
En mann i 50-årene med økende motoriske svingninger, søvnvansker og mental endring

NOE Å LÆRE AV

INGRID NYSVEEN

inysve@gmail.com

Nevrologisk avdeling

Sykehuset Innlandet, Lillehammer

*Nåværende adresse:

Nevrologisk avdeling

Oslo universitetssykehus

Ingrid Nysveen er lege i spesialisering i nevrologi.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MIRZA JUSUFOVIC

Nevrologisk avdeling

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Mirza Jusufovic er ph.d., spesialist i nevrologi og forsker.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SVEIN MARTIN LUTH

DPS Gjøvik

Sykehuset Innlandet, Gjøvik

Svein Martin Luth er spesialist i psykiatri og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

VIDAR GUNDERSEN

Nevrologisk avdeling

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

og

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

Vidar Gundersen er dr.med., spesialist i nevrologi, overlege og førsteamanuensis.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt konsultasjønshonorar fra Abbvie.

INGER MARIE SKOGSEID

Nevrologisk avdeling

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Inger Marie Skogseid er dr.med., spesialist i nevrologi, overlege og forsker.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter:

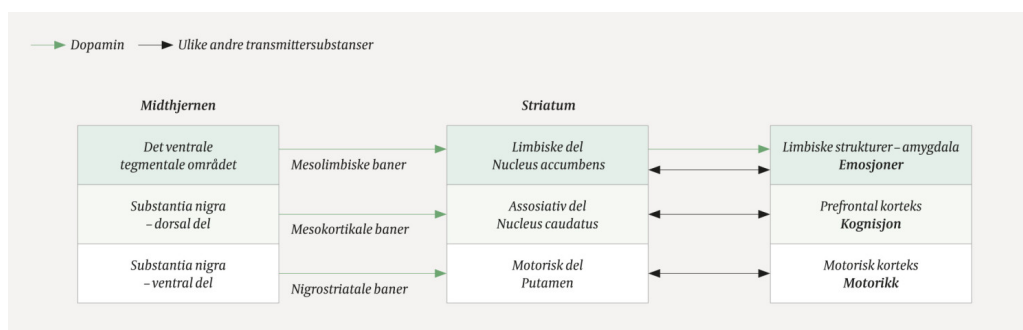
Arbeidsgiver har fått midler fra Forskningsrådet, og hun har mottatt forelesningshonorar fra Medtronic, Desitin Pharma, Boston Scientific og Movement Disorders Society

En mann i 50-årene med fremskreden Parkinsons sykdom utviklet en rask og markant forverring av motoriske symptomer og mental endring. Behandlingstiltak ga kun forbigående bedring. Årsaken var en sjelden og alvorlig tilstand relatert til grunnsykdommen og Parkinson-behandlingen.

