

Marianne Strømmodden

Bruk av fMRI som supplement til klinisk diagnostisering av nevrobiologisk lidelse som Tourette Syndrom

Bacheloroppgave i Radiografi, RAD 3911

Veileder: Dag Waaler

Mai 2020

FORORD

Denne oppgaven ble skrevet i forbindelse med avslutningen av radiograf utdanningen ved NTNU Gjøvik. Jeg ønsker å takke min veileder Dag Waaler for samarbeidet og konstruktiv kritikk og oppmuntring, og hjelp til å holde fokus. For å ikke glemme at han hele veien hadde tro på oppgaven. Så vil jeg takke Elin Anette Hals som er økonom og adjunkt i Viken fylkeskommune, for moralsk støtte, inspirasjon og hjelp til de små detaljer i oppgavens oppbygging og rettskriving.

Sammendrag

Neurobiologiske lidelser som Tourettes Syndrom er en komplisert lidelse med komorbiditet til ADHD og OCD. På grunn av flotte bildediagnostiske metoder som funksjonell MR, har man fått mer kunnskap om lidelsen. Med denne kunnskapen har man forstått at Tourette syndrom ikke er en psykisk lidelse, men en biologisk lidelse. I dagens samfunn blir denne diagnosen underdiagnostisert på grunn av det ikke finnes nasjonale retningslinjer for denne lidelsen i psykisk helsevern. Det er tydelig liten kunnskap og mange meninger om Tourettes syndrom, og de tar lite hensyn de de faktiske biologiske funnene, som kan hjelpe i klinisk symptomatisk diagnostikk. På grunn av kompleksiteten av diagnosen Tourettes syndrom, er det ennå på forsknings stadiet med bildediagnostikk. Det er en enorm utvikling i bildebehandlingsteknikker og analyseprogrammer innen feltet og det er god grunn for et tettere samarbeid med Radiologi og Psykisk helsevern. Ved tiden vil det være mulig å fremstille en god protokoll og bildegenererings teknikker som kan supplere psykisk helsevern i diagnostiseringen av Tourettes syndrom.

Neurobiological disorders such as Tourette's Syndrome are a complicated disorder with comorbidity to ADHD and OCD. Because of excellent imaging diagnostic methods such as functional MRI, more knowledge about the disorder has been gained. With this knowledge, it has been understood that Tourette syndrome is not a mental disorder but a biological disorder. In today's society, this diagnosis is under-diagnosed because there are no national guidelines for this disorder in mental health care. There is clearly little knowledge and many opinions about Tourette's syndrome, and they take little account of the actual biological findings, which may help in clinically symptomatic diagnosis. Due to the complexity of the diagnosis of Tourette's syndrome, it is still at the research stage of imaging diagnostics. There is a tremendous development in imaging techniques and analysis programs in the field and there is good reason for a closer collaboration with Radiology and Mental Health. Over time, it will be possible to produce a good protocol and image generation techniques that can supplement mental health protection in the diagnosis of Tourette's syndrome.

Innholdsfortegnelse

FORORD.....	2
Sammendrag	3
1.0 Innledning	5
1.1 Bakgrunn og Radiograf-faglig relevans.	5
1.2 Hvilken modalitet brukes for å få kunnskap om hjernen?.....	6
1.4 Problemstilling og avgrensning.....	8
2.0 TEORI.....	9
2.1 Funksjonell MRI	9
2.2 Tourette Syndrom.....	10
2.2.2 Diagnose koder.....	11
3.0 Metode	13
3.1 PICO skjema.....	13
3.2 Kriterier	14
3.2.1 Inklusjonskriterier:	14
3.2.2 Eksklusjonskriterier:	14
3.3 Litteratursøk.....	15
Tabell 1.....	16
4.0 ANALYSE AV DATA.....	17
4.1 Kvalitetsvurdering	17
4.2 Parametre.....	18
Tabell 2.....	18
4.2 Alders parametre	19
Tabell 3.....	19
4.3 Pålitelighet	20
5.0 Diskusjon	22
5.1 Resultater og bakgrunn.....	22
Tabell 4	26
5.2 Metode kritikk.....	27
6.0 Konklusjon.....	28
7.0 Litteraturliste.....	29

1.0 Innledning

Dette er en oppgave i temaet Nevrobiologi og fMRI (funksjonell magnetisk resonansavbildning). Innledningen består hovedsakelig av bakgrunnen for valg av tema og radiograffaglig relevans, samt avgrensninger som leder til oppgavens problemstilling.

