medfødte, og personene har ofte sammensatte funksjonsvansker med behov for tverrfaglige og tverretatlige tiltak.***

***Enkelte medisinske tilstander med høyere forekomst kan også bli regnet som sjeldne ettersom bare et fåtall blir diagnostisert.***<sup>(25)</sup>

Primære muskelsykdommer kommer inn i denne gruppen, selv om en ikke i dag har full oversikt over prevalens/innsidens i Norge. Når det gjelder kriteriet om sammensatte behov, vil det gjelde for de fleste, men ikke for personer som har de mildeste variantene.

Personer med arvelige muskelsykdommer er i utgangspunktet ikke ”syke pasienter” i vanlig forstand. De har en genetisk mutasjon som i løpet av livet kan gi større eller mindre funksjonsnedsettelse som har innvirkning på hvordan de skal kunne leve livet sammenlignet med andre mennesker. Noen av dem har økt risiko for andre sykdommer sekundært til ”grunnsykdommen”. Det er derfor viktig at hjelpeapparatet og familien til den som har muskelsykdom, kjenner til anbefalte retningslinjer. Det er viktig at flest mulig er godt informert og klar over farene for uheldig helsemessig utvikling. På den måten vil en være oppmerksom på faresignaler, og kan gjøre tiltak for forebygging når det er behov for det.

Kunnskapen om sjeldne tilstander som dette er svært variabel. Mange helsearbeidere har aldri hatt egen erfaring med slike pasienter, og det de har lært om dette på grunnutdanningen er mangelfullt, direkte galt eller ingenting. Det er derfor en klar forutsetning for at de med muskelsykdom skal få kvalifisert oppfølging, at det skjer en oppdatering av kunnskap hos de behandelende ledd i helsevesenet.

Referanseprogrammene revideres ved behov, og nye utvikles i det skandinaviske fagnettverket. Det er viktig at nye behandlingsmetoder fanges opp og prøves ut i kvalitetssikrede kliniske forsøk der også skandinaviske pasienter og fagfolk deltar. Når metodene implementeres som behandlingsmetoder i andre land, bør også det norske fagmiljøet kjenne til forskningsresultater og eventuelt kunne tilby behandling på riktig måte.

En forutsetning for å lykkes med dette, er alltid at det på forhånd er gjort en kvalifisert diagnostisk utredning der den genetiske mutasjonen er påvist.

I mai 2008 ble det nasjonale muskelregisteret åpnet<sup>(24)</sup>, og håpet er at en skal kunne bygge et nasjonalt register som kan gi bedre oversikt over prevalens av de enkelte diagnoser, og på sikt hva slags oppfølging som gis – både medikamentelt og annen behandling – og hvilken effekt som kan måles av behandlingen.

## Hvordan leve med sykdommen?

I dag er det minimalt med terapeutiske muligheter, men det forskes ivrig mange steder i verden med utgangspunkt i de senere års nye viten om sammensetningen av DNA. Mange personer og familier med muskelsykdom håper at den rivende utviklingen innen det molekylærgenetiske feltet skal gi en kurativ behandlingsmulighet som kan hjelpe dem.

## **Informasjon**

Det er mye som kan gjøres for å forebygge uheldig utvikling og symptombehandle når det er nødvendig. Barn med muskelsykdom får som hovedregel tilbud om oppfølging i habiliteringstjenesten i fylket der de bor. Siden dette er sjeldne tilstander, er det ingen garanti at habiliteringstjenesten har kjennskap til hva man skal være spesielt oppmerksom på ved de forskjellige tilstandene. Det er en stor utfordring å kunne nå ut med god informasjon til rett tid både til foreldre, barna selv, andre pårørende, barnehage, skole, hjelpeapparatet i kommunene samt habiliteringstjenesten og spesialisthelsetjenesten for øvrig. For å sørge for at de det gjelder får den hjelp og støtte de ofte har behov for når de har behov for det, er det viktig at det drives en kontinuerlig utvikling av informasjonsmateriell lett tilgjengelig (både i papirutgave og webbasert).

For voksne med muskelsykdom er ikke samme helhetlige tilnærming en selvfølge. Voksne forholder seg til kommunehelsetjenesten som ofte henviser til spesialisthelsetjenesten for nevrologisk undersøkelser eller enkeltproblemer som for eksempel tilsyn av hjerte, respirasjonsfunksjon, kirurgi eller andre behov.

Det ligger god informasjon på internett linket opp til kompetansesentra og brukerorganisasjoners websider. For de sykdommer som det er utarbeidet anbefalte retningslinjer i form av referanseprogram, vil dette være en god informasjonsstøtte for både pasienter, pårørende og helsepersonell.

## **Hjelpemidler**

De fleste personer med muskelsykdom vil før eller senere ha behov for hjelpemidler i sin hverdag. Tildeling av trygderettigheter og hjelpemidler har en sammenheng med diagnose og funksjon. Erfaring mange gjør seg er at det er svært vanskelig å få søknader om trygdeytelser godkjent dersom man ikke har en klar diagnose.

## **Sosioøkonomiske forhold**

Ved kronisk alvorlig sykdom er det vanlig at personer får uføretrygd. Det er i liten grad arbeidsplasser som er tilrettelagt for funksjonshemmede i vårt samfunn. Dette fører til at mange voksne med muskelsykdom har forholdsvis liten inntekt sammenlignet med hva de ville hatt som funksjonsfriske. For at den enkelte skal kunne leve et selvstendig liv og samtidig få den hjelp som han har behov for, er det en nødvendighet å ha et godt trygdesystem. Det kan være behov for dyre hjelpemidler, spesialtilpasset bil, spesialtilpasset hus/leilighet, personlig assistanse, redusert arbeidstid osv. Dette er kostnader som den enkelte familie ikke kan klare uten offentlig støtte.

Mange med muskelsykdom tar utdanning som gjør at de kan være i arbeid som funksjonshemmet. En ny rapport fra Helsedirektoratet<sup>(26)</sup> viser klar sammenheng mellom utdanning og levekår – deriblant mestring. Dersom en opplever selv å mestre sin situasjon, gir det bedre ressurser til å holde seg orientert og ta initiativ i forhold til nødvendig helsehjelp.

## **Livsløpsperspektivet**

Spredningen i alder reflekterer at primær muskelsykdom er noe som handler om mennesker i alle aldre, og det er en sykdom med symptomer man lever med store deler av livet. I tillegg er sykdommene i større og mindre grad progredierende slik at man kan forvente at funksjonshemmingene tiltar med alderen. For de mest alvorlige tilstandene er de også livsforkortende pga alvorlige følgetilstander som respirasjonssvikt eller hjertesvikt.

Tilstandene er arvelige etter forskjellige mønstre. For de som har sykdom med dominant arv,

vil det ofte være en sykdom en av foreldrene også har – av og til med svakere symptomer. For de som har en recessiv (vikende) arv, er kanskje flere i en søskenflokk rammet av sykdommen mens foreldrene er friske bærere. Dette betyr at det er utfordrende å gi en god helhetlig oppfølging i et livsløpsperspektiv. Det bryter med den tradisjonelle inndeling av spesialisthelsetjeneste der det er markante skillelinjer mellom voksen / barn, nevrologi / rehabilitering, diagnostikk / oppfølging, spesialisert ivaretagelse / helhetlig ivaretagelse, akutthjelp / langsiktig oppfølging.

### **Brukermedvirkning**

Å lytte til den enkelte pasient eller families spesielle situasjon, innstilling og behov er en forutsetning for god oppfølging. Begrepet ”*empowerment*” står sentralt i god rehabiliteringstradisjon<sup>(27)</sup>. Det handler om å mobilisere pasienten eller brukerens egne krefter, bekjempe negativ tenkning og avmaktfølelse. Ved å fokusere på muligheter og ha en realistisk innstilling til egen situasjon, kan mye vinnes. En slik arbeidsmåte krever en grunnleggende respekt for personens egne mål og verdier. Det krever en aktiv deltakelse og sterk innflytelse fra bruker i alle spørsmål som omhandler personens situasjon og eget liv.

### **Brukerundersøkelser**

Kunnskapssenteret har utviklet gode systemer for måling av pasientopplevelser i møte med helsetjenesten. Det er gjennomført nasjonale undersøkelser blant voksne pasienter i somatiske poliklinikker<sup>(28)</sup> og blant foreldre til barn som bruker barne- og ungdomspsykiatriske poliklinikker<sup>(29)</sup>. Resultatene her viser at polikliniske pasienter (somatiske poliklinikker) er i stor grad fornøyde med tjenestene de har mottatt. Eldre pasienter er mer tilfredse enn yngre pasienter (undersøkelsen handler om pasienter fra 16 år – 80år og eldre). Undersøkelser knyttet til foresattes vurdering av tilbud til barn viser at foreldre gjennomsnittlig er 71% fornøyd med tilbud ved barne- og ungdomspsykiatriske poliklinikker i Norge.

## Formål

Jeg har arbeidet med diagnostisk praksis ved Nevromuskulært kompetansesenter (NMK) siden opprettelsen av det nasjonale kompetansesenteret i 1994. Det er svært ressurskrevende analyser som kreves for å oppnå rett diagnose. Metodene som brukes ved muskelbiopsi og nervebiopsi er etablert etter hospitering ved Mayo Clinic i 1992 og i 2000.

Senere har det tverrfaglige miljøet i Tromsø stadig etablert flere metoder – ikke minst innen det molekylær-genetiske feltet.

Det har vært en rivende utvikling i hele verden på dette feltet. Både i Europa og i verden for øvrig arbeider forskningsmiljø for å lykkes med kurativ terapi for muskelsykdommer, samtidig som symptomlindrende behandling har økt levealder og livskvalitet for mange med progredierende muskeldystrofier. Det er etter hvert stadig mer fokus på oppfølging og behandling for disse tilstandene.

I Danmark er det gjort undersøkelser som viser at ved revurdering av diagnoser med moderne genteknologi, viser det seg at en del diagnoser er feil. Det er nok ikke en selvfølge at diagnoser revideres i takt med den teknologiske utviklingen <sup>(30)</sup>.

### *Hvordan er forholdene i Norge?*

Dette spørsmålet ønsket jeg å undersøke nærmere gjennom å studere pasientjournaler i Oslo, Bergen, Trondheim og Tromsø. Av praktiske årsaker ble dette endret til at basis er pasientjournaler i Universitetssykehuset Nord-Norges journalldokumenter fra patologisystemet og genetikkssystemet ved UNN.

For å invitere personer med primær muskelsykdommer til å delta i undersøkelsen, har jeg distribuert brev med informasjonsbrev, spørre- og samtykkeskjema via Foreningen for Muskelsyke. På den måten ville jeg nå ut til personer med muskelsykdom bosatt over hele

landet. I tillegg har jeg invitert personer med G71-diagnose som har vært til behandling ved UNN i perioden 1994 til og med 2007.

Jeg har derfor et materiale som baserer seg både på brukernes egne vurderinger og det som er dokumentert gjennom pasientjournaldokumenter.

På bakgrunnen av det kildematerialet jeg har fått tilgang til, stiller jeg derfor spørsmålene:

- Er diagnosene av disse alvorlige sykdommene fastslått på godt nok grunnlag i Norge?
- Er det geografiske, kjønnsmessige eller andre forskjeller som kan stå i motstrid til helsepolitiske målsettinger om likeverdig tilbud over hele landet?
- Har pasientene hatt et kvalitativt bedre diagnostisk utredningstilbud siden det nasjonale nevromuskulære kompetansesenteret (NMK) ble opprettet i 1994?
- Hvordan utnyttes diagnostiske muligheter ved Nevromuskulært kompetansesenter i Tromsø?
- Hvordan er personer med muskelsykdom fornøyd med system for oppfølging etter at diagnosen er gitt?

## Materiale og metode

### Utvalg

For å nå informantene med invitasjon om å delta i prosjektet har jeg sendt ut informasjonsbrev og samtykkeskjema til to utvalg i oktober/november 2007:

- 1) Utvalg hentet fra UNN sitt diagnoseregister (DIPS) i perioden 1994 t.o.m 31.august 2007. Avgrensningen var ICD-10 koder i G 71-gruppen (se s 5). Utvalget ble sjekket mot folkeregisteret for å utelukke døde. Søk i DIPS, sjekk mot folkeregisteret og utsendelse av konvolutter ble besørget av andre enn meg. Det ble sendt ut 306 invitasjoner.
- 2) Utvalg av medlemmer av Foreningen for Muskelsyke (FFM) med aktuelle diagnoser. FFM sitt sekretariat besørget utsendelse av informasjonsbrev og samtykkeskjema pakket i foreningens konvolutter. Det ble sendt ut 385 invitasjoner til medlemmer.

Det ble skrevet artikkel i bladet Muskelnytt og oppfordret til selvrekruttering. To ekstra invitasjoner ble sendt ut etter dette.

Til sammen 5 konvolutter kom i retur pga dødsfall eller feil adresse.

Nøyaktig hvor mange som ble invitert til å delta i undersøkelsen er umulig å fastslå fordi det er mye overlapping mellom de to utvalgene.

Ungdom fra 12 t.o.m.17 år har avgitt eget samtykke i tillegg til foreldrene for å delta i undersøkelsen. I utsendelsen inngikk ferdig frankert returkonvolutt.

Utvalget er primært FFM-medlemmer fra hele landet. Dette er godkjent av ledelsen og sekretariatet ved FFM, og de har også kommet med innspill til undersøkelsen og utforming av informasjonsskriv.

”Study base” i dette prosjektet er i utgangspunktet alle personer med primære muskelsykdommer i Norge (ICD-10-kode G71.0 – G71.9, se diagnoseliste side 5). Ved å

bruke diagnoseregisteret ved UNN fikk jeg en utvalgsgruppe som er rekruttert inn i undersøkelsen ut fra utrednings-/behandlingssted. Utsendelsen gjennom Foreningen for Muskelsyke sitt diagnoserelaterte medlemsarkiv ga et nasjonalt utvalg. Alle medlemmer registrert på aktuelle diagnoser fikk invitasjon til å delta i undersøkelsen. Se for øvrig figur 1 som viser utvalgsmetoden.

Undersøkelsen er en deskriptiv retrospektiv analyse av data fra pasientjournaler ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN). Siden jeg hadde samtykke om innsyn i journalopplysninger fra flere enn de som hadde en pasientjournal ved UNN, og fordi det manglet mye vesentlig dokumentasjon knyttet til undersøkelser av muskelbiopsi og genetiske tester, har jeg også innhentet journaldata ved hjelp av patologisystemet og Medisinsk genetisk avdeling ved UNN. Det er kun samlet inn opplysninger om personer som har gitt samtykke til journalinnsyn.