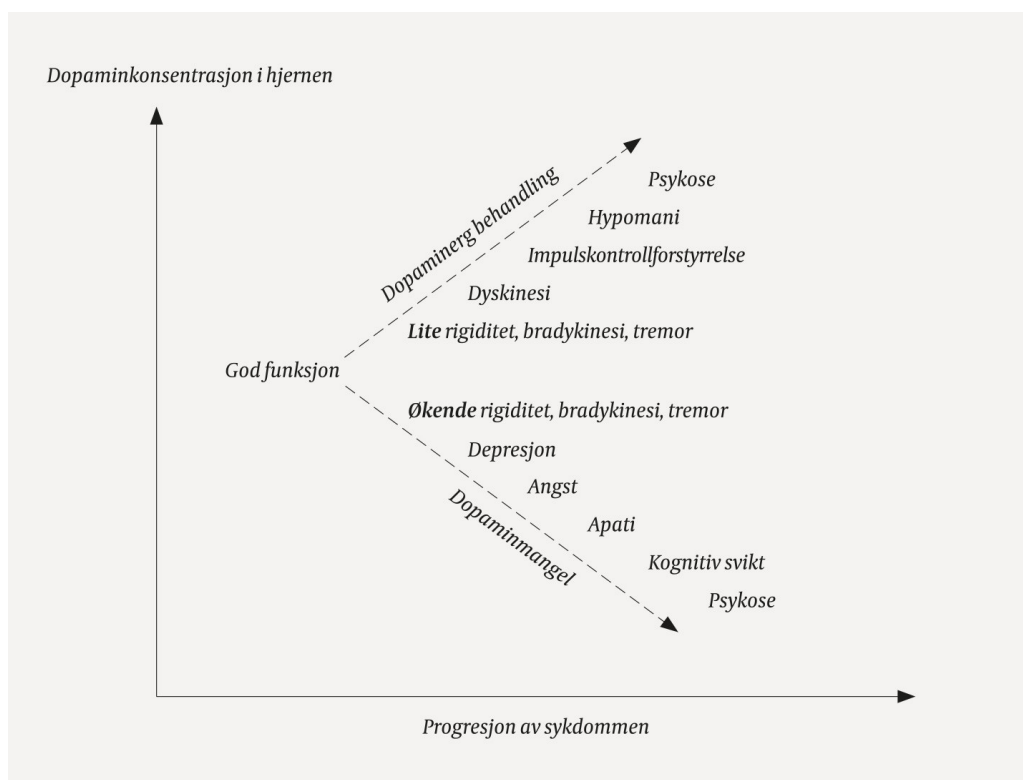
Grunnet økende motoriske svingninger med rigiditet og bradykinesi vekslende med dyskinesier (ufrivillige bevegelser) samt søvnvansker og angstfølelse, ble pasienten innlagt i nevrologisk avdeling ved lokalsykehus for justering av Parkinson-behandlingen. Åtte år tidligere hadde han fått diagnosen og startet medikamentell dopaminerg behandling. Ved innleggelsestidspunktet brukte han dopaminreseptoragonisten pramipeksol 1,05 mg × 3, monoaminooksidase B (MAO-B)-hemmeren rasagilin 1 mg og levodopa/karbidopa/entakapon 200/50/200 mg × 7 daglig. Levodopa hadde blitt lagt til pramipeksol første året etter diagnose og entakapon (katekol-O-metyltransferase (COMT)-hemmer) fire år etter på grunn av motoriske svingninger. To måneder før innleggelsen hadde MAO-B-hemmer blitt endret fra selegilin 10 mg til rasagilin 1 mg, og én måned før hadde man økt levodopa/karbidopa/entakapon fra seks til syv doser daglig.

Ved innleggelsen var han orientert for tid og sted, hadde monoton tale og rigid bevegelsesmønster. Han ble oppfattet som underbehandlet. Man la til levodopa/karbidopa i depotformulering 25/100 mg før leggetid, og etter tre døgn ble han utskrevet til tre ukers rehabiliteringsopphold.

Ved Parkinsons sykdom pågår en progredierende degenerasjon av nevroner i substantia nigra. Dopamin dannes fra levodopa i disse nevronenes endeterminaler i striatum og brytes ned av MAO-B- og COMT-enzymene. Nevronene inngår i nettverk med talamus og korteks, som har viktige modulerende funksjoner for motorikk samt kognitive, emosjonelle og autonome prosesser (figur 1).



Figur 1 Forenklet skjematisk fremstilling av forbindelsene fra de dopaminerge nevronene i midthjernen, til striatum og korteks. Forbindelsene mellom striatum og korteks involverer komplekse nettverk der andre deler av basalgangliene og talamus inngår og en rekke ulike transmittersubstanser er involvert.



Figur 2 Enkel skjematisk oversikt over motoriske, emosjonelle og kognitive symptomer ved progredierende Parkinsons sykdom. Svingninger i symptomene oppstår grunnet den gradvis økende dopaminmangelen i hjernen og perioder med dopaminoverskudd fra dopaminerge medikamenter.