1.1 Bakgrunn og Radiograf-faglig relevans.

Tenk deg at du har barn som viser seg å være litt annerledes enn andre, men som det ikke syntes utenpå. Det er i de små situasjonene og i den vanlige hverdagen du ser det. Du begynner å lure. Du søker hjelp og i begynnelsen har du frykt for å bli misforstått, men magefølelsen din sier at ditt barn ikke har det så bra i alle hverdagslige situasjoner. I søken etter svar må du igjennom flere instanser som kan oppleves ganske utfordrende og krevende og til slutt får du et svar. Etter mange runder med spørsmål og granskning av hvordan du som foreldre har det, og hvordan du som foreldre utfører oppdragelsen, går fra følelsen av å bli mistenkt til å bli forstått (Heiervang og Guribye, 2005).

Dette er også egen erfart opplevelse, og som pårørende til et barn med Tourettes syndrom (nevrobiologisk lidelse) heretter kalles TS. En lidelse som ikke syntes ved første øyekast, men som ble mer og mer synlig etter hvert som barnet vokste opp. Grensen mellom det normale og det spesielle er ikke fastlagte og konkrete, og man forstår at det ikke er lett å stille en diagnose. Man savner noe håndfast som kan forklare situasjonen, ikke bare symptombasert diagnostikk. Tanken om å få et bilde, som er et mer håndfast bevis på at det virkelig var noe fysisk galt i hjernen, hadde vært enklere å håndtere. Det vil si tanken på å få sikret diagnosen med bildediagnostikk. Det gir grunnlag for en hypotese å la bildediagnostikk være en av verktøyene, sammen med det kliniske, for å sikre en diagnose og for å få mer kunnskap om diagnosen.

Denne hypotetiske tanken var bakgrunnen for valg av tema til denne oppgaven, og avklarer også den radiograffaglige relevansen.

Etter å ha søkt i flere databaser førte det til en ny åpenbaring; dette er et omfattende tema som innebærer mange aspekter, og det vil være umulig å dekke alle aspekter i denne oppgaven. Så hvor begynner man?

For det første må man finne hvilken modalitet som brukes?

For det andre må man finne ut hvordan Tourette syndrom diagnostiseres i Norge i dag?

For det tredje må man finne litteratur og studier som omhandler bruken av den aktuelle modaliteten og hvilken anatomiske funn disse har kommet frem til. Disse studiene må selvfølgelig handle om Tourettes syndrom lidelse?

1.2 Hvilken modalitet brukes for å få kunnskap om hjernen?

Nevrobiologi er et stort og spennende tema, spesielt når man som Radiograf kan få dypdykke i forskning og diagnostikk av hjernens funksjoner. MR er en fascinerende modalitet innenfor radiografien og har et vidt og bredt bruks område. Modaliteten blir mer og mer avansert fra 1T maskiner til 7T maskiner. De blir mer nøyaktige, og man kan fremstille mer nøyaktige vevs strukturer, spesielt i hjernen. Ved hjelp av avanserte bildedannelse teknikker og avanserte bildebehandlingsprogrammer kan vi i dag forstå mye av hjernens funksjoner og patologi (Nasjonal Kompetansetjeneste for funksjonell MR, 2019a). Den mest brukte og anerkjente bildedannelse teknikken av hjernens funksjoner er funksjonell MRI. I løpet av de siste to tiårene har fMRI utviklet seg enormt og fortsetter å gjøre det. Å forstå hjernefunksjoner og lokalisere funksjonelle områder har lenge vært et hovedmål for nevrovitenskap. Ved å bruke fMRI som et verktøy nærmer de seg dette målet (Ulmer og Jansen, 2013). Funksjonell avbildning har vist seg å være et viktig verktøy for klinisk og kognitiv forskning innenfor nevrovitenskap (Faro og Mohamed, 2010). I Norge er det et stort forskningsmiljø innen Funksjonell MR, vi har Nasjonal Kompetansetjeneste for funksjonell MR, som fokuserer nettopp på bruk av fMRI metoder og avansert bildebehandlingsprogrammer for å bedre diagnostikk og utredning av ervervet eller medfødt sykdom i hjernen inkludert avvikene utvikling og aldring. De konsentrerer seg mest på, traumatisk hjerneskaade, hjernesvulster, hjerneutvikling hos barn og aldersrelaterede endringer i hjernen (Nasjonal Kompetansetjeneste for funksjonell MR, 2019b).