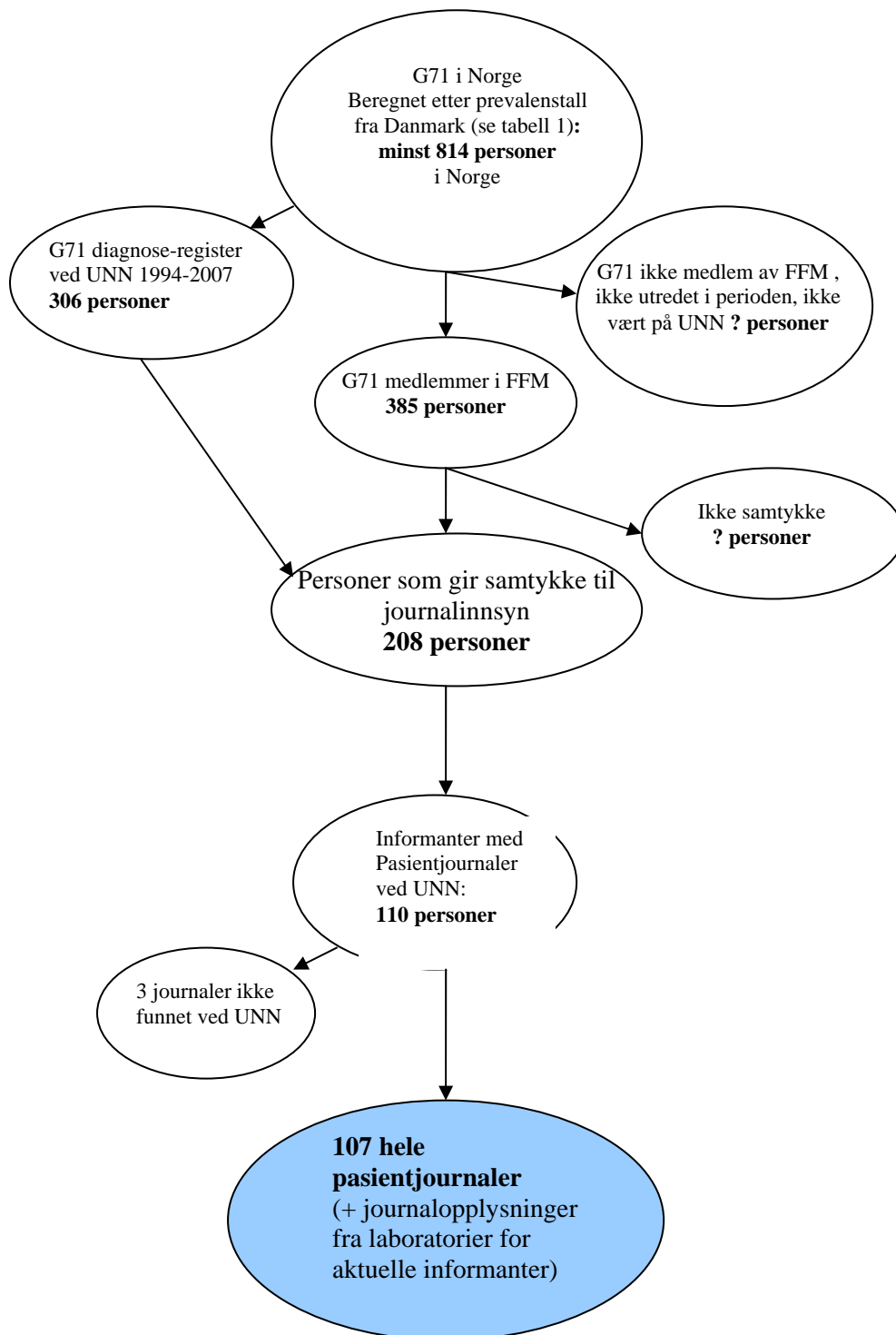
I tillegg er det samlet inn egenrapporterte opplysninger på samtykkeskjemaet som de til sammen 208 informantene har returnert til meg.

### Godkjenning

Prosjektet er godkjent i Regional etisk Komité, region Nord (REK-Nord), 29.august 2007, og anbefalt av Personvernombudet ved UNN den 6.juli 2007.

Endring av prosjektet (til å kun studere journaler ved UNN) er godkjent av REK-Nord 19.februar 2008.

Figur 1 Oversikt over utvalgsmåte i prosjektet.



## Beregning av prevalens i Norge

RehabiliteringsCenteret i Danmark har i sin virksomhetsbeskrivelse for 2005-2007<sup>(31)</sup> gjort en beregning av aktuelle prevalenstall for Danmark. I tabell 1 har jeg beregnet prevalens i Norge ut i fra de danske forholdstallene.

Tabell 1. Beregnede nøkkeltall for noen primære muskelsykdommer i Norge.

Diagnose	Prevalenstall fra Danmark Pr 100 000	Estimert antall i Norge*	FFM-medlemmer pr 05.10.06	Informanter i prosjektet (fordelt i disse gruppene)
<b>Beckers muskeldystrofi (G71.0)</b>	2,1 i mannlig befolkning	50	18 (36%**)	4 (8%**)
<b>Duchennes muskeldystrofi (G71.0)</b>	5,9 i mannlig befolkning	139	51 (37%**)	17 (12%**)
<b>Fascioscapulohumeral muskeldystrofi (G71.0)</b>	4,4	208	24 (12%**)	13 (6%**)
<b>Limb Girdle muskeldystrofi (G71.0)</b>	3,0	142	103 (73%**)	54 (38%**)
<b>Kongenitt muskeldystrofi/myopati (G71.2)</b>	0,8	38		8 (21%**)
<b>Dystrofia myotonica (G71.1)</b>	5,0	237	85 (36%**)	36 (15%**)
<b>Sum de største innen G71-gruppen</b>		<b>814</b>	<b>281 (35%**)</b>	<b>132 (16%**)</b>

\* Befolkningstallene er hentet fra Statistisk sentralbyrå og gjelder for 1.januar 2008: Totalbefolkningen i Norge: 4 737 171, mannlig befolkn: 2 359 690.

\*\*Prosentandel av estimert antall i Norge

Det kommer tydelig fram av tabell 1 at personer med Limb Girdle muskeldystrofi har spesielt høy organisasjonsprosent (73 %) i FFM, hvis prevalenstallene fra Danmark stemmer. Dette har gitt en utvalgsskjevhet slik at denne pasientgruppen er meget godt representert også i min undersøkelse.

## Datainnsamling

Journaldataene er samlet ved gjennomlesning av pasientjournaler (ved UNN) fra deltakere i prosjektet. I tillegg gjorde jeg søk i patologisystemet ved UNN for samtlige deltakere. Jeg har også fått hjelp ved Medisinsk genetisk avdeling for å søke opp hvor mange av deltakerne som

har vært genetisk testet ved UNN. Registreringen av journaldata foregikk i løpet av 1.halvår 2008.

I utgangspunktet var det da 110 informanter som rapporterte å ha journal ved UNN. Av disse ble 107 pasientjournaler funnet i UNNs journalsystem (papirjournaler og/eller elektronisk i DIPS).

Ved å utvide undersøkelsen slik at alle informanter også ble sjekket mot Patologisystemet ved UNN, ble det også registrert opplysninger på informanter som hadde hatt biopsi eller blodprøve analysert ved Patologisk avdeling UNN. Det ble også brukt kliniske opplysninger som fremgikk av dokumenter i Patologisystemet. På denne måten ble det totale antallet informanter med dokumenterte opplysninger økt til 118. Etter søk i Medisinsk genetisk avdelings register ble antallet deltakere med dokumenterte data knyttet til genetisk testing økt fra 76 til 126. 148 deltakere tilhørte de to største diagnosegruppene (muskeldystrofi, G71.0 og myotone lidelser, G71.1) og er valgt ut for nærmere analyse i forhold til egenrapporterte variabler og dokumenterte journal-opplysninger. For 33% (49 deltakere) av dette utvalget var det ingen dokumenterte journalopplysninger ved UNN.

### **Lagring av data**

De innsamlede data er registrert i en Access-database på en PC tilknyttet UNN sitt IT-system. Personvernombudet ved UNN har godkjent prosjektet og angitt retningslinjer for lagring av data på sykehusets datasystem. Det er gjort avtale om langtidslagring av data (i 10 år) med Personvernombudet ved UNN.

### **Analyse**

Beregninger og sammenstilling av data er utført med regneprogrammet Exel. For å se nærmere på forhold knyttet til et underutvalg av deltakere med entydige muskelsykdomsdiagnoser, valgte jeg ut de to største diagnosegruppene i materialet for nærmere analyse.

Analyse av utvalgte data ble gjort i statistikkprogrammet SPSS. Det er gjort signifikanttesting i krysstabeller med kji-kvadrattest.

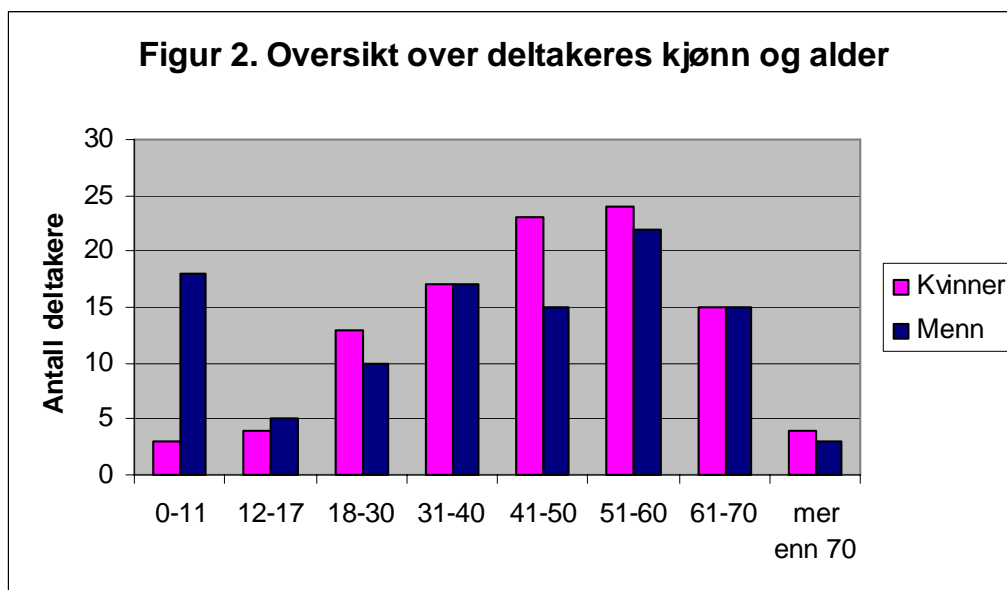
## **Resultater**

Resultatene i denne undersøkelsen bygger både på informasjon som den enkelte deltaker har gitt meg ved å svare på spørreskjema i tilknytning til samtykkeskjemaet, informasjon som jeg har registrert ved gjennomlesing av pasientjournaler ved UNN, informasjon som jeg har fått ved å lese remisser og besvarelser i patologisystemet ved UNN og journalopplysninger jeg har fått fra avdeling for Medisinsk genetikkk ved UNN.

### **Deltakere i undersøkelsen**

Rekruttering av deltakere har foregått på to forskjellige måter (se figur 1, s 25). Den ene henvender seg til et landsomfattende nettverk; medlemmer av Foreningen for Muskelsyke. Den andre henvendelsen gikk til personer som har vært ”innom” UNN i perioden 1994-2007, og dermed var registrert i diagnoseregisteret ved UNN (DIPS). Medlemmer i FFM måtte være registrert på en diagnose tilhørende gruppen primære muskelsykdommer. Avgrensning i UNN-utvalget var at deltakerne skulle ha en G71-diagnose i ICD-10-kodeverket. Deltakerne kommer fra alle helseregionene. Deltakere som både er medlemmer av FFM og har vært til utredning/behandling ved UNN fikk 2 invitasjoner; en sendt ut gjennom FFM og en fra UNN.

Kjønnsfordelingen er ganske jevn – bortsett fra den yngste aldersgruppen (86 % er gutter) og gruppen fra 41-50 (61 % kvinner). Inndelingen av aldersgrupper har sin bakgrunn i at for barna i aldersgruppa 0 – 11 år er det foreldre som gir samtykke på vegne av dem, i aldersgruppa 12 – 17 år har ungdommene delt samtykke sammen med foreldrene, mens de over 18 har gitt samtykke som voksne. Alder er definert som alder i 2007.



Tabell 2. Deltakeres kjønn og alder fordelt på helseregion

Kjønn	Helseregioner				Antall
	Nord	Midt	Sør-Øst	Vest	
Kvinner	29	9	52	13	103
Menn	38	10	44	13	105
<b>Aldersgrupper</b>					
0 – 11 år	4	1	12	4	21
12 – 17 år	3	2	4	0	9
18 – 30 år	7	4	9	3	23
31 – 40 år	12	2	15	5	34
41 – 50 år	12	4	20	2	38
51 – 60 år	14	6	19	7	46
61 – 70 år	11	0	14	5	30
Mer enn 70 år	4	0	3	0	7
<b>Totalt</b>	<b>67 (32 %)</b>	<b>19 (9 %)</b>	<b>96 (46 %)</b>	<b>26 (13 %)</b>	<b>208 deltakere</b>

## Geografiske forskjeller

Representasjonen fra de fire helseregioner tilsvarer ikke den prosentvise fordeling av befolkningen. Helse Nord betjener kun ca 10 % av befolkningen (men er representert med 32% i denne undersøkelsen), Helse Midt har ca 14% av landets befolkning (9% av deltakerne i undersøkelsen) , Helse Sør-Øst ca 56 % av befolkningen (46% i undersøkelsen) og Helse Vest utgjør ca 21 % av landets befolkning<sup>(32)</sup> (13% i undersøkelsen) (Se tabell 2).

## Diagnosene

Det viste seg at relativt mange (nesten 10 %) av deltakerne hørte ikke til G71-gruppen. Tilstandene kan ligne på de som hører til avgrensningen ”*primære muskelsykdommer*”. Gruppen *Uspesifisert myopati (G71.9)* utgjør 12,5 %, og her kan det også være personer med andre diagnoser, siden man ikke har lyktes å komme fram til spesifikk diagnose. I tabell 3 ser man hvilke diagnosegrupper deltakerne selv rapporterer at de tilhører, og min konvertering over i ICD-10-koder. Som det går fram er de største hovedgruppene muskeldystrofiene (G71.0) og myotoniene (G71.1).

Tabell 3. Oversikt over diagnosegruppene

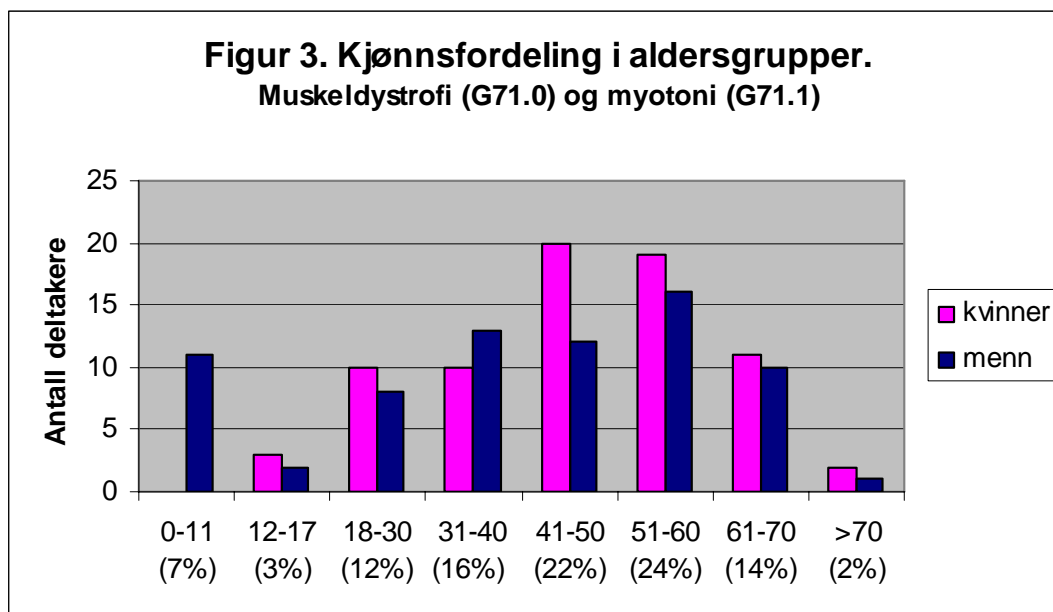
<b>Egenrapporterte diagnoser</b>	<b>G71.0</b>	<b>G71.1</b>	<b>G71.2</b>	<b>G71.3</b>	<b>G71.9</b>	<b>Andre koder</b>	<b>Totalt</b>
Dystrofia Myotonika type 1		30					30
Dystrofia Myotonika type 2		6					6
Kongenitt Myotoni		13					13
Duchenne muskeldystrofi	17						17
Becker MD	4						4
Fasio Scapulo Humoral MD	13						13
Limb Girdl MD	53						53
MD annen type	12						12
Mitokondriemyopati				6			6
Kongenitt myopati			8				8
Uspesifikk myopati					26		26
Andre diagnoser						15	15
Spinal muskelatrofi						5	5
<b>Totalt</b>	<b>99</b>	<b>49</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>26</b>	<b>20</b>	<b>208</b>
<b>prosentandel</b>	<b>47,6%</b>	<b>23,6%</b>	<b>3,8%</b>	<b>2,9%</b>	<b>12,5%</b>	<b>9,6%</b>	<b>100%</b>

### **De to største gruppene: Muskeldystrofier (G71.0) og myotonier (G71.1)**

For å gjøre en ny seleksjon som innebærer at kun personer med primær muskelsykdom er med har jeg valgt ut de to største gruppene: De vanligste muskeldystrofiene (G71.0) og myotone lidelser (G71.1) Til sammen utgjør disse to gruppene over 70 % (148 deltakere) av materialet mitt i denne undersøkelsen. Felles for gruppene er svært heterogent mønster innad i gruppene - fra alvorlig funksjonshemning fra barnealder, til symptomer som debuterer for alvor i voksen alder. Noen er gående med mindre plager mens mange har store mangesidige plager og alvorlig funksjonshemning. Innen begge grupper kan enkelte streve med kognitiv svikt,

mens andre har jobb og høy utdannelse. Sykdommenes mangeartede symptombilder gjør at disse gruppene kan stå som noen lunde representative i forhold til hele den aktuelle gruppen.