Ved fremskreden Parkinsons sykdom er kapasiteten til reopptak, syntese og lagring av dopamin lav grunnet få gjenværende nigrostriatale nevroner. Medikamentet levodopa har kort halveringstid og må ved oral tilførsel transporteres både gjennom duodenalveggen til blodet og over blod-hjerne-barrieren før det omdannes til dopamin i hjernen. Kombinasjonen av uttalt nevrontap og levodopas farmakokinetikk gjør at dopaminnivået i hjernen svinger omtrent i takt med levodopas serumnivå ved peroral administrasjon. Dette bidrar til svingninger i motoriske og ikke-motoriske symptomer (1), figur 2. Den utjevneende effekten som dopaminreseptoragonister i depotformulering, MAO-B- og COMT-hemmere kan gi, er ved fremskreden Parkinsons sykdom lite dokumentert og erfaringsmessig mindre nyttig. Ved fortsatt tablettbehandling er hyppige doser av levodopa da ofte beste strategi (2).

Seks uker senere ble pasienten reinnlagt i lokalsykehuset etter at han noen uker hadde vært høylytt og anklaget bekjente for uttak av penger fra hans bankkonto. Han var orientert for tid og sted, men hadde dyskinesier i alle ekstremiteter og taleflom. Man mistenkte overdosering med dopaminerge medisiner. Pramipeksol ble seponert, og enkeltdosene av levodopa/karbidopa/entakapon ble redusert fra 200/50/200 mg $\times$ 7 til 125/31,5/200 mg $\times$ 7 daglig. Rasagilin ble videreført. Kvetiapin 50 mg ble startet for å dempe angst og fremme søvn. Man observerte bedring av dyskinesier og atferdsforstyrrelser, og han ble utskrevet til hjemmet med oppfølging av hjemmesykepleie.

Denne pasienten hadde behov for høye totaldoser av dopaminerg behandling for å opprettholde akseptabel motorisk funksjon. Dopaminstimuleringen i striatum kan da periodevis bli for høy og gi motorisk overaktivitet med dyskinesier samt kognitive og emosjonelle endringer med impulsiv adferd, hypomani og psykotiske symptomer (figur 2).

Dosen av alle dopaminstimulerende antiparkinsonmedikamenter kan omregnes og legges sammen til levodopaekvivalente daglige doser (LEDD), slik tabell 1 viser (3). Hos vår pasient var denne ved første utskrivning 2 352 mg, og en så høy dose kan ha bidratt til overaktiv adferd. I tråd med retningslinjer for behandling av psykotiske symptomer ved Parkinsons sykdom ble dopaminagonist seponert først (2). I tillegg ble imidlertid levodopaekvivalente daglige doser kraftig redusert til 1 339 mg per døgn.

Tabell 1

Omregning av dopaminstimulerende antiparkinsonmedikamenter til daglige levodopaekvivalente doser (LEDD) hos en pasient med Parkinsons sykdom.

Anerkjente omregningsfaktorer for dopaminerge medisiner		Høyeste dosering, mg (ved første utskrivning)	Reduksjon, mg (under andre innleggelse)
Levodopa	1	1 400 $\cdot$ 1,00 = 1 400	875 $\cdot$ 1,00 = 875
Entakapon	Levodopa 0,33	1 400 $\cdot$ 0,33 = 462	875 $\cdot$ 0,33 = 289
Levodopa depot	0,75	100 $\cdot$ 0,75 = 75	100 $\cdot$ 0,75 = 75
Rasagilin	100	1 $\cdot$ 100 = 100	1 $\cdot$ 100 = 100
Pramipeksol	100	3,15 $\cdot$ 100 = 315	-
Total LEDD		2 352	1 339

Få dager etter hjemreise ble pasienten innlagt ved lokalsykehuset for tredje gang (dag 1). Han hadde rigiditet i nakken og alle ekstremiteter og kunne bevege dem litt på enkel kommando. Han hadde redusert allmenntilstand, fluktuerende bevissthetsnivå og perioder med uforståelig tale og inadekvat latter. Øvrig nevrologisk og generell somatisk undersøkelse var upåfallende. Blodprøvene ved innkomst var uten avvik. Samme kveld ble nevrologisk forvakt tilkalt. Sykepleier hadde funnet pasienten liggende på gulvet, og legen observerte redusert oppmerksomhet og uttalt rigiditet i nakke og ekstremiteter. Diazepam 10 mg intravenøst ga forbigående bedret rigiditet.