Vi har også en tverrfaglig forskningsgruppe ved Universitetet i Bergen (UiB) og Haukeland universitetssykehuset. Bergen fMRI gruppen har et samarbeid med Trondheim fMRI gruppe ved Norges teknisk- naturvitenskapelige universitet (NTNU) som er Nasjonalt ressurscenter

for fMRI i Norge. Forskningsgruppen i Bergen har fokusert forskningen på hjerneaktiveringsstudier som kognitive funksjoner, tale, språk, kognitiv kontroll og følelser, depresjon og aldring (Bergen fMRI Group, 2019).

1.3 Er det behov for bruk av andre verktøy enn symptombaserte klinisk diagnostisering innen psykisk helsevern?

Diagnostiseringen av Tourette syndrom skjer ofte i dag ved bekymringsmelding fra foreldre, barnehage eller PPT, og utføres innen spesialhelsetjenesten i psykisk helsevern. For barn og ungdom er det først og fremst BUP de blir henvist til. I voksen alder er det DPS som står for utredningen i dag. Spesialhelsetjenestens diagnose- kriterier som er basert på symptom-kriterier, fører ofte til at diagnostikken er sårbar for klinisk skjønn og tolkning (Paulsrud *et al.*, 2020).

I en artikkel om *Tourettes syndrom hos barn i Norge* utgitt i Tidsskrift for den norske legeforening har de brukt data fra Norsk pasientregister og Folkeregistret. Det er ikke gått igjennom journaler eller kvalitetssikret diagnosedata.

Resultatet i artikkelen er at, av 556 917 barn som var født i Norge i årene 2002 til 2010 var det, 1814 som ble registrert med diagnosen TS en eller flere ganger som hoved diagnose eller bidiagnose i da alderen 6 til 14 år. I året de fylte 12 år var andelen 0,43% fordelt på 0,71% hos gutter og 0,15% hos jenter. Resultatet viste også at det var forskjeller mellom fylkene.

Utfra dette mener de at andelen er lavere enn gjennomsnittprevalensen på 0,77% i andre land, men der er aldersgruppen i fra 6 til 15 år. De mener at forskjellen kan tyde på underdiagnostisering i Norge, fordi det er to diagnose koder som brukes F95.2 for Tourettes syndrom og F95.1 for kroniske motoriske eller vokale tics. Hvis disse diagnose kodene ikke brukes riktig vil det påvirke resultatet i alle typer studier (Surén *et al.*, 2019).

1.4 Problemstilling og avgrensning

Det finnes det stor aktivitet innen forskning i bildediagnostikk og Nevrovitenskap. Det gir oss mer kunnskap i nevrobiologiske lidelser og forståelse av hjernens funksjoner, men oppgavens mål er å finne ut om det er mulig å bruke bildediagnostikk som et hjelpe verktøy i diagnostisering av nevrobiologiske lidelser.

Funksjonell MR har også et stort spekter av bildebehandlingsprogrammer og bildedannelse teknikker og analyse programmer. En rekke bøker og artikler gir uttrykk for at Bold teknikken/protokollen er den teknikken som kalles hjerneaktiverings kart (Nasjonal Kompetansetjeneste for funksjonell MR, 2019b). De mener det er den teknikken som fremstiller best nevralt aktivitet i menneskes hjerne og blir brukt for å få kunnskap om grunnleggende nevronanatomy og kartlegging av hjernens funksjoner. Denne teknikken er vanlig å bruke i kirurgisk henseende, i forskning, for å forstå psykiske lidelser, demens og Parkinson sykdom (Ulmer og Jansen, 2013).

Det vil da være naturlig i denne oppgaven å fokusere mest på studier basert på Bold teknikken/protokollen da de fleste studiene av Tourette syndrom bruker denne teknikken for å forske på forskjellene i hjernen til de med Tourettes og en frisk hjerne.

Tourette syndrom er en liten andel av tema innen nevrobiologiske og nevroutviklings lidelser, men fordi denne diagnosen er en diagnose som er vanskelig å utrede og tydelig har behov for å belyses, er det denne diagnosen oppgaven kommer til å omhandle.