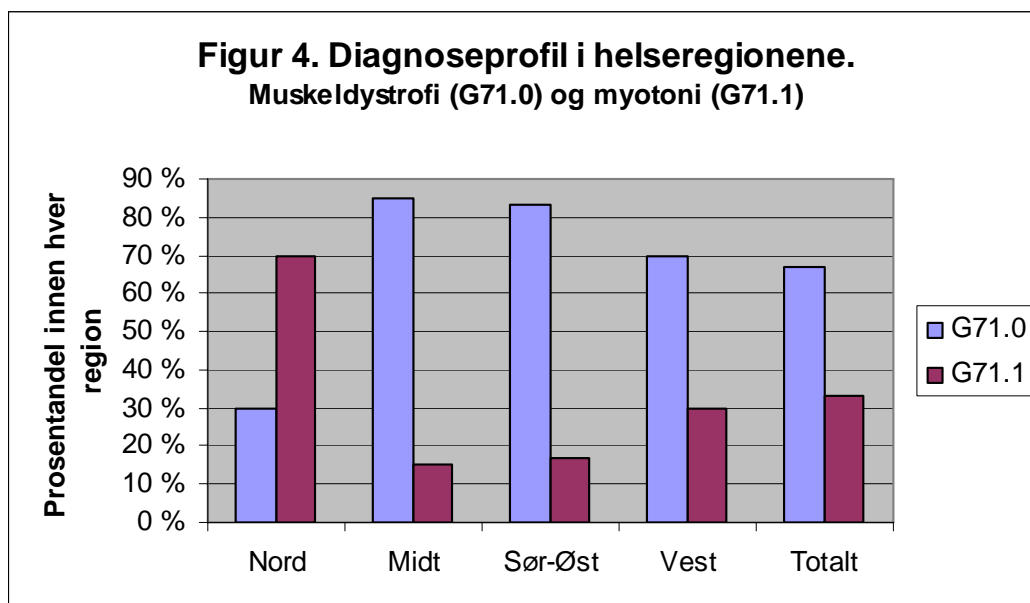
I utvalget (muskeldystrofi og myotone lidelser) er også kjønnsfordelingen jevn: 75 kvinner og 73 menn. Figur 3 viser hvordan representasjonen av kjønnene fordeler seg i aldersgruppene i disse to store diagnosegruppene.



Vi ser at i aldersgruppen 0-11år er det bare gutter, mens det er en klar overvekt kvinner (63 %) i aldersgruppen 41 – 50 år.

Deltakerne i utvalget med de to diagnosegruppene kom fra alle fire helseregionene. Fra Helse Nord kom 40 deltakere (27 %), fra Helse Midt-Norge: 13 deltakere (9 %), Helse Sør-Øst: 75 deltakere (51 %) og Helse Vest: 20 deltakere (14 %)

Diagnoseprofilen i helseregionene i forhold til disse to diagnosegruppene fremgår av figur 4.



Totalt angir profilen i hele utvalget av de to største diagnosegruppene.

Diagnoseprofilen i Helse Nord skiller seg fra resten av landet på den måten at det i utvalget er majoritet med myotone lidelser i Helse Nord, mens majoriteten i de andre regionene er muskeldystrofier. Denne skjevheten kommer nok av at nordnorske deltakere i større grad er rekruttert fra diagnoseregisteret ved UNN enn medlemsregisteret i FFM.

## Oppfølging

Deltakerne ble spurt på samtykkeskjemaet om de var fornøyd med oppfølgingen de får i forhold til sin muskelsykdom. Alternativene var: *Ja, jeg er fornøyd*, *Nei, jeg er misfornøyd* eller *Både og*. De fleste svarte *Både og*.

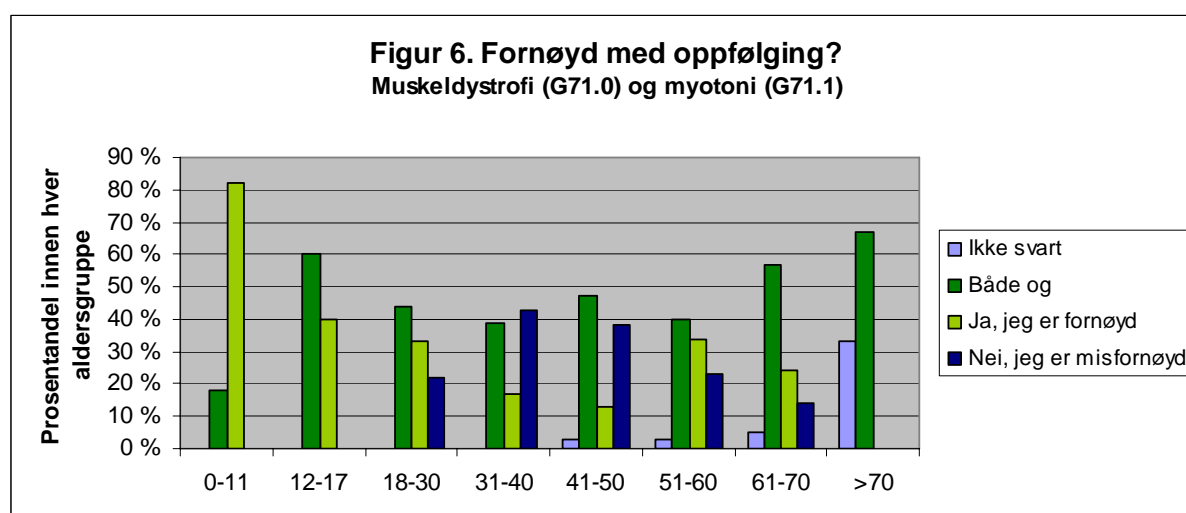
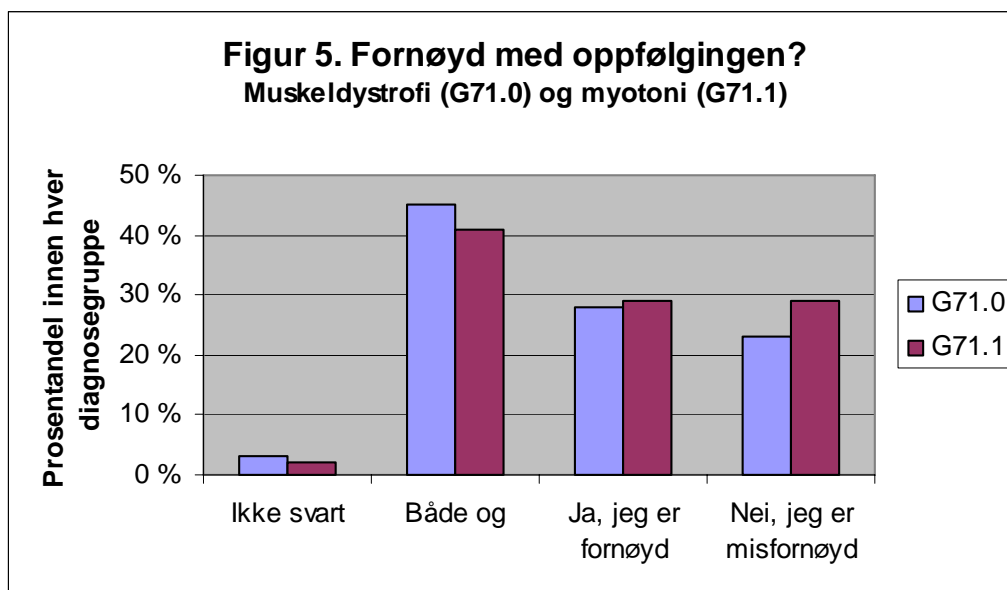
For å danne meg et bilde av hva som gjør at personer er fornøyd eller ikke med oppfølgingen, ga jeg muligheter for frie kommentarer. Av de 148 som tilhører de to store diagnosegruppene, var det 65 som ga frie kommentarer.

**Både og...**29 av kommentarene var fra personer som krysset av på *Både og*. Eksempler på kommentarer:

*- Det er ikke så viktig med oppfølgingen – Dårlig tilbud fra hjemkommune – Er ikke fornøyd med informasjonen om arv... - Føler meg alene og det er hele tiden jeg sjøl som må søke informasjon. - Har ingen spesiell oppfølging, men ser behov for oppfølging. - Må ta initiativ sjølv for å få vite nytt. Fastlege følger dårlig med. - Oppfølging? Må selv ta initiativ. Lite kunnskap om diagnosen hos fagfolk bortsett i fra i 2007! - Veldig bra fastlege! Ellers ingen oppfølging!*

**Fornøyd...**14 kommentarer var fra personer som var fornøyd med oppfølgingen. Eksempler på slike kommentarer: *- Er i "startfase" - Godt fornøyd med kontakt/oppfølging på sykehuset! - Er til "kontroll" hvert annet år (etter eget påtrykk) - Har fått den info jeg har etterspurt. - Ikke stort behov for oppfølging. Trener 2g pr uke. - Jeg blir sjekket 2-3 ganger i året. - Jeg tar selv kontakt med nevrolog privat. - Årlig innkalling for oppfølging på sykehuset. - Har fått den info jeg har etterspurt.*

**Misfornøyd...**20 kommentarer var fra personer som var misfornøyd med oppfølgingen. Eksempler på kommentarer fra de misfornøyde: *- Alt for sjelden + ekstrem svartid på DNA-test! - Det er for mye tilfeldigheter - må ta stort ansvar selv. - For dårlig oppfølging fra nevrolog. - Får ingen oppfølging. Kun ved eget initiativ. - Har ikke vært på noen undersøkelse siden 1990/91. - Ingen oppfølging (ingen vits, i følge sykehuset). - Har ingen oppfølging i forhold til min diagnose. - Ingen oppfølging på mange år. - Mangler fysioterapi, psykologisk hjelp, oppfølging på lokalt nivå, IP. - Ønsker en oppfølging med informasjon ang behandling og utvikling i forhold til forskningen...*



### Fornøydhet i aldersgruppene og geografisk tilhørighet

Overgangen fra barn til voksen innebærer endring i oppfølgingssystem i Norge. For å fange opp hva forskjellige aldersgrupper mener om sin oppfølging, delte jeg deltakerne opp i aldersgrupper.

Med bakgrunn i Figur 6 sin markante sammenheng mellom aldersgrupper og grad av fornøydhet i forhold til oppfølging, har jeg lagd en grovere inndeling i tre aldersgrupper. Det viser seg da at det er signifikante forskjeller mellom disse tre aldersgruppene og hvor stor grad av fornøydhet de opplever med oppfølgingen de får. Forskjellene mellom det en

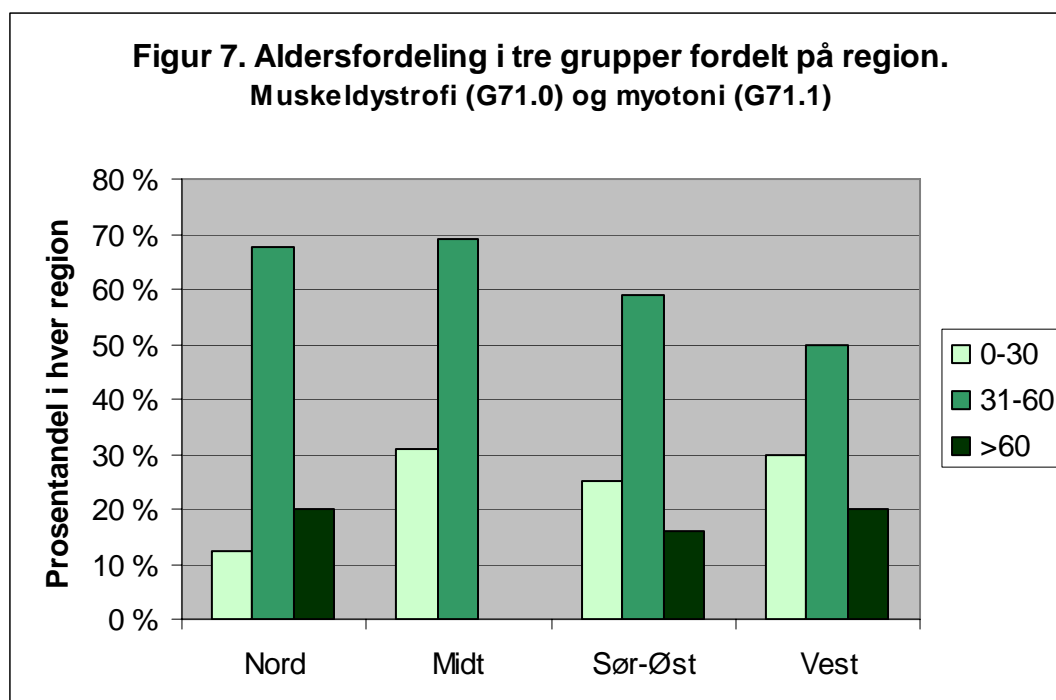
forventer (ut i fra gjennomsnittet) og det en finner, er størst i gruppen 0-30 i positiv retning (P< 0,005).

Tabell 4 viser denne inndelingen i tre aldersgrupper.