Ved legevisitt dag 2 ble pasienten vurdert til å ha paranoide vrangforestillinger, som uttrykk for psykose. Man vurderte at levodopa fortsatt kunne være medvirkende årsak, og levodopa/karbidopa/entakapon ble derfor seponert samme dag. For å utelukke andre årsaker, som autoimmun encefalitt eller malign hjernesvulst, ble spinalpunksjon utført dag 2 og cerebral MR og EEG dag 3. Disse undersøkelsene ga ingen sikre patologiske funn. Rasagilin og kvetiapin ble seponert dag 3. Pasienten ble ikke bedre, og man startet dag 5 med klopazin 25 mg som antipsykotikum. Dag 7 ble levodopa/karbidopa/entakapon gjenstartet med doseøkning over de neste dagene.

Den brå seponeringen av levodopa skyldtes mistanke om medikamentell dopaminerg overstimulering som årsak til psykose. Men pasienten hadde på dette tidspunktet ikke motoriske tegn til overstimulering, og i slike tilfeller bør annen hovedårsak til psykose vurderes. Uansett anbefales ikke bråseponering av levodopa hos Parkinson-pasienter, grunnet stor risiko for alvorlig forverret motorisk funksjon. Man innså etter få dager at dopaminerge medikamenter måtte gjeninnføres, men trappet sakte opp for å ikke forverre psykotiske symptomer. Man ga samtidig klopazin, som er et antipsykotikum med dokumentert effekt mot psykose ved Parkinsons sykdom (4).

Dag 9 ble pasienten febril (38,5 °C), økende somnolent og rigid. Blodprøver viste leukocytose $13,5 \cdot 10^9/l$ (referanseområde $3,5\text{--}10 \cdot 10^9/l$) og CRP 102 mg/l (0–5 mg/l), stigende til 144 mg/l påfølgende dag. Kreatinkinase (CK) var på det høyeste 414 U/l (40–280 U/l). Han hadde knatre- og slimlyder ved auskultasjon. Røntgen thorax og urinstiks viste normale funn. Man startet med penicillin G 5 mill. IE $\times$ 4 mot mulig pneumoni. Dette ble senere skiftet til cefotaksim 2 g $\times$ 3. Dag 10 fikk han grunnet svelgvansker en nasogastrisk sonde. Gjennom denne fikk han oppløselig levodopa/benserazid med 800–900 mg levodopaekvivalente daglige doser. CRP- og leukocytverdiene falt de neste dagene, men han hadde fortsatt temperatur rundt 38 °C, kraftig svette (diaforese), takykardi og uttalt rigiditet. Man mistenkte nå malignt nevroleptikasyndrom forårsaket av klopazin. Klopazin ble derfor seponert dag 12.

Malignt nevroleptikasyndrom (MNS) er en sjelden, men potensielt livstruende tilstand som kan oppstå ved bruk av dopaminblokkerende antipsykotika. Dette ble først beskrevet i 1960 hos en pasient behandlet med haloperidol (5). Kardinalsymptomene er endret mental tilstand, uttalt muskelrigiditet, feber og forstyrrelser i det autonome nervesystemets funksjoner, som svette- og temperaturregulering, hjerterefrekvens, blodtrykk og respirasjon. Over 90 % har økt CK i blod, og 75 % har polymorfonukleær leukocytose (6).

Pasienter med Parkinsons sykdom kan utvikle et klinisk bilde som likner på malignt nevroleptikasyndrom dersom medikamentell dopaminerg stimulering reduseres brått og for mye, også uten bruk av antipsykotika. I engelskspråklig litteratur brukes flere betegnelser for denne tilstanden, blant annet parkinsonism-hyperpyrexia-syndrom, neuroleptic malignant-like syndrome og acute dopamine-depletion syndrome (6). Vi bruker begrepet parkinsonisme-hyperpyreksi-syndrom (PHS) videre i denne artikkelen.