Basert på dette blir problemstillingen: ***Bruk av fMRI som et supplement i diagnostiseringen av nevrobiologiske lidelser som Tourette syndrom***

2.0 TEORI

2.1 Funksjonell MRI

Funksjonell Magnetisk Resonansavbildning (fMRI) er en sekkebetegnelse som dekker funksjonelle MR metoder. Det er mange metoder, men de mest brukte er BOLD fMRI, men fMRI er ikke synonymt med BOLD teknikken (hjerneaktiveringkart) (Nasjonal Kompetansetjeneste for funksjonell MR, 2019b).

Funksjonell Magnetisk Resonansavbildning (fMRI) er avbildningsmetoder og en ikke – invasiv teknikk, som gir oss muligheten til å fremstille fysiologiske prosesser som blodstrøm og diffusjon i hjernen. Denne avbildningsmetoden måler endringene i blodtilførsel til de områdene i hjernen som er i nevronal aktivitet og hjernemetabolisme. Kontrasten i signalintensiteten mellom oksygenrikt blod og deoksygenert blod (BOLD), gir oss mulighet til å avlese nevronal aktivitet ved å gi pasienten enkle sensoriske oppgaver når personen ligger i en MR modalitet (Bergen fMRI Group, 2019).

Som vi vet, består hjernen av hundre milliarder nevroner. Nevroner krever kontinuerlig tilførsel av oksygen og glykose for å kunne sende og motta nerveimpulser, og dette kalles en nevronal metabolisme. Både oksygen og glykose transporteres via blodbanene til hjernen, der det blir tatt opp av nevronene. Når hjernen skal utføre forskjellige oppgaver aktiveres spesifikke populasjoner av nevroner. Dette medfører til en økning av blodforsyning til disse områdene, da nevronene vil kreve økt forsyning av oksygen og glykose. Funksjonell MR er sensitiv for endring i oksygenekstrasjonen hos nevroner. Det gir derfor forskere og klinikere en unik mulighet til å registrere og visualisere regional endring i blodgjennomstrømming i de delene av hjernen som er aktive. fMRI gir muligheten til å lage «kognitive maps» over lokalisering av gitte funksjoner som hukommelse, oppmerksomhet, språkfunksjon (Hugdahl, Korsnes og Specht, 2008).

2.2 Tourette Syndrom.

Tourette syndrom er en komplisert lidelse, men kjennetegnes av Tics. Syndromet har fått sitt navn etter nevrologen Georges Gilles de la Tourette som publiserte en serie med ni kasushistorier der han omtalte tilstanden som «maladie des tics».

Ifølge Regionale retningslinje for utredning av Tourette syndrom (RR-TS) er Tourette Syndrom (TS) en nevrobiologisk sykdom/lidelse. Tourette foreningen gir uttrykk for at det er en forstyrrelse i hjernen som er arvelig betinget og at det er kjemisk ubalanse i hjernen. Kari Paulsrud gir uttrykk for at det er nevroutviklingsforstyrrelse og mener at det er en tilstand der nevrologiske og psykologiske utviklingen er forsinket eller avvikende fra tidlig barndom. TS er et syndrom som kjennetegnes av motoriske og vokale tics (Norsk Tourette Forening, 2019; Oslo Universitetssykehus, 2013; Paulsrud *et al.*, 2020).

Tourette syndrom debuterer som oftest i barndom eller ung alder. Ifølge RR-TS er den vanligste debutalder mellom 3 til 8 år og forekomsten av TS i barne og ungdoms alder er mellom 0,3 til 3,8%. De nevner også at det er flere gutter enn jenter med TS. Noen mener at symptomet tics kan vise seg så tidlig som i to års alder, men mest vanlig fra rundt fem, seks års alder og når sitt maksimum mellom 10 til 15 års alder. (Paulsrud *et al.*, 2020)