Tabell 4. Muskeldystrofi (G71.0) og myotoni (G71.1) i tre aldersgrupper

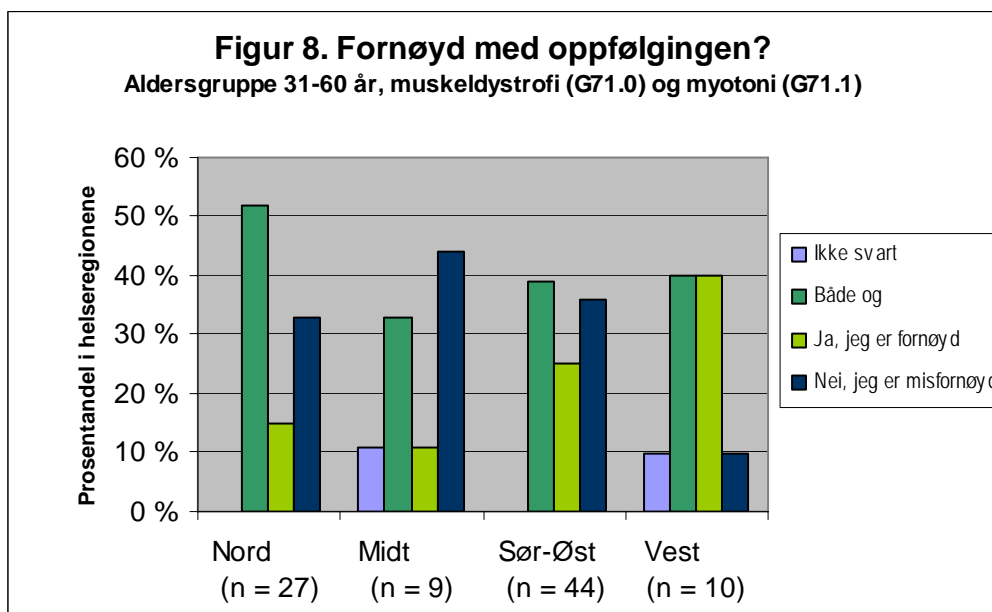
Egenrapportert diagnose	Tre aldersgrupper			Totalt antall
	0-30 år	31-60 år	60 +	
Muskeldystrofi G71.0	25 (74 %)	59 (66 %)	15 (63 %)	<b>99</b>
Myotonisk sykdom G71.1	9 (26 %)	31 (34 %)	9 (37 %)	<b>49</b>
<b>Totalt</b>	<b>34 (100 %)</b>	<b>90 (100 %)</b>	<b>24 (100 %)</b>	<b>148</b>

Når man ser hvordan alder innvirker på fornøydhets, må man også se hvordan alderssammensetningen er i utvalget. Vi ser av figur 7 at gruppen 0-30 år (som er mest tilfreds med oppfølgingen) varierer i helseregionene. Det er 13 % som tilhører denne gruppen blant Helse Nord-deltakerne, 31 % i Helse Midt-Norge, 25 % i Helse Sør-Øst og 30 % i Helse Vest. Av de over 60år er det 20 % i Helse Nord, ingen fra Helse Midt-Norge, 16 % i Helse Sør-Øst og 20 % fra Helse Vest.



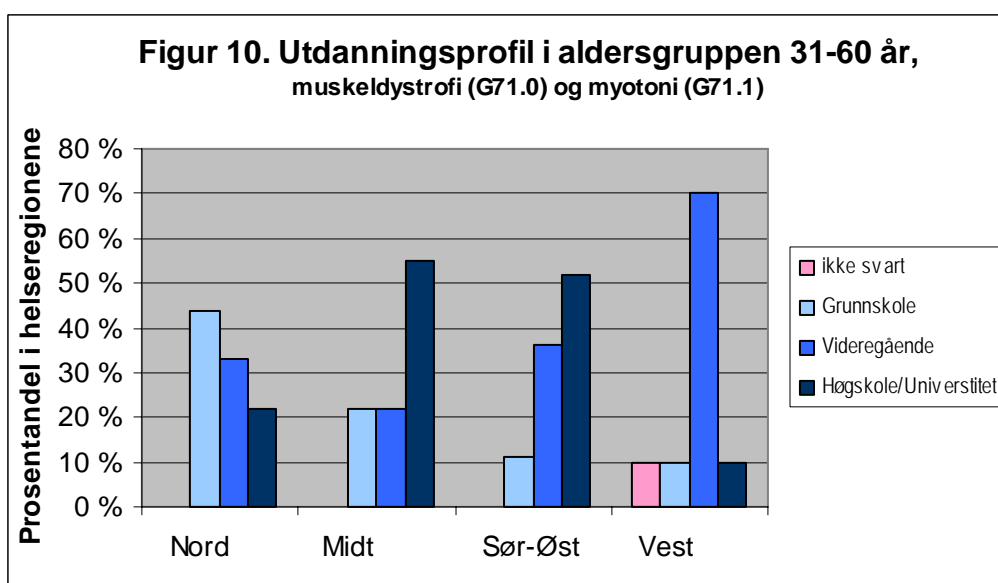
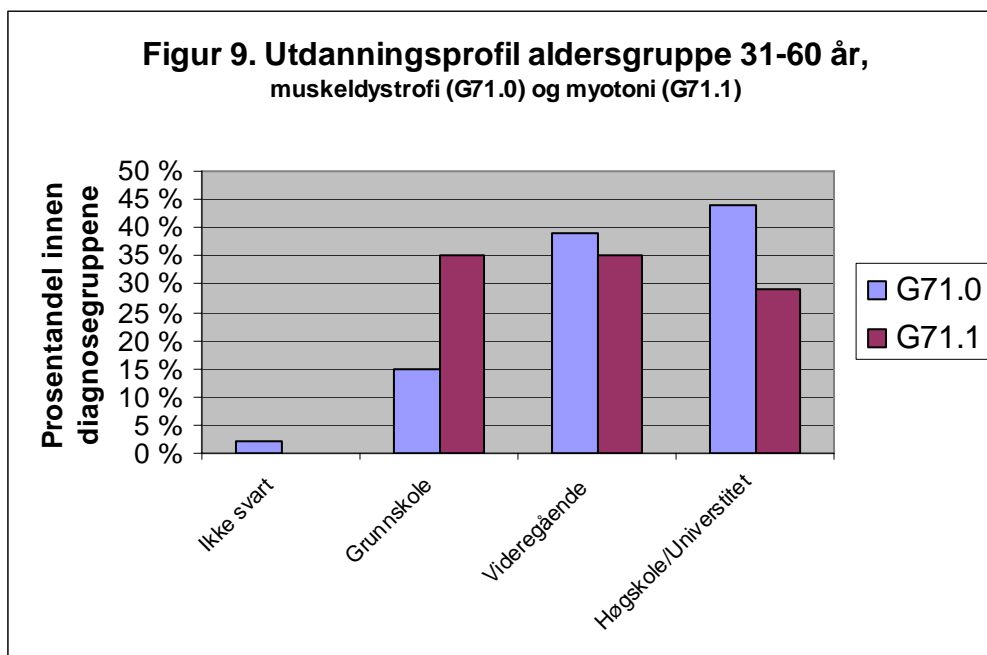
For å studere nærmere forhold knyttet til den aldersgruppen som hadde flest misfornøyde, valgte jeg ut den største aldersgruppen: 31-60år og så på hvordan grad av fornøydhets varierte med geografisk inndeling. Totalt er det 90 deltakere med i denne aldersgruppa. Figur 8 viser sammenhengen mellom geografisk tilhørighet og grad av fornøydhets med oppfølgingen. Antallet deltakere fra hver region er angitt i figuren.

Ved signifikanttesting ble det ikke påvist signifikante forskjeller mellom helseregionene når det gjelder fornøydhets med oppfølgingen.



## Sosioøkonomiske forhold

Deltakerne ble spurt om utdanningsnivå. Utdanning er en viktig indikator i forhold til bedømming av sosioøkonomiske forhold. Utdanning har sammenheng med forutsetninger for mestring og muligheter for yrkesaktivt liv på tross av funksjonshemming.



For å sammenligne utdanningsnivået for deltakere i de to store diagnosegruppene i regionene viser jeg i figur 10, utdanningsprofilen i regionene for aldersgruppen 31-60 år (90 deltakere).

Her er det signifikante forskjeller mellom regionene ( $p < 0,001$ ).

## Diagnostisk utredning ved UNN

Datainnsamlingen i prosjektet baserer seg både på det deltakeren selv rapporterte om diagnose, oppfølging og om de var fornøyd eller ikke - og på registrerte variabler fra de deltakerne som hadde pasientjournaler ved UNN (se vedlegg 4). Det var tilgjengelig dokumenterte kliniske opplysninger hos 62 av de 148 som oppga å ha enten muskeldystrofi eller myotone lidelser. Dette innebar at 32 (32 %) av de med muskeldystrofi (G71.0) hadde journalopplysninger i UNNs arkiv, mens 30 deltakere (61%) av de med myotone tilstander hadde det tilsvarende. Tabell 5 viser en oversikt over kliniske variabler som ble registrert ved gjennomlesning av pasientjournalene - for deltakere tilhørende de to store gruppene. Med *Distal muskelsvakhet* menes svakhet i , armer, hender, legger og føtter (muskler som er perifert fra kroppen), mens *Proksimal muskelsvakhet* er betegnelse for svakhet i rygg, bryst, skuldre, hofter – altså muskler i selve kroppen. *Funksjonsnedsettelse* betyr her at undersøkende lege har kommentert at pasienten sitter i rullestol, ikke kan gå trapper, trenger hjelpemidler for å utføre de daglige gjøremål etc. *Smerter* er registrert der legene har bemerket at pasienten er plaget av smerter. *Manglende reflekser* betyr både svake reflekser og manglende reflekser. *Asymmetri* er betegnelse på situasjon beskrevet der de to sidene av kroppen er affisert i forskjellig grad.

Tabell 5. Oversikt over tilgjengelige dokumenterte kliniske funn

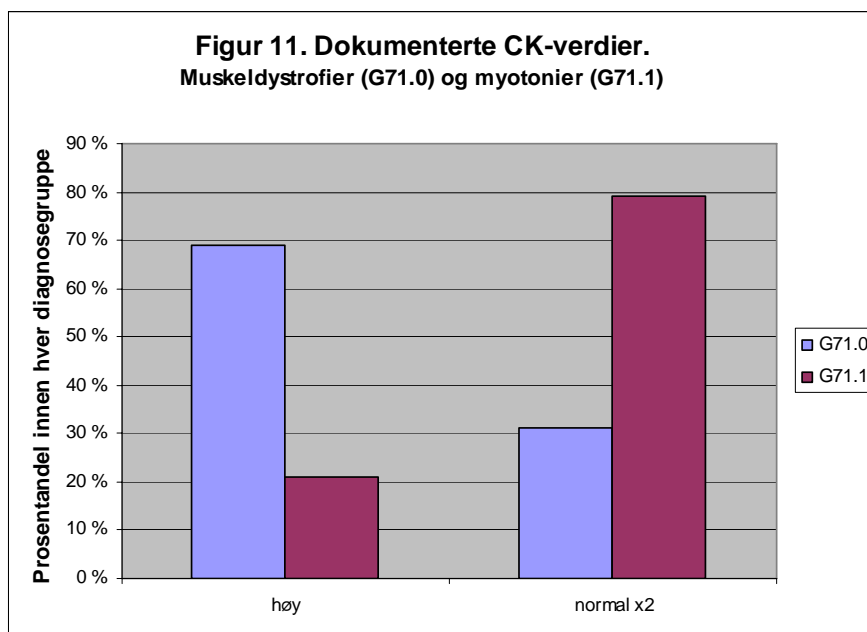
Kliniske funn	Muskeldystrofi G71.0 (n = 32)	Myotoniske sykd. G71.1 (n = 30)
Distal muskelsvakhet	28 %	30 %
Proksimal muskelsvakhet	87 %	13 %
Funksjonsnedsettelse	44 %	10 %
Smerter	28 %	43 %
Manglende reflekser	31 %	27 %
Asymmetri	9 %	3 %

## Laboratorieundersøkelser

Diagnostisk utredning har fra Nevromuskulært kompetansesenter startet i 1994 vært fundamentet i det nasjonale tilbudet. For å se i hvor stor grad dette tilbudet er benyttet av deltakerne, har jeg registrert data om muskelenzym-måling i blodprøver (CK), elektromyografiske undersøkelser (EMG), patologi-undersøkelser (først og fremst muskelbiopsi-analyser) og molekylærgenetiske undersøkelser.

### Kreatinkinase CK

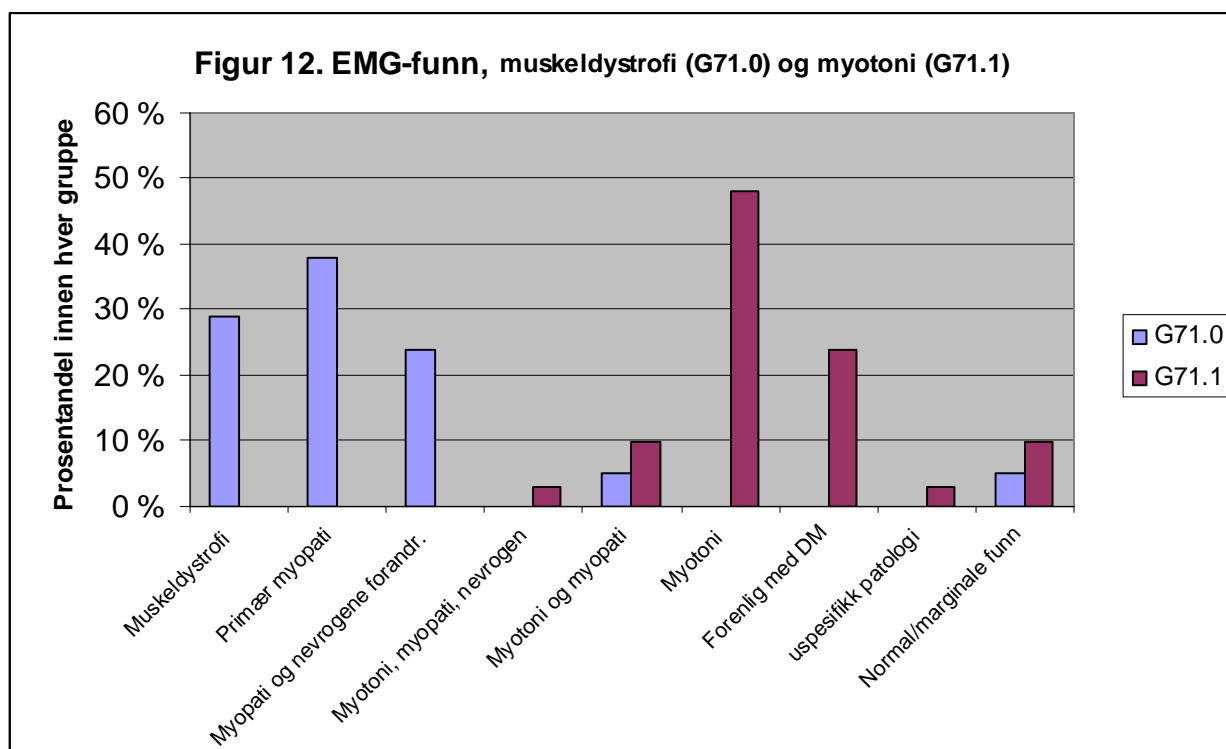
Opplysninger om CK-verdi er hentet først og fremst fra pasientjournalene, men også fra patologiremisser. Jeg fant opplysninger om CK-verdi i 36 % (53 deltakere) av utvalget med de to største diagnosene (personer med muskeldystrofi eller myotoni). Begrepet ”høy CK” ble tildelt der den høyeste dokumenterte måling var over det dobbelte av øverste verdi oppgitt i normalområdet ( $\pm$  2 standardavvik fra gjennomsnittsverdi) – tilpasset kjønn og alder. Det betyr at innen gruppen kalt ”normal eller moderat” er personer som har CK-målinger inntil dobbelt verdi av normalområdet.