Dag 15 oppsto akutt respirasjonsbesvær med sliming og oksygenmetningsfall til 70 %, og han fikk to ganger ikke-invasiv ventilasjonsstøtte ved intensivavdeling. Grunnet vedvarende alvorlige motoriske og nevropsykiatriske symptomer samt labil respiratorisk funksjon, ble han dag 22 overflyttet til et universitetssykehus. Da han ankom nevrologisk overvåkningsenhet, var han afebril og selvpustende, ga ingen verbal respons, hadde forsert øyekniping, tremor i høyre arm, uttalt nakkerigiditet med fiksert rotasjonsfeilstilling og dystont rigide feilstillinger i alle ekstremiteter.

Symptombildet var forenlig med malignt nevroleptikasyndrom, men tilførselen av antipsykotika hadde vært beskjeden. Grunnet den raske og omfattende nedtrappingen av dopaminerg behandling tidligere i forløpet, ble parkinsonisme-hyperpyreksi-syndrom vurdert som en mer korrekt diagnose. For å gjenopprette dopaminerg stimulering ble levodopa via sonde gradvis økt, og fra dag 24 ble dopaminagonist gjeninnsatt i form av rotigotindepotplaster. Han hadde takykardi, diaforese, økt respirasjonsfrekvens, stor slimproduksjon og fall i oksygenmetning til < 85 % tross oksygentilførsel på maske.

CT thorax dag 24 viste lungeembolisme. Subkutan enoksaparin 40 mg × 1 ble endret til dalteparin 7 500 IE × 2. Han fikk ikke-invasiv ventilasjonsstøtte i intensivavdeling i ett døgn. Han hadde flere episoder med alvorlig bradykardi (20 slag/min). Dag 25 hadde han en kortvarig asystoli, da resuscitert med ett prekordialt slag og ti kompresjoner. Fra dag 25 var det noe motorisk bedring og respons på tiltale. Grunnet vedvarende betydelig akinesi og rigiditet fikk pasienten dag 35 en perkutan endoskopisk gastroduodenostomi (PEG) og pumpebehandling med døgntkontinuerlig intraduodenal infusjon av levodopa/karbidopa (Duodopa), 1 900/475 mg per døgn. De neste ukene kunne pasienten gradvis mobiliseres, strekke ut armene og opprettholde sittende stilling i kortere perioder.

Kontinuerlig intraduodenal levodopainfusjon bør vurderes hos pasienter med fremskreden Parkinsons sykdom med motoriske svingninger, tross optimalisert peroral medikasjon. Det anlegges en perkutan endoskopisk gastroduodenostomi, og jejunal innersonde føres inn gjennom PEG-åpningen under gastroskopisk kontroll forbi Treitz' ligament. Vår pasient fikk kontinuerlig Duodopa grunnet dopaminerg understimulering om natten, og fordi høye enkeltdoser med levodopa i nasogastrisk sonde ga motoriske svingninger og blodtrykksfall.

Etter en måned ble pasienten flyttet tilbake til lokalsykehuset. Han hadde fremdeles uttalt rigiditet og tendens til ufrie luftveier. Han ble intubert natt til dag 2 etter overflytning, trakeostomert dag 3 og lå på respirator i ti dager. Etter dekanylering var han hallusinert, angstfylt og kunne i liten grad kommunisere meningsfullt. Ytterligere medikamentelle justeringer var vanskelige uten at motoriske eller psykiatriske symptomer ble forverret.

Indikasjon for elektrokonvulsiv behandling (ECT) ble derfor drøftet med psykiater. Pasienten kunne ikke samtykke, men man besluttet å iverksette behandlingen på vital indikasjon. De tre første behandlingene ble gitt daglig, og pasienten tolererte narkosene greit. Han ble raskt bedre, og psykiater kunne fra andre behandling innhente pasientens samtykke.