Tics består av ufrivillige rykninger/ bevegelser og de ufrivillige muskelbevegelsene kan være rykninger i ansiktet, rykninger i øvre ekstremiteter. Vokale Tics kan begynne med kremting og hosting, og videre til ord/lyder, fra uskyldige ord til skjells ord. Ekkofenomener er «herming» eller trangen til å gjenta ord og lyder. Alvorlighetsgraden av Tics varierer fra person til person og er ufrivillige, men kan undertrykkes, men bare for en kort tid. Ikke alle tics er synlige for omverden, det kan være at man krøller tærne i skoene eller at man kremter, presser tungen i ganen osv. Tourettes er gjerne mer enn det øyet ser. De som har Tourettes syndrom er som regel mennesker med stor overfølsomhet for sanseintrykk, som lyd, lukt, lys, farger og berøringer. Tourettes syndrom har en høy komorbiditet, det anslås at 90% har tilleggs diagnose. De vanligste tilleggs diagnosene er ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) og OCD (Obsessive-Compulsive Disorder). Det er andre sykdommer eller tilstander som kan gi tics. Noen av de mest kjente er Huntington sykdom, nevrologiske skader som Hjerne slag eller virus betennelse i hjernen. Tics kan også oppstå som bivirkning av medisiner. Tourette syndrom kan være en komplisert diagnose å få diagnosers (Norsk Tourette Forening, 2019; Statped, 2015).

2.2.1 Diagnostisering av Tourette syndrom

Norge har ingen nasjonal faglig retningslinje for Tourette syndrom ifølge (Paulsrud *et al.*, 2020), men regional kompetansetjeneste for autisme, ADHD, Tourette syndrom og Narkolepsi i Helse Sør-Øst har laget regionale retningslinjer (RR-TS) (Oslo Universitetssykehus, 2013).

Der er ifølge Tourettes Foreningen tre kriterier for å oppfylle kravene til TS diagnose det er:

1. Minst to motoriske tics hvor ett eller flere vokale tics har vært til stede, men ikke nødvendigvis samtidig og varigheten må ha vart i mer enn ett år.
2. Ticsene må ha oppstått før fylte 18 år.
3. Ticsene skal ikke skyldes medisinbruk eller annen medisinsk sykdom som for eksempel, Huntington, hjerneslag, hjerne tumor, encefalitt, epilepsi eller streptokokkinfeksjon (Norsk Tourette Forening, 2019; Oslo Universitetssykehus, 2013).

2.2.2 Diagnose koder

I dag brukes ICD-10 (International Classification of Diseases and related health problems, 10th edition) i diagnoseringen og det brukes følgende diagnosekoder for tics-forstyrrelser:

- F95.0 Forbigående tics: Tics som varer i mindre enn ett år.
- F9 5.1 Kroniske motoriske eller vokale tics: Tics som enten er motoriske eller vokale, og som varer i mer enn ett år.
- F95.2 Tourettes syndrom: Multiple motoriske tics og minst ett vokalt tic som starter før 18 års alder og varer i mer enn ett år. Motoriske og vokale tics må ikke nødvendigvis forekomme samtidig.
- F95.8 Andre spesifiserte syndromer med tics.
- F95.9 Uspesifiserte tics.

(Paulsrud *et al.*, 2020).

Utredningen hos psykiskhelsevern utgjør følgende:

- Anamnese, (hensikt å innhente pålitelig informasjon om barnets tidligere sykdomshistorie, tidligere medisin bruk)
- Somatisk undersøkelse (hensikt er å kartlegge om det er noen underliggende fysiske årsaker og samle utvikling av symptomer)
- Nevrologisk undersøkelse (hensikt er å utelukke nevrologiske årsaker til tics)
- Funksjons kartlegging (hensikt er å nøye kartlegge nåværende motoriske og vokale tics, forvarsler for tics og evne til å undertrykke tics)
- Differensialdiagnostikk (hensikt å kartlegge tidligere eller ny oppdaget komorbide tilstander. Eller utelukke dem)

Til dette brukes diverse utrednings verktøy som:

DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders)

Kiddie-SADS-PL (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School- age Children)

CTIM-P Foreldrerapport (Child Tourette`s Impairment Scale)

YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale)

(Paulsrud *et al.*, 2020).

3.0 Metode

For å besvare problemstillingen ble det utført en kvalitativ litteraturstudie. Dette kapitlet beskriver en protokoll for planlegging (PICO skjema) og kriterier som ble brukt til utvalg av studier, hvordan litteratursøket ble utført, hvilke kvalitetsvurderinger som ble gjort, hvordan data ble analysert og hvordan påliteligheten ble målt.