Referanseområdet (normalområdet) for CK målt i plasma/serum:  
Kvinner  $\geq$  18 år: 35 - 210 U/L ): **Høy** CK > 420 U/L  
Menn 18 - 49 år: 50 - 400 U/L ): **Høy** CK > 800 U/L  
Menn  $\geq$  50 år: 40 - 280 U/L ): **Høy** CK > 560 U/L

## EMG

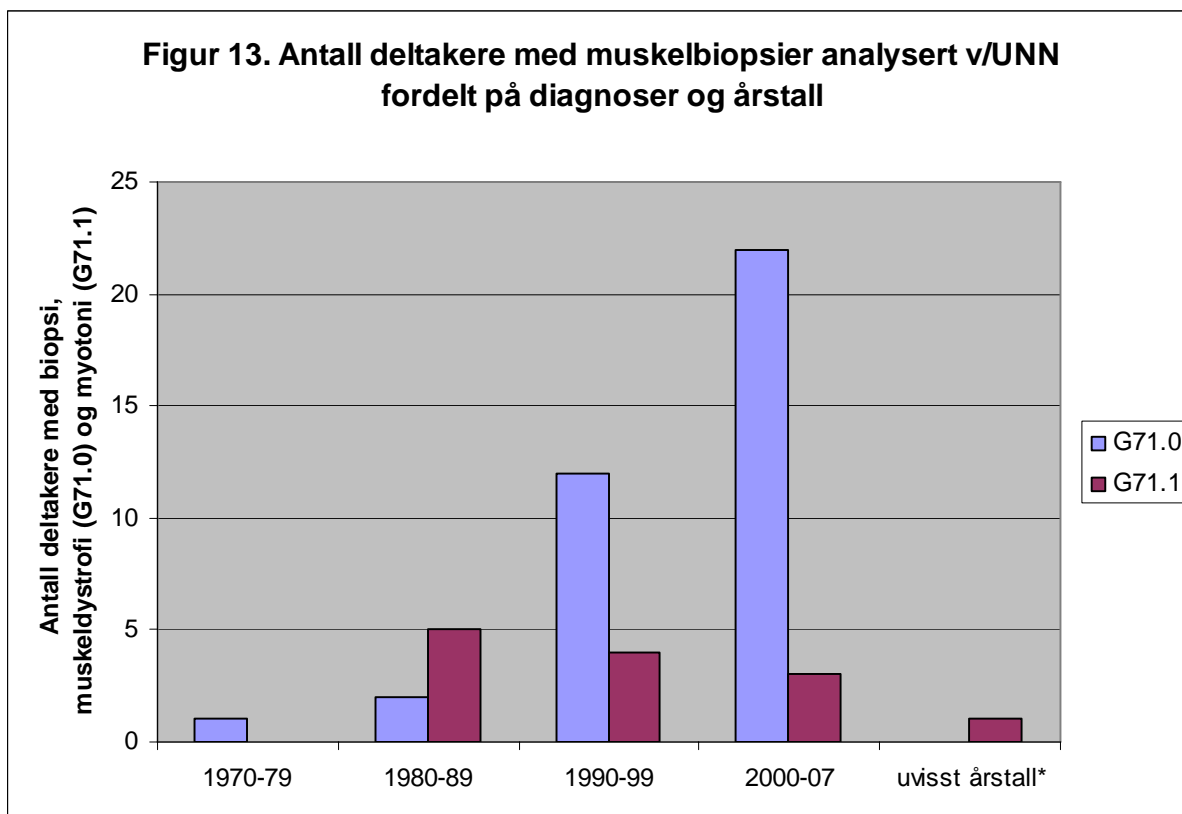
Ved gjennomgang av pasientjournalene ble det registrert konklusjonene av EMG-undersøkelsene. Det var til sammen 22 EMG-svar innen gruppen muskeldystrofier, mens det var 28 i gruppen myotonier. Essensen i svarene er gruppert som det framgår av Figur 12.



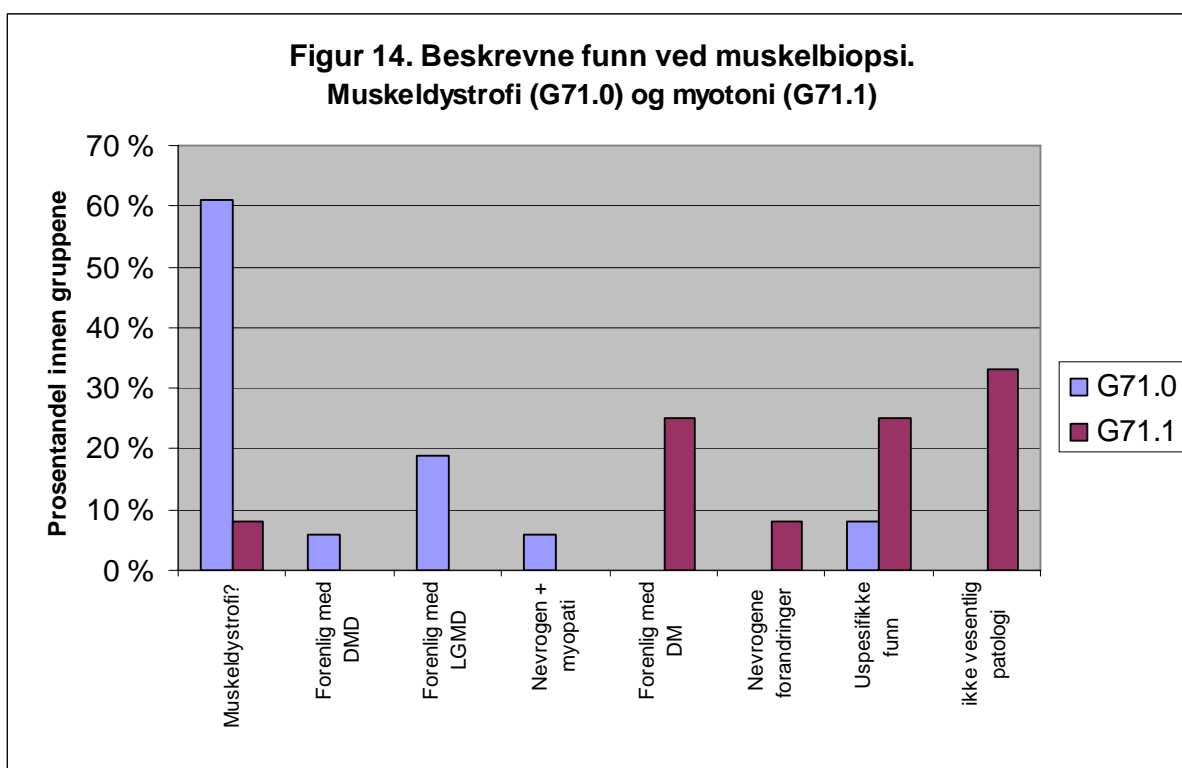
DM står for Dystrofia myotonica

## Muskelbiopsi-analyser

Registrerte muskelbiopsibesvarelser stammer fra analyser gjort i Tromsø. Av de 148 deltakere som tilhører de to største gruppene er det 34 % (50 deltakere) som jeg har dokumentasjon på at det er foretatt muskelbiopsi. 74 % av disse (37 deltakere) hører til gruppen muskeldystrofier (G71.0) og 26 % (13 deltakere) i gruppen myotonier(G71.1). Figur 13 viser angitt tidsperiode for når biopsiene er foretatt, og antall for hver periode. Av disse 50 deltakerne kommer 12 (24 %) fra Helse Nord, 4 (8%) fra Helse Midt-Norge, 26 (52 %) fra Helse Sør-Øst og 8 (16 %) fra Helse Vest.

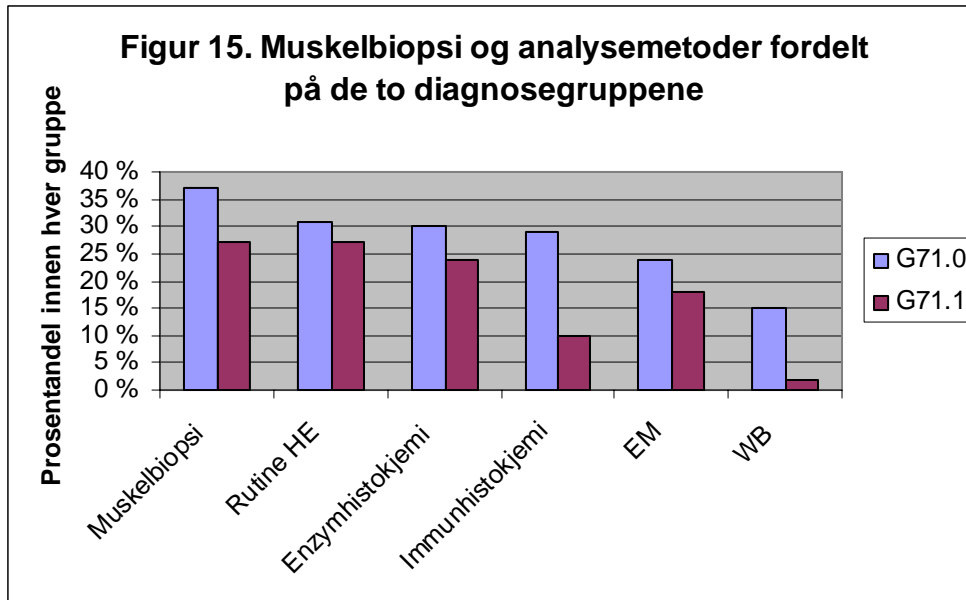


\*i et tilfelle er det bemerket i journal at biopsi er gjort, men den er ikke analysert i Tromsø



DMD står for Duchenne muskeldystrofi  
 LGMD står for Limb Girdle muskeldystrofi  
 DM står for Dystrofia Myotonica

Resultat av muskelbiopsianalysene er på samme måte som EMG-funn, gruppert og sammenholdt med diagnose. I Figur 14 kommer det fram hvilke funn som ble gjort ved undersøkelse av muskelbiopsi.



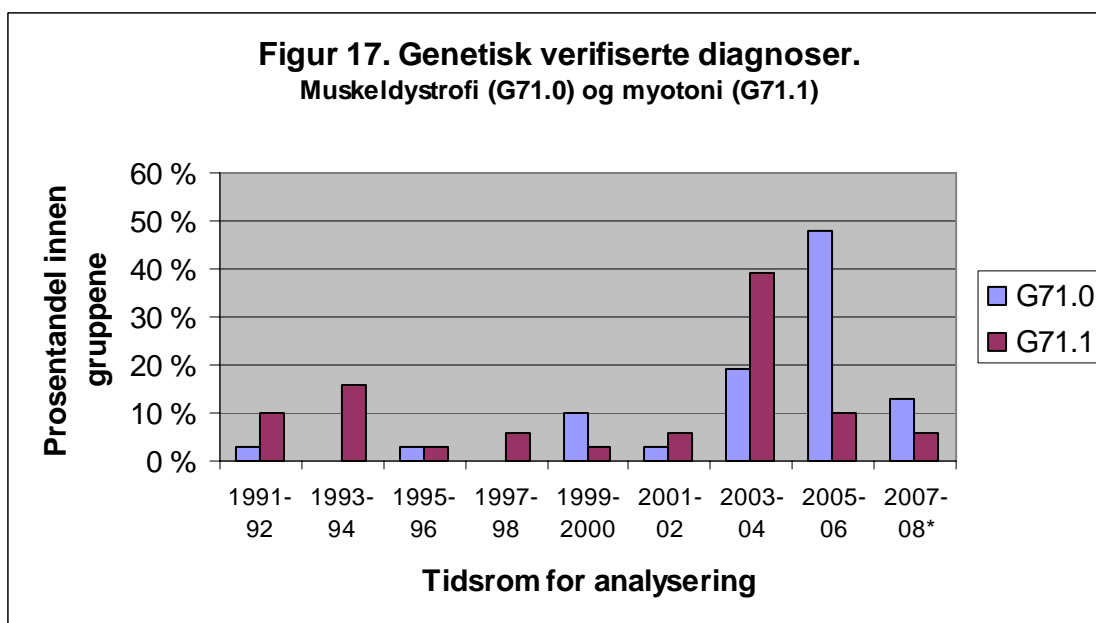
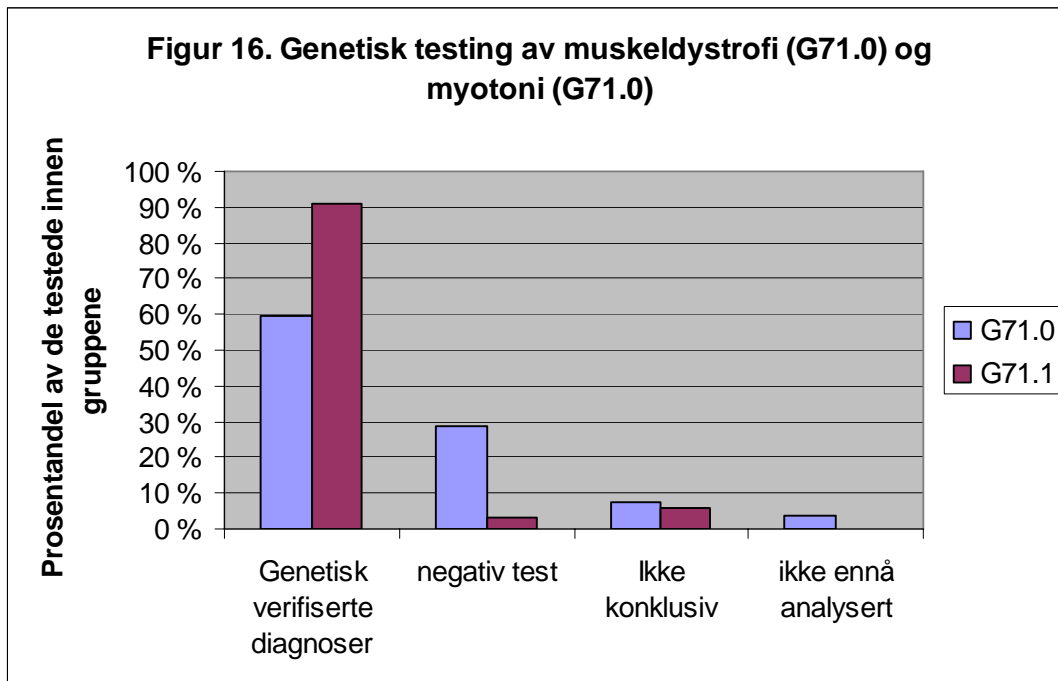
*Muskelbiopsi* angir totalt hvor mange av utvalget som har fått undersøkt vevsprøve i Tromsø.  
 (De andre kolonnene viser hvilke spesialmetoder som er brukt)  
*HE* står for Hematoxilin-Eosin, rutinefargemetode for histologiske preparater  
*EM* står for elektronmikroskopisk undersøkelse (ultrastrukturell undersøkelse)  
*WB* står for Western Blot

## Molekylærgenetiske undersøkelser

Analyserepertoaret innen den molekylærgenetiske diagnostikken har hatt en rivende utvikling siste 8-10 år. Jeg ønsket å se hvor mange av deltakerne som hadde vært genetisk testet, fått verifisert sin diagnose – eventuelt endret diagnose som følge av genetisk testing.

Det viste seg at 86 (58 %) av deltakerne tilhørende de to største gruppene hadde vært genetisk testet ved UNN. Det innebar at 52 (52 %) av de med muskeldystrofi og 34 (69 %) av deltakere med myotoni var testet i Tromsø. Når vi ser på geografisk tilhørighet, viser det seg at 90 % av deltakere (med muskeldystrofi eller myotoni) som hører til Helse Nord er genetisk testet i Tromsø, 62 % av de fra Helse Midt-Norge, 50 % av deltakerne fra Helse Sør-Øst og bare 20 % av de fra Helse Vest.

Figur 16 viser prosentandel av de som er testet som har fått genetisk påvist sin diagnose. Den viser også prosentandel negative tester. Mange av disse er LGMD som har testet negativt for de subtyper som kan verifiseres i Norge. De som kommer i kategorien ”ikke konklusiv” er undertyper som ikke kan påvises 100 % ennå. Negativ test er altså ikke ensbetydende med at personen ikke har sykdommen i disse tilfellene.



\*Opptelling okt-08

Av de 148 deltakerne som tilhører de to største diagnosegruppene er 30 deltakere testet for LGMD type 2I. Det er 16 (53 %) av dem som har fått sykdommen verifisert ved denne testen i perioden fra 2004-2007. Figur 17 viser tidsrom for når diagnosene er blitt genetisk verifisert.