Positive effekter av elektrokonvulsiv behandling ved behandlingsrefraktære motoriske symptomer, alvorlig depresjon og psykose ved Parkinsons sykdom er beskrevet tidligere (7). Behandlingen brukes ved behandlingsresistent malignt nevroleptikasyndrom (8), og det finnes enkeltrapporter som beskriver effekt ved parkinsonisme-hyperpyreksi-syndrom (9). Behandlingen gis initialt i tette intervaller, med gradvis overgang til vedlikeholdsbehandling, som ved behandling av depresjon. Behandlingen gis i generell anestesi, som kan være krevende hos autonomt ustabile pasienter. Forbigående hukommelsesvansker kan oppstå, men behandlingen har ellers lite bivirkninger.

Med vedlikeholdsbehandling hver 2.–3. dag hadde han betydelig mindre rigiditet og periodevis bedre mental status, men ved intervalløkning til hver 4.–5. dag etter ni elektrokonvulsive sesjoner tilkom forverring mot neste sesjon. Han var mer mobil, men

ukritisk og fikk flere bruddskader etter fall. Grunnet operasjon av lårhalsbrudd ble det to ukers pause etter 12 behandlinger. Ved neste oppstart var tilstanden som før behandlingen. Man observerte effekt, men rask forverring ved intervalløkning til hver 7. dag. Den elektrokonvulsive behandlingen ble avsluttet etter 36 sesjoner. Pasienten ble utskrevet til sykehjem tre måneder etter overflytning fra universitetssykehus. Etter få måneder ble tilstanden oppfattet som terminal. Aktiv behandling, inkludert intraduodenal levodopainfusjon, ble da avsluttet. Han døde kort tid etter dette.

Diskusjon

Denne kasuistikken beskriver et alvorlig og langtrukket klinisk forløp med fatalt utfall som følge av en brå svikt i den dopaminerge stimuleringen av striatale nevroner og deres forbindelser til motoriske, emosjonelle, kognitive og autonome hjerneområder. Vi vurderer at hos denne pasienten med fremskreden Parkinsons sykdom var rask dosereduksjon og senere seponering av dopaminerge medikamenter den viktigste utløsende årsaken til syndromet, og at korrekt diagnose var parkinsonisme-hyperpyreksi-syndrom. Antipsykotika (kvetiapin, klozapin) ble gitt kortvarig og i så små doser at de ikke kan ha vært noen hovedårsak til den dopaminerge svikten, slik antipsykotika er det ved malignt nevroleptikasyndrom. Den største reduksjonen i og seponeringen av levodopa ble gjort fordi psykotiske symptomer ble oppfattet som tegn på dopaminerg medikamentell overstimulering. Men pasienten hadde da samtidig en betydelig forverring av akinesi og rigiditet. En slik kombinasjon bør alarmere klinikeren, og parkinsonisme-hyperpyreksi-syndrom bør mistenkes.

Det er viktig å være klar over at psykose ved Parkinsons sykdom kan forekomme uavhengig av dopaminerge medikamenter og er hyppigere ved fremskreden sykdom og ved samtidig kognitiv svikt (4). Høye doser dopaminerge medikamenter øker risikoen for psykose (4). Ved psykose sammen med motoriske tegn på dopaminerg overstimulering (dyskinesier) bør dopaminagonist, MAO-B-hemmer og COMT-hemmer seponeres (i den rekkefølgen), mens levodopa kan doseres hyppigere (2). Dersom man vurderer reduksjon av levodopadose, må det utvises stor forsiktighet. Levodopa bør aldri reduseres mye eller seponeres brått hos en pasient med fremskreden Parkinsons sykdom. Hvis peroral administrasjon ikke er mulig, må levodopa gis via nasogastrisk sonde.

Parkinsonisme-hyperpyreksi-syndrom kan også forebygges ved at Parkinson-pasienter med motoriske svingninger tidsnok får tilgang til avanserte behandlinger som dyp hjernestimulering eller medikamentell pumpebehandling. Hos dem som behandles med dyp hjernestimulering, må akutt batterisvikt unngås, og batteribytte må skje som øyeblikkelig hjelp.