3.1 PICO skjema

- **Pasient/populasjon/problem**
 - Pasient/problem: mennesker med tics, mistenkt eller bekreftet Tourette syndrom (nevrobiologisk lidelse)
 - Populasjon: Unge mennesker fra 5 til 18 år, innen den alderen er tics tydelig og blir oftest diagnostisert.

Voksene mennesker fra 18 til 50, blir ofte oppdaget seint, og ikke fanget opp av systemet.
- **Intervention/initiativ/action**
 - Bruk av funksjonell MR i diagnostiseringen av Tourettes syndrom i samarbeid med klinisk diagnostisering
 - Funksjonell MRI (fMRI) som viser nevralt intensitet og demonstrer nevralt sammenheng. Spesifikk BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent Contrast) og DTI (Diffusion tensor imaging) altså hemodynamiske avbildningsteknikker som fremstiller fysiologiske prosesser som blodstrøm og diffusjon i hjernen.
- **Comparison**
 - Tradisjonell Klinisk symptombasert diagnostisering i Psykisk helsevern
- **Outcome**
 - Tverrfaglig samarbeid mellom profesjonene psykisk helsevern og Radiologer/Radiografer
 - Nye bruksområde for bildediagnostikk
 - Kvalitetssikre diagnostisering av nevrobiologiske lidelser

3.2 Kriterier

Følgende kriterier ble brukt for valg av studier:

3.2.1 Inklusjonskriterier:

- Studien skulle omhandle bruk av fMRI til å finne patologiske avvik hos mennesker med Tourette syndrom
- Studie skulle være fra nyere dato, det vil si fra (2005-2020)
- Studien må bruke språk som Engelsk og helst være publisert i fagfelleurdert tidsskrift
- Studien må omhandle både voksne og barn med Tourettes syndrom
- Studien må omhandle nevrobiologiske lidelser (Tourette Syndrom) og bruk av fMRI
- Studien må inneholde noe med diagnostisering innenfor fMRI og nevrobiologiske lidelser.

3.2.2 Eksklusjonskriterier:

- Studier som ikke var presentert i fulltekst eller ikke var tilgjengelig gratis via NTNUs databaser.
- Studier som ikke inneholdt noe av inklusjonskriteriene
- Studier som omhandlet andre nevrobiologiske lidelser eller psykiske lidelser enn Tourette syndrom
- Studier som omhandlet strukturell MR

3.3 Litteratursøk

Det ble i først omgang gjort en del søk i Oria for å se omfanget av kilder. Og det ble plukket ut to databaser for litteratursøk tilgjengelig gjennom Oria; Pubmed og ScienceDirekt, på grunn av tidligere kjennskap til disse.

ScienceDirekt ble etter hvert ikke valgt som data base da det var rikelig å hente fra Pubmed og Oria.

Ordinært søk ble utført i hver database (søk i tittel, abstrakt, nøkkelord).

Ved søk ble det brukt språk begrensning til Engelsk og tidsbegrensning (2015- d.d)

Det var ønskelig og avgrenset søkene ytterligere ved å bare inkludere artikler som var publisert i fagfelleverderte tidsskrift, så titlene ble sjekket opp som litteratursøk i Oria også.

Søkeord som ble brukt:

«Tourette», «Tourette syndrom», «brain», «children», «barn», «examining», «study», «studies», «diagnose», «diagnostic», «application», «funksjonell MR», «MRI», «functional MRI», «foresatt», «foreldre», «hjelpemiddel» og «psykisk helsevern».

Sammensatte ord og setninger:

«Children in Norway», «fMRI and Tourette syndrom», «brain examining», «fMRI and brain examining», «study of brain», «studies in Tourette syndrom», «brain imaging and fMRI», «diagnose og funksjonell MR», «diagnostic in fMRI», «clinical diagnostic and fMRI», «clinical fMRI», «clinical application and fMRI», «Temporo-parietal».

Det ble også sett på noen krysshenvisninger fra de første artiklene som ble funnet og lest abstract

Tabell 1.

Tabell 1 viser Artikler, databaser, søkeord, treff og avgrensninger i søket av studier.