## Diskusjon

### Utvalgsskjevhet

Invitasjonen om å delta i dette forskningsprosjektet har gitt en seleksjonsskjevhet på to måter. For det første er det en overrepresentasjon av personer som har vært pasienter ved UNN. Brukere av NMK (UNN) kommer fra hele landet, men utvalget domineres av regionale pasienter fra Helse Nord. Dette utvalget har en annen diagnoseprofil enn utvalget som er rekruttert gjennom FFMs medlemsregister, og mer i tråd med forventet prevalens der myotone tilstander dominerer.

For det andre er det en overrepresentasjon av medlemmer i FFM organisert etter diagnose. Jeg tenker meg at motivasjonen for å melde seg inn i en pasientforening kan handle om at symptomer og hjelpebehov byr på mange kompliserte utfordringer, og at en føler en trygghet med samorganisering med andre i samme situasjon. Det kan også være et verdistandpunkt å ønske å hjelpe andre, eller et ønske om å kjempe for rettigheter og bedre forhold for funksjonshemmede på generell basis. I Norge er det mye tradisjon knyttet til slikt organisasjonsarbeid. Innvandrergruppen derimot, er lite representert. Deltakerne varierer på den måten at de har mer eller mindre nøyaktig diagnose. I mitt materiale er det en klar overvekt av personer med diagnose Limb Girdle muskeldystrofi (LGMD). Vi ser også av tabell 1 (s 27) at det er meget høy organisasjonsprosent i denne gruppen i forhold til forventet

prevalens i Norge. Det er grunn til å tro at det er generelt en høy motivasjon for å delta i dette forskningsprosjektet i denne gruppen.

Det er sannsynlig at alle disse faktorene medvirker til at LGMD-gruppen utgjør hele 25 % av alle deltakerne i undersøkelsen.

Dominansen av myotone lidelser blant de som bor i Nord-Norge kan skyldes flere faktorer. For det første er det mange med myotone tilstander som ikke opplever så store synlige funksjonshemninger (særlig personer med kongenitte myotonier) og som dermed kanskje i mindre grad identifiserer seg med medlemmer og "kampsakene" i FFM. Dermed er gruppen underrepresentert i medlemsmassen i FFM, mens de som er hjemhørende i Helse Nord er utredet og finnes i diagnosearkivet ved UNN. Det er også mulig at det er en høyere prevalens av myotoni i Nord-Norge, eventuelt at disse pasientene er i større grad utredet her enn ellers i landet.

### **Oppfølging etter diagnosen**

Deltakerne ble bedt om å svare på om de var fornøyd med oppfølgingen de fikk i helsevesenet. Spørsmålet om grad av fornøydhet står ikke som en absolutt størrelse, men er et relativt begrep som betyr noe for den enkelte person i forhold til de forventninger personen har. Det er ikke mulig å måle fornøydhet med ett enkelt spørsmål, men man kan stille spørsmålet og danne seg et inntrykk av hvordan systemet fungerer i forhold til de forventningene som finnes blant brukere av helsetjenesten. Det er et gledelig overraskende funn at ingen av foreldrene til barn med muskelsykdom (i denne undersøkelsen) er *misfornøyd* med oppfølgingen, og at over 80 % er faktisk *fornøyd*. Det er også overraskende at de unge (12-17 år) også er i hovedsak *fornøyd* med oppfølgingen, selv om det er 60 % som svarer *både og*. Først fra aldersgruppen 18 – 30 år begynner svarene med *misfornøyd* å dukke opp. Høyest prosent med misfornøydhet er i aldersgruppa 31 – 40. Dette gir litt annerledes resultater enn det Kunnskapssenteret oppsummerer fra sine pasientopplevelses-studier. Jeg

tolker det som et tegn på at ivaretagelsen av barn og unge med muskelsykdom er rimelig god i Norge i 2007.

Fra sykdomsdebut i barnealder forholder familien med barn med muskelsykdom seg til Barnehabiliteringen, der alle sider av barnets fysiske, psykiske og sosiale situasjon skal telle og kunne utløse ressurser. For de som var barn før Barnehabiliteringssystemet startet (begynnelsen av 90-tallet) var systemet annerledes. Når brukere blir 18 år er det et annet system for oppfølging. Voksen-habiliteringsavdelinger, Avdeling for fysikalsk medisin og rehabilitering, og rehabiliteringsinstitusjoner i privat og offentlig eie gir tilbud til de over 18 år. Personer med muskelsykdom blir noen steder henvist til slike avdelinger i forbindelse med konkrete endringer i funksjonsnivå eller hjelpebehov (for eksempel tilpassing av rullestoler, førerkortvurdering etc). Slike spesialavdelinger har gjerne oppfølgingsansvar knyttet til enkeltutfordringer, men kan også gi oppfølging på regulær basis. De med de mest sammensatte behovene vil da prioriteres til slike rehabiliteringsopphold (komplisert rehabilitering). Ofte vil voksne muskelsyke med spesialbehov være henvist til kommunehelsetjenestens hjelpetilbud. Dette kan oppleves vanskelig når ekspertisen i forhold til forebygging av negativ utvikling ved sjeldne progredierende tilstander finnes på annet nivå i helsetjenesten. Noen voksne med muskelsykdom greier seg bra på egen hånd, men burde kanskje vært inne til for eksempel hjerte-ettersyn med jevne mellomrom. Andre trenger respirasjonsstøtte og kvalifisert veiledning i den forbindelse. Enkelte trenger kostveiledning og treningsopplegg for å makte å opprettholde funksjoner lengst mulig, mens andre sliter med angst og trenger hjelp til å mestre livet sitt på den måten. Det gjenspeiles i kommentarene at mange føler seg alene i forhold til å ha kompetanse på sykdommen sin, og savner et kvalifisert oppfølgingsopplegg. Svært mange gir uttrykk for at de selv må ta initiativ hvis de skal få noe hjelp og støtte og det tilsynet de antakelig har behov for som Pasientrettighetsloven kaller ”nødvendig helsehjelp”<sup>(33)</sup>.

## **Geografiske forskjeller**

Sjeldne sykdommer medfører spredte forekomster av fagpersoner med spesialkompetanse. Vi ser av figur 7 (s 37) at det er forskjeller i hvor fornøyd deltakerne i samme aldersgruppe (31-60 år) er med oppfølgingen i de forskjellige regionene. Forskjellene er ikke signifikante, og det er et lite utvalg, så man kan ikke trekke bastante slutninger.

Med Pasientrettighetslovens bestemmelse om *fritt sykehusvalg*<sup>(33)</sup> ser vi at personer med muskelsykdom reiser dit de ønsker å bli behandlet ut ifra det omdømme som hver institusjon har på dette området. Det ville vært ønskelig om alle regioner hadde et godt og likeverdig oppfølgingstilbud til sine pasienter, og at pasientene fikk helsetjenester ved høyere nivå når de har behov for det.

### Levekår og utdanning

Personer som har muskelsykdom der symptomdebut er før de starter utdanning, vil ofte velge en teoretisk utdanning som de kan ha mulighet for å bruke i sitt yrkesaktive liv på tross av funksjonshemming. For personer med både kognitiv svikt og fysisk funksjonshemming kan dette være vanskelig. Det er signifikante forskjeller i utdanningsnivå mellom regionene, uten at det gjenspeiles tydelig i forhold til tilfredshet med oppfølging.

Av figur 8 (s 38) kommer det fram at utdanningsprofilen for de to store diagnosegruppene er noe forskjellig. Det er 41 % av de med muskeldystrofi som har høyere utdanning, mens det er 27 % av de med myotonier som har tilsvarende utdanning. Denne forskjellen kan innvirke både på resultater i fornøydhet med oppfølging og mestringsevnen i forhold til å leve med en progredierende muskelsykdom.

### Kjønnforskjeller

Det er ingen markante forskjeller mellom kjønnene verken innad i de to diagnosegruppene eller i materialet som helhet – bortsett fra at det er en klar dominans av guttebarn i den yngste

klassen 0 – 11 år. Det er ingen i den yngste gruppen som har diagnosen myotoni, mens muskeldystrofigruppen preges først og fremst av Duchenne MD i de lave alderstrinn. 10 av de 11 barna med muskeldystrofi i aldersgruppen 0-11 år har diagnosen Duchenne MD.

### **Diagnostisk utredning i UNN**

Ved gjennomlesning av pasientjournalene måtte jeg registrere det jeg klarte å finne av opplysninger som kunne si noe om kvalitet av utredning som deltakerne hadde gjennomgått ved sykehuset i Tromsø. I utgangspunktet registrerte jeg uten å sette tidsavgrensing ved opprettelsen av NMK, men jeg har også tatt med tidsangivelse for analyser som er direkte relatert til NMK-virksomheten. Det var på bakgrunn av den kompetansen som allerede var bygd opp ved Regionsykehuset i Tromsø (RiTØ) i 1994 at det nasjonale kompetansesenteret ble lagt her.

### **Dokumenterte kliniske funn**

Dokumenterte kliniske funn var hentet ut fra epikriser og journalnotat etter klinisk nevrologisk undersøkelse ved UNN for både voksne og barn, og i enkelte tilfelle fra dokumenter i patologisystemet. Det kunne være varierende måte disse notatene var gjort på, men jeg tilstrebet at registreringen ble utført på samme måte hele tiden. Det mest i øynefallende av forskjeller mellom de to diagnosegruppene er at det var notater knyttet til smerter hos 43 % av de med myotoni, mens tilsvarende var 28 % for de med muskeldystrofi. Det er også registret stor forskjell mellom de to gruppene når det gjelder funksjonsnedsettelse, der muskeldystrofi-pasientene har 44 % registrert mens hos de med myotoni har 10 % av notatene beskrevet funksjonsnedsettelse (se tabell 5 s 40). Begge disse variablene er viktige i forhold til livsutfoldelse og innebærer mestringsutfordringer på hver sin måte. Det er 87 % av deltakere med muskeldystrofi som er beskrevet med proksimal muskelsvakhhet, mens bare

13 % av de med myotoni har det. Dette er forhold som også bidrar til forskjell i funksjonsnedsettelse mellom de to gruppene. Distal muskelsvakhhet var bemerket omtrent like mye i begge gruppene.

### Kreatin kinase, CK

CK-verdi i blodprøver kan være en sterk indikasjon på muskelsykdom, men ikke nødvendigvis. Som det fremgår av Vedlegg 1 er høy CK-verdi ikke noe entydig diagnostisk signal. Når det gjelder skille mellom de to store diagnosegruppene, muskeldystrofi og myotoni, ser vi av Figur 11 (s 41) at 80 % av deltakere med myotoni (der CK var dokumentert) hadde normal eller moderat forhøyet CK. Mens blant muskeldystrofiene er bildet at ca 70 % har klart forhøyet CK. Dette understreker at måling av CK i blod kan være en viktig brikke for å identifisere mulig muskelsykdom. Det var overraskende for meg at det ikke alltid forelå prøvesvar for denne analysen i pasientjournalene.

### Elektromyografi EMG

EMG viser seg å være et nyttig hjelpemiddel for å skille mellom disse to diagnosegruppene. Myotoni-tilstander fanges opp i all hovedsak ved EMG. Man får også en pekepinn i forhold til om symptomer skyldes hovedsakelig en primær myopati (muskelsykdom) eller om det kan være nevrogene årsaker til muskelsvekkelsen. Det er verdt å merke seg at bildet ikke alltid er så lett å tolke fordi flere funn kan peke i forskjellig retning – eller muskelsykdom kan gi forskjellige sekundære funn i tillegg til det primære.

### Muskelbiopsi

En vevsprøve av affisert muskel gir ofte en viktig pekepinn i forhold til om det kan være snakk om en inflammatorisk, nevrogen eller primær muskelsykdom. Prognoser og behandlingsmuligheter er helt forskjellig etter hvilken av disse hovedgrupper av nevromuskulær sykdom pasienten har. I de siste 15 – 20 år har den teknologiske utviklinga gitt muligheter for stadig mer avanserte diagnostiske analyser på muskelvev. Dette har gjort at muskelbiopsi er særlig viktig diagnostisk verktøy ved mistanke om primære

muskelsykdommer. Den spesielle kompetansen som Tromsø-miljøet bygde opp i løpet av 1990-tallet, dannet basis i etableringen av NMK ved daværende RiTø i 1994. Vi ser av figur 13 (s 43) at det er mange av deltakerne som har fått muskelbiopsi analysert i Tromsø fra 1990 og utover. Det kommer også klart fram at det er først og fremst de med muskeldystrofi som har gjort muskelbiopsi. Dersom klinisk undersøkelse og EMG kan avsløre myotoni, er det ofte ikke indikasjon for å gjøre muskelbiopsi. Diagnosen kan da ofte verifiseres med blodprøve til genetisk analyse.

Figur 14 (s 43) viser de stikkord som er brukt i vurderingen av muskelbiopsiene, og at metoden separerer relativt bra mellom disse to hoveddiagnosegruppene, og det er i hovedsak muskeldystrofi som identifiseres. Dystrofia myotonika kan også ha karakteristiske funn ved muskelbiopsi. Dette kan for eksempel fungere som en verifisering av mulig hypotese etter EMG. Endelig verifisering må også gjøres på genetisk nivå.

### Molekylær genetiske analyser

Muskeldystrofier og myotoniske tilstander tilhører diagnosegrupper der det i dag finnes gode tester som kan verifisere en del diagnoser. Når vi sammenligner deltakere i disse to diagnosegruppene på tvers av helseregionene finner vi at det er store geografiske forskjeller. Over 80 % av deltakerne med myotoni hadde fått genetisk verifisert sin diagnose, mens 60 % av de med muskeldystrofi har fått typebestemt sin sykdom med genetisk test. Det er altså ingen selvfølge for alle i dag å få genetisk verifisert sin muskelsykdom. De molekylær-genetiske metodene utvikles stadig, slik at det er håp om at enda flere vil få en genetisk spesifisert diagnose innen få år – forutsatt at de tilbys ny test. I 2005-2006 etablerte Avdeling for medisinsk genetikk ved UNN en ny metode som ga genetisk verifisering av LGMD 2I for de som hadde den mutasjonen. Det ga en rekke nye spesifikke diagnoser til mennesker med LGMD i Norge. Den genteknologiske utviklingen gjenspeiles i Figur 16 (s. 45), som viser en stor økning i genetisk verifiserte diagnoser hos deltakerne fra 2000 og videre til og med 2006.

## Konklusjon

Jeg har stilt noen spørsmål som jeg ønsket å finne svar på gjennom dette prosjektet, og vil nå besvare så godt jeg kan på basis av de funn jeg har gjort.

- *Er diagnosene av disse alvorlige sykdommene fastslått på godt nok grunnlag i Norge?*

Jeg kan ikke uttale meg bastant på dette spørsmålet på bakgrunn av mitt kildemateriale.

Inntrykket er likevel at når det gjelder barn med muskelsykdom legges det stor vekt på å få en klar diagnose. Duchenne MD er den vanligste av disse sjeldne sykdommene i barnealder. Det er 17 av deltakerne i undersøkelsen som har denne sykdommen. Bare 7 (41 %) av disse har fått genetisk verifisert sin sykdom i Tromsø. Det betyr ikke nødvendigvis at ikke de er genetisk verifisert ved andre laboratorier, men jeg har ikke noen dokumentasjon om laborietester ved andre sykehus. Tilsvarende har kun 36 (58 %) av 62 deltakere med Limb girdle MD eller Muskeldystrofi vært genetisk testet i Tromsø. Av de 26 som ikke var genetisk testet var den yngste 23 år. Deltakerne som ikke var testet, tilhørte alle fire helseregioner. Det betyr at kanskje enda flere kunne ha fått en genetisk avklart diagnose, hvis de ønsket ny utredning. Konklusjonen blir at de som i dag ikke har fått verifisert sin diagnose, bør tilbys utredning der genetisk testing inngår.