Hyppigheten av parkinsonisme-hyperpyreksi-syndrom er usikker. En japansk pasientserie anslo 2–3 % forekomst ved avansert parkinsonisme (10). Tilstanden forekommer også uten forutgående endring av dopaminstimulerende eller -blokkerende behandling eller avbrudd i dyp hjernestimulering. Årsaker kan være infeksjon, dehydrering, ileus eller kirurgi (11). Prognosen er alvorlig, men bedres av tidlig diagnostikk og adekvat behandling. I den japanske studien gjenvant 67 % sitt tidligere funksjonsnivå, mens mortaliteten var 4 % (10).

Ved mistenkt parkinsonisme-hyperpyreksi-syndrom må pasienten raskt få adekvat dopaminerg medikamentell stimulering og støttende behandling for å motvirke autonom svikt og alvorlige komplikasjoner. Ved utilstrekkelig respons kan elektrokonvulsiv behandling vurderes som supplement. Det kan ses betydelig klinisk respons etter få sesjoner, men effekten avtar ofte raskt uten nye behandlinger. Varighet av effekt og nytte av vedlikeholdsbehandlinger er mangelfullt dokumentert, men en forbigående respons kan bidra til stabilisering av pasienten (8). Vår pasient hadde ved behandlingsstart vært kritisk syk i nesten tre måneder og hadde dessverre ikke vedvarende effekt av behandlingen. Vedlikeholdsbehandlingen fortsatte likevel noe, da man ikke så andre behandlingsalternativer.

Hovedbudskapet i denne artikkelen er at behandlende leger må utvise stor forsiktighet dersom de oppfatter det som nødvendig å redusere dopaminerge legemidler hos pasienter med Parkinsons sykdom, især ved samtidig interkurrent sykdom eller andre akutte belastninger. Psykose ved Parkinsons sykdom må ikke i enhver situasjon tolkes som symptom på dopaminerg overstimulering. Ved mental endring eller psykose og samtidig forverring av rigiditet og bradykinesi må man mistenke parkinsonisme-hyperpyreksi-syndrom.

Pasientens pårørende har samtykket til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

LITTERATUR

1. LeWitt PA. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mov Disord* 2015; 30: 64–72. [PubMed][CrossRef]
2. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 5–15. [PubMed][CrossRef]
3. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 2649–53. [PubMed][CrossRef]
4. Ffytche DH, Creese B, Politis M et al. The psychosis spectrum in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 81–95. [PubMed][CrossRef]
5. Delay J, Pichot P, Lemperiere T et al. A non-phenothiazine and non-reserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses. *Ann Med Psychol (Paris)* 1960; 118: 145–52. [PubMed]
6. Rajan S, Kaas B, Moukheiber E. Movement Disorders Emergencies. *Semin Neurol* 2019; 39: 125–36. [PubMed][CrossRef]
7. Andersen K, Balldin J, Gottfries CG et al. A double-blind evaluation of electroconvulsive therapy in Parkinson's disease with "on-off" phenomena. *Acta Neurol Scand* 1987; 76: 191–9. [PubMed][CrossRef]
8. Rosenquist PB, Youssef NA, Surya S et al. When all else fails: The use of electroconvulsive therapy for conditions other than major depressive episode.

Psychiatr Clin North Am 2018; 41: 355–71. [PubMed][CrossRef]

9. Ozer F, Meral H, Aydin B et al. Electroconvulsive therapy in drug-induced psychiatric states and neuroleptic malignant syndrome. J ECT 2005; 21: 125–7. [PubMed][CrossRef]

10. Takubo H, Harada T, Hashimoto T et al. A collaborative study on the malignant syndrome in Parkinson's disease and related disorders. Parkinsonism Relat Disord 2003; 9 (suppl 1): S31–41. [PubMed][CrossRef]

11. Mizuno Y, Takubo H, Mizuta E et al. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature. Parkinsonism Relat Disord 2003; 9 (suppl 1): S3–9. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 8. oktober 2020. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0765

Mottatt 24.11.2019, første revisjon innsendt 23.3.2020, godkjent 15.6.2020.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 11. september 2026.