Artikkel	Database	søkeord	treff	Avgrensninger
(Eddy <i>et al.</i> , 2016)	Oria (krysshenvi­sing fra en annen lest artikkel)	Temporo-parietal dysfunction in tourette syndrom	4	Fagfeltvurdert tidsskrift, av nyere dato: 2015 til d.d Emne: Tourette syndrom og Magnetic resonans imaging
(Liu <i>et al.</i> , 2017)	Oria	Brain activity in children with tourette syndrom	1	Fagfeltvurdert tidsskrift, av nyere dato: 2015 til d.d
(Bhikram <i>et al.</i> , 2020a)	Pub med	Tourette syndrom and brain and examining	4	Fagfeltvurdert, nyere dato: 2015 til 2020

Tabell 1 inneholder kun de inkluderte studiene.

4.0 ANALYSE AV DATA

I hensyn til oppgavens problemstilling er det naturlig å velge artikler som beskriver anatomiske strukturer og som har samme mål og finne anatomiske variasjoner eller patologi.

Studiene måtte også inkludere bruken av fMRI og ulike teknikker og parametere de ulike studiene har brukt.

4.1 Kvalitetsvurdering

For å vurdere kvaliteten til studiene som er valgt ut i oppgaven, ble det tatt utgangspunkt i Helsebiblioteket «Sjekklistor for vurdering av en oversiktsartikkel» (2018) (Helsebiblioteket, 2016).

Sjekklisten består av tre overordnede spørsmål som her er uthevet. Videre innhold ble tilpasset oppgavens problemstilling:

Kan vi stole på resultatene?

- Er kronologisk alder for populasjonen og utvalget tydelig beskrevet?
- Er det tilstrekkelig antall i hver aldersgruppe, og er det en jevn fordeling?
- Er det tilstrekkelig likt antall mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen?
- Søkter forfatterne etter relevante typer studier?
- Er MR- parametere beskrevet slik at de er reproduserbare?
- Ble alle deltakerne gjort rede for? (f.eks bilder som ikke kunne graderes pga patologi, artefakter o.l.)

Hva forteller resultatene?

- Hvor godt beskrives konklusjonen i oversikten?
- Oppgir studien eget resultat for funksjonell MR?
- Oppgir studien tanker om bruk av funksjonell MR i klinisk diagnostisering
- Er det tilstrekkelig med for og mot argumenter til egen studie og funnene?

Kan resultatene være til hjelp i praksis?

- Kan resultatene bidra til økt kunnskap for populasjonen og spesialhelsetjenesten?
- Kan resultatene overføres til praksis?

4.2 Parametre.

Tabell 2.

Tabell 2 Viser oversikt over hvilken magnetstyrke, sekvenser, repetisjonstid (TR), ekkotid (TE) og plan studiene har brukt.

	(Eddy <i>et al.</i> , 2016)	(Liu <i>et al.</i> , 2017)	(Bhikram <i>et al.</i> , 2020b)
Magnet	3T Philips	3T Philips	3T GE
Sekvens	T1 gradient ekko/T2*gradient ekko	T1/T2*(står oppgitt som fMRI sekvens)	T1 gradient ekko/T2*gradient ekko
Snitt tykkelse (mm)	T1= 1	T1= 1/T2*=3	T1=1/T2*=3.5
TR (ms)	T2*,2500	T1, 8.19/T2*,2000	T2*, 2400
TE (ms)	T1, 3.8/T2*35	T1, 3.78/T2*,24	T1, 2.7/T2*,30
Plan	Cor+Sag+Axial	Cor+Sag+Axial	Axial

Tabell 2 viser en oversikt over parametere som er brukt i de ulike studiene

Det var med hensikt at de utvalgte studiene brukte MR modaliteter med 3T i magnet styrke.

Det stadfester mer sammenlignings grunnlag for anatomiske funn.

Varierte parametere må man regne med til en viss grad, men det er med hensikt at studiene har blitt valgt etter hvilken sekvens de har brukt for å få et sammenligningsgrunnlag og at MR parametere kan være reproducerbar.

Det var ønskelig at alle studiene beskrev resultatene i alle tre plan, men det var også avhengig av spørsmålstillingen i studie og hva de var ute etter av anatomiske strukturer.

4.2 Alders parametre

Alders parametre er skrevet kortfattet og slik det står i studiene. Dette blir ikke vektlagt da de egentlig ikke har så stor betydning for problemstillingen. Men har betydning for funn i studiene. Og det skal være likhet mellom deltagerne og kontrollgruppen.

Tabell 3.