- *Er det geografiske, kjønnsmessige eller andre forskjeller som kan stå i motstrid til helsepolitiske målsettinger om likeverdig tilbud over hele landet?*

Det er ikke signifikante forskjeller mellom helseregionene i spørsmålet om deltakerne er fornøyd med oppfølgingen de får. Det er viktig å utvikle gode rehabiliteringstilbud til pasientgruppen i alle helseregioner. Jeg har ikke undersøkt eller vurdert institusjoner som gir slike tilbud i denne undersøkelsen.

Det er signifikante forskjeller mellom hvor fornøyde deltakerne er i forskjellige aldersgrupper. Det viser seg at foreldre til barn med muskelsykdom og ungdom med muskelsykdom er i hovedsak fornøyd med oppfølgingen de får, mens de i aldersgruppen 31 – 60 år er i større grad misfornøyd. De fleste svarer ”*både og*” på spørsmålet om de er fornøyd med oppfølgingen. Det bør forskes mer på hva som skal til for at personer med muskelsykdom i større grad skal bli fornøyd med oppfølgingen de får. Kommentarene som gis handler mye om at de selv må ta initiativ hvis de skal få en oppfølging. Videre er det flere som klager over at de møter lite kompetanse i helsevesenet generelt knyttet til diagnosen deres. Det er en stor utfordring for et nasjonalt kompetansesenter å drive vellykket kompetansespredning i alle nivå av helsevesenet. Det bør etableres nasjonale retningslinjer for oppfølging av personer med primær muskelsykdom.

- *Har pasientene hatt et kvalitativt bedre diagnostisk utredningstilbud siden det nasjonale nevromuskulære kompetansesenteret (NMK) ble opprettet i 1994?*

Det kommer tydelig fram at det har vært en rivende utvikling fra 1990-tallet og til 2008. Det gjelder utvikling i prøveantall i NMK-virksomheten både ved Patologisk anatomisk avdeling og Medisinsk genetisk avdeling. Det er i hovedsak fra 1990 og utover at deltakerne i prosjektet har fått sin muskelbiopsi undersøkt ved UNN, og perioden som de fleste deltakere har fått verifisert sine diagnoser genetisk er fra 2003 og utover. Av dette konkluderer jeg at pasienter med muskelsykdom har fått et bedre utredningstilbud siden NMK ble opprettet.

- *Hvordan utnyttes diagnostiske muligheter ved Nevromuskulært kompetansesenter i Tromsø?*

Av de 148 deltakerne som har fått en diagnose som hører til muskeldystrofiene (G71.0) eller myotone lidelser (G71.1) er det 49 deltakere (33 %) jeg ikke har kunnet registrere noen form for journaldata på. Det gjelder 1 (3 %) fra helse Nord, 5 (38 %) fra Helse Midt-Norge, 32

(43 %) fra Helse Sør-Øst og 11 (55 %) fra Helse Vest. Det betyr at disse 49 pasientene ikke har vært tilbudt (eller tatt i mot) noen tjenester fra sitt kompetansesenter i Tromsø. Igjen kan man på den bakgrunnen ikke slutte at de er dårlig utredet, men man vet ikke i hvilken grad de er kjent med tilbud om utredning, informasjon og oppfølging fra det nasjonale kompetansesenteret for muskelsykdommer. Alle som får en diagnose som tilhører gruppen primær muskelsykdom bør gjøres kjent med at det også finnes et nasjonalt kompetansesenter (NMK) og hva de kan tilby.

## **... og noen betraktninger til slutt**

### **Hvem er journalen til for?**

Jeg har som sagt, kun hatt tilgang til pasientjournaler ved UNN, så det er på basis av det jeg har funnet her jeg bygger kommentarene. Det manglet ofte dokumenterte opplysninger knyttet til vevsprøver og blodprøver i pasientjournalene. Svarene sto ofte delvis referert i epikriser og notater, men det var sjelden kildedokumenter fra Patologisk anatomisk avdeling eller Medisinsk genetisk avdeling i selve pasientjournalen. Derfor var jeg nødt til å søke opp originalsvar i de respektive laboratorieavdelingenes egne arkiver. For disse pasientene er det av stor betydning at diagnostisk utredning dokumenteres skikkelig, at grunnlaget for diagnosen klart kommer fram av pasientens journal, og at eventuelle viktige retningslinjer om varsomhet i forbindelse med anestesi og øyeblikkelig hjelp tydelig fremkommer i den tilgjengelige journal. Svar fra EMG-nevrografi-undersøkelser lå derimot som oftest i journalen – ofte med både med kurver og vurderinger.

Jeg fant sjelden opplysninger om at sykehusavdelingen vurderte nødvendigheten av å opprette individuell plan for pasienten i hjemkommunen. Behov for oppfølging anbefalt fra spesialisthelsetjenesten var som regel ikke kommentert. Unntak var rapporter fra

rehabiliteringsopphold, for de som hadde vært inne til slike opphold. Hvilke anbefalinger vil spesialisten legge vekt på i videre oppfølging? Slike opplysninger manglet ofte i epikrisene.

### **Hva er god oppfølging?**

Det må være viktig at pasienten og pårørende er oppmerksom på hva som kan være (eller bli) komplikasjoner for den som skal leve med en progredierende muskelsykdom. Videre bør det være god kommunikasjon mellom nivåene som skal ivareta behovene for assistanse. Hva er det nasjonale kompetansesenterets ansvar? Hva er spesialisthelsetjenestens ansvar? Hva er pasienten og familiens ansvar? Hva er kommunehelsetjenestens ansvar – og hvordan kan vi alle sørge for at de riktige tjenestene utføres på riktig nivå i helsetjenesten? For at det skal oppleves som at helsetjenestene henger sammen for den det gjelder, må det bli en bedre kommunikasjon og forventningsavklaring mellom pasienten/pårørende og de forskjellige nivåene i helsetjenesten. Kompetansesenteret har etter min mening et ansvar for å utvikle retningslinjer for hvordan dette kan fungere i praksis i samarbeid med habiliterings/rehabiliteringstjenesten og pasientorganisasjonen. Kurs- og rehabiliteringstilbud bør utvikles regionalt i samarbeid med det nasjonale kompetansesenteret slik at tilbud bedre kan tilpasses de lokale forholdene i hele landet.

### **Utdanning og funksjonshemmede**

Det er påvist klar sammenheng mellom utdanningsnivå og mestringsevne. Det gir en ekstra dimensjon i forhold til å tilrettelegge for utdanning av ungdom med funksjonshemning. Framtida og den teknologiske utviklinga vil medføre behandlingsformer som fører til at stadig flere lever med alvorlige funksjonshemninger og ønsker størst mulig grad av selvstendighet. Muligheter for høyere utdanning og et yrkesaktivt liv som funksjonshemmet blir stadig viktigere. Dette er viktige skritt på veien mot en tilværelse preget av uavhengighet og reell brukermedvirkning. På den måten blir det naturlig å ta ansvar for egen helse i et fruktbart

samarbeid med hjelpeapparatet når det er nødvendig. Helsevesenets knappe ressurser må brukes på best mulig måte slik at de som virkelig har store behov får den hjelp og støtte de har trenger – og ikke nødvendigvis den som ”skriker høyest”.

For at samfunnet skal makte de offentlige oppgavene knyttet til det å gi riktig helsehjelp til brukerne, er det helt nødvendig å bygge gode nasjonale kvalitetsregistre slik at myndighetene kjenner behovsromfang og hva slags hjelp som fungerer.

## Vedlegg 1: Oversikt over arvegang og utredningsmuligheter for aktuelle utvalgte muskelsykdommer

Sykdomsgrupper	Debut alder	Arvegang	Genetisk test (genlocus) <i>protein</i> <sup>(34)</sup>	Diagnostisk hjelpemiddel
<b>Muskeldystrofi G71.0</b>				
Duchenne/Becker	2-4 år (Becker 7år – voksen alder)	X-bundet recessiv (gutter får sykdom)	<b>DMD</b> (Xp21.2) dystrofin	<b>Klinisk:</b> svekket proksimal muskulatur. <b>Meget høy CK</b> <b>EMG</b> (hvis mulig) <b>Genetisk test.</b> <b>Muskelbiopsi:</b> immunhistokjemi, WB
LGMD type 1	Barn-voksen	AD	1A: <b>MYOT</b> (5q31) Myotilin 1B: <b>LMNA</b> (1q21.2-q21.3) lamin A/C 1C: <b>CAV3</b> (3p25) caveolin 3 1D og 1E: ? - (6q23) 1F: <b>LGMD1F</b> (7q32) 1G: <b>LGMD1G</b> (4q21)	<b>Klinisk:</b> svekket muskulatur. Proksimalt og distalt. <b>Moderat forhøyd CK</b> <b>EMG</b> <b>Muskelbiopsi:</b> immunhistokjemi, WB <b>Genetisk test?</b>
LGMD type 2	Barn-voksen	AR	2A: <b>CAPN3</b> (15q15.1-q21.1) calpain 3 2B: <b>DYSF</b> (2p12-14) dysferlin 2C: <b>SGCG</b> (13q12) gamma sarcoglycan 2D: <b>SGCA</b> (17q21) alpha sarcoglycan 2E: <b>SGCB</b> (4q12) beta sarcoglycan 2F: <b>SGCD</b> (5q33-q34) delta-sarcoglycan 2G: <b>TCAP</b> (17q12) telethonin 2H: <b>TRIM32</b> (9q33.2) Tripartite motif-containing 32 2I: <b>FKRP</b> (19q13.33) fukutin-related protein 2J: <b>TTN</b> (2q31) titin 2K: <b>POMT1</b> (9q34.1) Protein-O-mannosyltransferase 1 2L: <b>FCMD</b> (9q31-q33) fukutin 2M: ? - (11p13-p12) 2N: <b>POMT2</b> (14q24.3) protein-O-mannosyltransferase 2	<b>Klinisk:</b> Heterogent bilde, men vanligvis svekket proksimal muskulatur. <b>Vanligvis forhøyet CK</b> <b>EMG</b> <b>Muskelbiopsi:</b> immunhistokjemi, WB, immun-EM <b>Genetisk test, noen typer.</b> LGMD type 2I er spesielt utbredt i Skandinavia.
FSHMD	10 år – 20 år	AD	? - (4q35)	<b>Klinisk:</b> svekket ansiktsmuskulatur og skulder overarm først og fremst. Kan opptre usymmetrisk. <b>EMG</b> <b>Genetisk test.</b> <b>Muskelbiopsi:</b> ikke spesifikk test ennå, generell histologi.

Sykdomsgrupper	Debutalder	Arvegang	Genetisk test (genlocus) <i>protein</i> <sup>(34)</sup>	Diagnostisk hjelpemiddel
<b>Myotone lidelser G71.1</b>				
Dystrofia Myotonika (DM1)	Spedbarn-voksen	AD	<i>DMPK</i> (19q13.3) myotonic dystrophy protein kinase	<b>Klinisk:</b> Fra lite symptomer i muskel til klar myotoni og muskelsvekkelse. Multiorgansykdom som kan ramme hjerne og andre organer. <b>EMG</b> <b>Genetisk test.</b> <b>Muskelbiop:</b> generell histologi
PROMM (DM2)	Barn - voksen	AD	<i>ZNF9</i> (3q21) zinc finger protein 9	<b>Klinisk:</b> Mildere symptomer enn DM1, men ligner. <b>EMG</b> <b>Genetisk test.</b>
Kongenitt myotoni (Thomsen type)	Barn - ungdom	AD	<i>CLCN1</i> (7q35) chloride channel 1, skeletal muscle	<b>Klinisk:</b> Normal muskelkraft men forsinket avslapping av muskel etter kontraksjon og startvansker. <b>EMG</b> <b>Genetisk test.</b>
Kongenitt myotoni (Becker type)	Ungdom-voksen	AR	<i>CLCN1</i> (7q35) chloride channel 1, skeletal muscle	<b>Klinisk:</b> som Thomsen type, men kan utvikle distal kraftsvikt. <b>EMG</b> <b>Genetisk test</b>
<b>Medfødte myopatier G71.2 og andre spesifiserte myopatier G71.8</b>				
Merosinmangel	Spedbarn - barn	AR	<i>LAMA2</i> (6q22-q23) laminin alpha 2 chain of merosin ? - (1q42)	<b>Klinisk:</b> slapp v/fødsel, medfødte misdannelser som klumpfot. Respiratoriske problemer vanlig. <b>Cerebral MR</b> <b>Muskelbiopsi:</b> immunhistokjemi, immun-EM <b>Genetisk test?</b>
Muscle-eye-brain disease	Spedbarn - barn	AR	<i>POMGNT1</i> (1p34.1) O-linked mannose beta1,2-N-acetylglucosaminyltransferase <i>FKRP</i> (19q13.33) fukutin-related protein <i>POMT2</i> (14q24.3) protein-O-mannosyltransferase 2	<b>Klinisk:</b> slapp v/fødsel, synsproblem og mental retardasjon. <b>Cerebral MR</b> <b>Genetisk test?</b> <b>Muskelbiopsi.</b>
Central core	Spedbarn - barn	AD	<i>RYR1</i> (19q13.1) ryanodine receptor 1	<b>Klinisk:</b> Floppy baby. <b>Cerebral MR</b> <b>Muskelbiopsi:</b> Karakteristiske funn ved enzymhistokj og EM. <b>Genetisk test?</b>
		AR	<i>BINI</i> (2q14) amphiphysin	
Nemalin myopati 1	Spedbarn - voksen	AD	<i>TPM3</i> (1q21-q23) tropomyosin 3 <i>ACTA1</i> (1q42.13-q42.2) alpha actin, skeletal muscle <i>TPM2</i> (9p13.2-p13.1) tropomyosin 2 (beta) ? - (15q) <i>ACTA1</i> (1q42.13-q42.2) alpha actin, skeletal muscle	<b>Klinisk:</b> Heterogene symptomer i proksimal muskulatur. <b>Cerebral MR</b> <b>Muskelbiopsi:</b> EM viser karakteristiske nemaline bodies. <b>Genetisk test?</b>
Nemalin myopati 2	Spedbarn - voksen	AR	<i>NEB</i> (2q22) Nebulin <i>TNNT1</i> (19q13.4) slow troponin T <i>CFL2</i> (14q12) cofilin 2 (muscle)	

Sykdomsgrupper	Debut alder	Arvegang	Genetisk test (genlocus) <i>protein</i> <sup>(34)</sup>	Diagnostisk hjelpemiddel
Myotubulær myopati	Spedbarn - barn	X-bundet recessiv eller dominant	<i>MTM1</i> (Xq28) myotubularin	<b>Klinisk:</b> Floppy baby. Ansikt og nakkemusculatur affisert. Mødre med bærerstatus kan ha lett svekkelse i ansiktsmusculatur. <b>Cerebral MR</b> <b>Muskelbiopsi:</b> karakteristiske funn (sentrale kjerner i små fibre). <b>Genetisk test?</b>
Emery-Dreyfus muskeldystrofi (X-bundet)	Spedbarn - barn	X-bundet recessiv	<i>EMD</i> (Xq28) emerin	<b>Klinisk:</b> Muskelsvakhet uten involvering av CNS. Fleksjonsdeformitet i albu. <b>Cerebral MR</b> <b>Muskelbiopsi:</b> Immunhistokjemi <b>EMG.</b> <b>Genetisk test?</b>
Emery-Dreyfus MD	Barn	AD	<i>LMNA</i> (1q21.2-q21.3) lamin A/C <i>SYNE1</i> (6q25) spectrin repeat containing, nuclear envelope 1 (nesprin 1) <i>SYNE2</i> (14q23.2) spectrin repeat containing, nuclear envelope 2 (nesprin 2)	<b>Klinisk:</b> Mindre alvorlig enn X-bundet type. Ikke hjerteaff. eller mental retardasjon. Nesprin type m cerebellar ataxi. <b>Cerebral MR</b> <b>Muskelbiopsi.</b> <b>EMG.</b> <b>Genetisk testing?</b>
Emery-Dreyfus MD	Barn	AR	<i>LMNA</i> (1q21.2-q21.3) lamin A/C	<b>Klinisk:</b> Mindre alvorlig enn X-bundet type. Ikke hjerteaff. eller mental retardasjon. <b>Cerebral MR</b> <b>Muskelbiopsi.</b> <b>EMG.</b> <b>Genetisk testing?</b>
Bethlem myopati	Barn	AD	<i>COL6A1</i> (21q22.3) alpha 1 type VI collagen <i>COL6A3</i> (2q37) alpha 3 type VI collagen <i>COL6A2</i> (21q22.3) alpha 2 type VI collagen	<b>Klinisk:</b> langsom progresjon. Mest svekkelse i proksimal muskel. <b>Cerebral MR</b> <b>Genetisk test?</b> <b>Muskelbiopsi.</b>
<b>Mitokondrie myopati G71.3</b>				
Forskjellige varianter	Spedbarn - voksen	Maternell arv mtDNA	<i>MERRF</i> , <i>MELAS</i> , <i>NARP</i> , andre mutasjoner.	<b>Klinisk:</b> Multiorgan affeksjon. Skjelettmuskel og andre energikrevende vevstyper kan rammes. Hjerne, hjerte, lever osv. <b>Muskelbiopsi:</b> Enzymhistokjemi, EM. <b>Biokjemiske analyser</b> <b>EMG</b> <b>Genetiske analyser</b> <b>Funksjonstester.</b>
		AR	<i>RRM2B</i> (8q23.1) ribonucleotide reductase M2 B (TP53 inducible) <i>SUCLA2</i> (13q12.2-q13.3) succinate-CoA ligase, ADP-forming, beta subunit <i>TK2</i> (16q22-q23) Andre mutasjoner	

AD= autosomt dominant, AR= autosomt recessiv

CK= Kreatin kinase = muskelenzym som kan måles i blodprøver

EMG= elektromyografi = måling av elektropotensialer i muskulaturen som kan avdekke myopatiske forandringer, nevrogene forandringer og myotoni.

EM= elektronmikroskopi= mikroskopering på svært høy forstørrelse

WB= western blot = elektroforetisk separering av proteiner med identifisering v/immunfarging

Cerebral MR= bildeundersøkelse av hjernen som kan avdekke hjerneskade/abnorme forandringer som gir mental retardasjon

## Vedlegg 2. Informasjonsbrev til voksne

### Informasjonsbrev til personer med muskelsykdom

#### Undersøkelse av data knyttet til diagnostisk utredning av muskelsykdom

Jeg arbeider som sjefbioingeniør ved Nevromuskulært kompetansesenter som er et nasjonalt kompetansesenter for nevromuskulære sykdommer, og deriblant hører muskelsykdommer. Kompetansesenteret er underlagt Universitetssykehuset Nord Norge i Tromsø.

Nå er jeg også masterstudent og ønsker å gjøre en undersøkelse for å finne ut noe om hvordan mennesker med muskelsykdom i Norge har fått sin diagnose fastslått. Det vil være interessant å se hvilke regler som finnes for oppfølging etter at diagnosen er klar, og om det kan være forskjeller etter hvor personene bor i landet.

#### Brev til mulige informanter

Dette brevet er sendt til alle medlemmer i Foreningen for muskelsyke (FFM) som har registrert seg under en aktuell diagnose (primære muskelsykdommer).

#### Samtykke til bruk av journaldata

Opplysningene jeg er ute etter kan jeg finne i journaler (opplysningsmapper om den enkelte pasient) som sykehusene har i sitt arkiv. Slike journaler er personlige for hver enkelt som har vært inne i sykehuset for undersøkelse og inneholder alle prøveresultater og andre notater legene lager etter å ha undersøkt og snakket med pasienten. Det er viktig at du angir hvilket sykehus du har vært pasient ved. De sykehusene jeg har mulighet for å undersøke journaler ved er:

- Ullevål Universitetssykehus (Oslo)
- Rikshospitalet (Oslo)
- St Olavs Hospital (Trondheim)
- Haukeland Universitetssykehus (Bergen)
- Universitetssykehuset Nord-Norge (Tromsø)

#### Hva i journalen skal kartlegges?

Jeg er ute etter notater (data) knyttet til den diagnostiske prosessen. Det vil si: Hvilke sykehus har deltatt i utredningen? Hvordan er utredningen foretatt? Hvilke prøver er tatt for å fastslå diagnosen? Hvilke rutiner gjelder for oppfølging i de tilfelle der det er nødvendig med oppfølging og støtte videre i livet som muskelsyk? Opplysningene fra journalene vil bli anonymisert i masteroppgaven, og jeg overholder streng taushetsplikt i forhold til opplysningene jeg gjøres kjent med i arbeidet.

#### Samtykke til intervju?

I tillegg til journalopplysningene er jeg også ute etter å snakke med noen om erfaringene de har og opplevelse av betydningen av å få denne diagnosen. Dersom du vil delta i intervju-undersøkelsen også, kan du krysse av for det på samtykkeskjemaet. Jeg vil kanskje ikke ha anledning å intervju alle, men vil velge ut noen.

#### Innsending av samtykkeskjema

Hvis du samtykker i å delta i undersøkelsen må du fylle ut samtykkeskjemaet og legge det i den ferdig frankerte konvolutten og sende det til meg.

#### Du kan når som helst trekke deg fra undersøkelsen

Dersom en etter å ha gitt samtykke, ombestemmer seg, kan en når som helst trekke seg fra undersøkelsen uten å oppgi noen grunn til det. Det er bare å ta kontakt med meg, skriftlig eller muntlig.

#### Mer informasjon?

Dersom du ønsker mer informasjon før du eventuelt samtykker, er det bare å ta kontakt pr e-post, vanlig post eller telefon.

Med vennlig hilsen

Irene Lund  
Student  
Telefon: 77669286  
e-post: [irene.lund@unn.no](mailto:irene.lund@unn.no)

Bjørn Straume  
Førsteamanuensis Universitetet i Tromsø  
Veileder

### Vedlegg 3. Samtykkeskjema, voksne

#### Samtykkeerklæring voksne muskelsyke

Jeg.....(navn) Personnr:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

gir med dette Irene Lund tillatelse til å lese min legejournal ved sykehusene der jeg har vært til utredning for muskelsykdom.

*Klippes etter linjen (delen ovenfor linjen fremvises til journalarkivet)*

**Min diagnose er:**.....

**Sivilstand:**.....

**Er du fornøyd med oppfølgingen du får i forhold til din sykdom?**

- Ja, jeg er fornøyd       Nei, jeg er misfornøyd       Både og

**Kommentar:**.....

Jeg har vært utredet ved følgende sykehus (kryss av for aktuelle sykehus):

- Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø (år:.....)
- Rikshospitalet, Oslo (år:.....)
- Ullevål universitetssykehus, Oslo (år:.....)
- Haukeland universitetssykehus, Bergen (år:.....)
- St Olavs Hospital, Trondheim (år:.....)
- Annet.....  
(år:.....)

#### Utdanning.

- Grunnskole/7-10 års skolegang       Videregående skole/10-12 års skolegang       Høgskole/Universitet/mer enn 12 års skolegang

#### Samtykke til intervju

- Ja**, jeg gir samtykke til at Irene Lund kan intervju meg om betydningen av å ha fått denne diagnosen. Jeg kan kontaktes på telefon, når det er aktuelt, for å avtale nærmere. **Telefonnummer:** \_\_\_\_\_

Underskrift: \_\_\_\_\_

Adresse: \_\_\_\_\_

Postnr: \_\_\_\_\_ Poststed: \_\_\_\_\_

## Vedlegg 4. Variabler registrert

Navn:

Personnummer:

Adresse:

Postnr og sted:

Telefonnummer:

Sivilstand: (Gift? Ugift? Skilt?)

Utdannelse: (Grunnskole, videregående skole, høyskole/universitet)

Diagnose oppgitt:

Fornøyd med oppfølging: (fornøyd, misfornøyd, vet ikke)

---

Sykehusopphold (innleggelser og poliklinikk) fra 1994-2007

Hvilke sykehus? Når? (kartlegge pasientens gang i systemet)

Diagnoser: underveis (tidsfestet), konklusjon?

Klinisk utredningstester:

Muskelkraft? (1-3)

Asymmetri?

Myotoni?

Reflekser?

Nevrofysiologiske funn

CK-svar

Muskelbiopsi

Enzymhistokjemi?

Immunhistokjemi?

Elektronmikroskopi?

Western blot?

Genetisk verifisering?

Motoriske funksjonstester?

Ganganalyse?

Oppfølgingsrutiner? (individuell plan?)

## Referanser

- (1) ICD-10 kodeverket, <http://www.kith.no/sokeverktoy/icd10/icd10.htm>
- (2) Skandinavisk Referenceprogram om Duchennes muskeldystrofi, <http://www.unn.no/getfile.php/UNN%20-%20Internett/Avdelinger/NMK/Refernaseprogram%20DMD.pdf>
- (3) Treat NMD, internasjonalt kontaktnett, <http://www.treat-nmd.eu/research/clinical-trials/services-of-the-ctcc/>
- (4) Gene Reviews, nettsted for informasjon om arvelige sykdommer, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=dbmd#dbmd.Summary>
- (5) Statistisk sentralbyrå, <http://www.ssb.no/fodte/>
- (6) Hirawat S., Welch E.M., Elfring G.L. et.al.: *Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of PTC124, a Nonaminoglycoside Nonsense Mutation Suppressor, Following Single- and Multiple-Dose Administration to Healthy Male and Female Adult Volunteers*. The Journal of Clinical Pharmacology 2007; 47; 430-444.
- (7) International Collaborative effort for DMD, <http://www.treat-nmd.eu/research/news/news/105/>
- (8) Gene Reviews, nettsted for informasjon om arvelige sykdommer, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=lgmd-overview#lgmd-overview.Summary>
- (9) Reed, P., Porter, N.C., Strong, J. et. al.: *Sarcolemmal Reorganisation in Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy*. Annals of Neurology 2006; 59; 289-297
- (10) Bindoff, L., Gilhus, N.E.: *Arvelige muskelsykdommer*. Tidsskr Nor Lægeforen nr 18, 2003; 123:2588-92
- (11) Gene Reviews, nettsted for informasjon om arvelige sykdommer, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=fsh>
- (12) *Dystrophia Myotonica (DM1) Skandinavisk Koncensusprogram 2007*, <http://www.unn.no/getfile.php/UNN%20-%20Internett/Avdelinger/NMK/Dystrofia%20myotonica%2020070606.pdf>
- (13) RehabiliteringsCenter for Muskelsvind, Danmark. *Sygdomsbeskrivelser: DM – Dystrophia myotonica*, <http://www.rcfm.dk/om-muskelsvind/sygdomsbeskrivelser/dystrophia-myotonica/>
- (14) Gene Reviews, nettsted for informasjon om arvelige sykdommer, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=myotonic-d>
- (15) Udd, B., Meola, G., Krahe, R et.al.: *140th ENMC International Workshop: Myotonic Dystrophy DM2/PROMM and other myotonic dystrophies with guidelines on management*. Neuromuscular Disorders 16 (2006) 403-413.
- (16) Gene Reviews, nettsted for informasjon om arvelige sykdommer, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=myotonia-c>
- (17) Muntoni, F., Voit, T: *133 ENMC International Workshop on Congenital Muscular Dystrophy (IX International CMD Workshop) 21. – 23. January 2005, Naarden, The Netherlands*. Neuromuscular Disorders 15 (2005) 794-801.
- (18) Gene Reviews, nettsted for informasjon om arvelige sykdommer, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=cmd-overview>
- (19) ) Gene Reviews, nettsted for informasjon om arvelige sykdommer, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=mt-overview>
- (20) Brukerhåndbok i klinisk kjemi. *Serum kreatinkinase (CK)*. <http://www.uus.no/brukerhandbok/index.asp?Bok=2&Kap=9&Par=130&Boknavn=BrukerhÅndbok%20i%20klinisk%20kjemmi%202004>
- (21) Pasienthåndboka , Norsk helseinformatikk AS: <http://www.pasienthandboka.no/default.asp?mode=document&documentid=4629>
- (22) Lindal, S. Lund, I, Lorentzen, M.A. et.al.: *Muskelvev for diagnostikk av nevromuskulære sykdommer*, Tidsskr Nor Lægeforen nr 8, 1994;114:928-31
- (23) Norsk portal for medisinsk genetiske analyser: <https://forum2.ihelse.net/genetiskeanalyser/default.aspx>

- (24) Nevromuskulært kompetansesenter, webside med referanseprogram: <http://www.unn.no/category13556.html>
- (25) Sosial- og helsedirektoratet: *En sjelden guide*. [http://www.shdir.no/vp/multimedia/archive/00039/IS-1021NY\\_39269a.pdf](http://www.shdir.no/vp/multimedia/archive/00039/IS-1021NY_39269a.pdf)
- (26) Elstad, J.I: *Utdanning og helseulikheter. Problemstillinger og forskningsfunn*. IS 1573. Helsedirektoratet 2008
- (27) Bjørklund, Bjørholt, Gogstad, Moi og Staff: *"Er du halt , kan du ride" Fysikalsk medisin og rehabilitering – et fag tar form*. Høyskoleforlaget, Kristiansand 2008.
- (28) Nasjonalt kunnskapssenter for helstjenesten: *Pasienterfaringer ved somatiske poliklinikker I Helse Øst, Sør og Midt-Norge – Hovedresultater. PasOpp-rapport nr 4-2004*. ISBN 82-8121-013-3
- (29) Nasjonalt kunnskapssenter for helstjenesten: *Foresattes vurderinger av tilbudet ved barne- og ungdomspsykiatriske poliklinikker i 2006. Institusjonsresultater fra en nasjonal undersøkelse. PasOpp-rapport nr 4 – 2008*. ISBN:978-82-8121-179-7. (tabell 2, s 348)
- (30) Schwartz, M., Herz, J.M., Sveen, M.L., Vissing, J.: *LGMD 2I presenting with characteristic Duchenne or Becker muscular dystrophy phenotype*. *Neurology* 2005; 64: 1635-1637.
- (31) RehabiliteringsCenter for Muskelsvind Virksomhed og mål 2005 – 2007:  
[http://www.rcfm.dk/fileadmin/rcfm\\_filer/dokumenter/Virksomhedsplan.pdf](http://www.rcfm.dk/fileadmin/rcfm_filer/dokumenter/Virksomhedsplan.pdf)
- (32) Statistisk sentralbyrå, befolkningstabell:  
[http://statbank.ssb.no/statistikkbanken/Default\\_FR.asp?PXSid=0&nvl=true&PLanguage=0&tilside=selecttable/hovedtabellHjem.asp&KortnavnWeb=folkber](http://statbank.ssb.no/statistikkbanken/Default_FR.asp?PXSid=0&nvl=true&PLanguage=0&tilside=selecttable/hovedtabellHjem.asp&KortnavnWeb=folkber)
- (33) LOV 1999-07-02 nr 63: Lov om pasientrettigheter (pasientrettighetsloven). Kap 2: Rett til helsehjelp og transport.  
<http://www.lovdata.no/cgi-wift/lfiles?doc=/usr/www/lovdata/all/hl-19990702-063.html&kap%202&>
- (34) Gene Table, Neuromuscular Disorders: <http://194.167.35.195:3000/>