Tallene i tabellene er hentet fra de utvalgte studier

(Bhikram *et al.*, 2020a)

Alder	TS Deltagere	Kontroller
Gjennomsnitt	37.1	36.9
SD	13.1	17.2
Mann	31 p	16 p
Kvinner	8 p	4 p

P= antall personer

(Eddy, Clare M. *et al.*, 2016)

Alder	TS Deltagere	Kontroller
Gjennomsnitt	31.48	29.88
SD	11.50	10.12
Median	29	26
Range	17-59	18-59

Og de med lik utdanning:

Alder	TS Deltagere	Kontroller
Gjennomsnitt	14.68	15.84
SD	2.06	2.39
Median	15	15
Range	11-19	11-19

Male: 38 personer

Female: 12 personer

(Liu *et al.*, 2017)

	TS Deltagere	Kontroller	p- value
Alder	8.7± 3.0	10.1± 3.1	0.11*
Gutter	16	19	0.33*
Jenter	5	11	

* To- sample t test .

4.3 Pålitelighet

Påliteligheten til de utvalgte artiklene regnes ut ifra kapittelet om kvalitetsvurderinger og om artiklene kan redegjøre for hvem som har vært deres samarbeidspartner og hvor de har fått sine godkjenninger fra.

Studien til Yue Liu fikk godkjenning av Medical Ethics Committee i Beijing. Studien er bygd opp i samsvar med relevant guidelines av Medical Ethics Committee for Beijing Childrens Hospital (Liu *et al.*, 2017)

Studien til C.M. Eddy ble gjennomført i henhold til Helsinkideklarasjonen og mottatt regional Nasjonal Health Service og institusjonelle etiske godkjenninger (Eddy, Clare M. *et al.*, 2016)

Studien til T. Bhikram ble godkjent av University Health Networks Research Ethics Board og ble gjennomført i henhold til Helsinkideklarasjonen (Bhikram *et al.*, 2020)

Påliteligheten til disse studiene er gode. Det er gjort grundige undersøkelser i forkant av at deltagerne var diagnostisert med TS og at kontrollene var friske og ikke led av psykiske lidelser eller brukte stimuli som ville på virke resultater. De har forsikret seg igjennom tester for OCD og ADHD.

Det som er beklagelig er at 10 av deltagerne i studien til C.M. Eddy bruker medisiner (Eddy, Clare M. *et al.*, 2016). Det kan i høyeste grad påvirke studiet, men det må man som regel regne med når man har voksne aktører.

Det var også bruk av avanserte programmer for å minimere artefakter fra hode bevegelser eller eventuelle bevegelser av tic.

Alle disse tre studiene (Bhikram *et al.*, 2020; Eddy, Clare M. *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2017) har brukt diagnosekriterier fra:

1. Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders (DSM- IV- TR).
2. For å utelukke eller se graden av OCD, ble alle deltagerne klinisk interjuvet og scoret etter Childrens Yale- Brown Obsessive Compulsiv Scale (CY- BOCS) for barn og (Y- BOCS) for voksne.
3. Alvorlighets graden av Tic ble i alle tre studier gradert med Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)

I studien til T. Bhikram ble det lagt til flere diagnosekriterier på grunn av studies mål for å inndelegge TS deltagerne i grupper.

Disse tilleggs kriteriene er:

1. Disgust Sensitivity and Propensity Scale (DPSS-R) som er en egenrapport- skala som måler graden av avsky.
2. The Disgust Scale (DS-R) som er lik den overstående, men er mer spesifikk for følsomhet for forskjellige typer avsky.
3. Den engelske versjonen av University of Sao Paulo Sensory Phenomena Scale (USP-SPS) som er en semistrukturert skala utviklet for å undersøke tilstedeværelse og alvorlighets grad av forskjellige typer Sensory Phenomena (SP).
4. The Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) er en egenrapport screener ADHD, som er i tillegg til DSM- IV-TR og beregnet på voksne.

(Bhikram *et al.*, 2020).

5.0 Diskusjon

I dette kapittelet diskuteres resultatene med bakgrunn i teori og annen forskning. Til slutt presenteres mulige svakheter ved de inkluderte studiene samt metodekritikk.

5.1 Resultater og bakgrunn

Ved gjennomgang av studiene var det store variasjoner i utførelsen av studiene. De brukte ulike data programvare og analyse programvare. De brukte også forskjellige måle metoder. Det var bevist å velge disse studiene for å se om de ulike metodene fikk samme anatomiske svar. Noe som kan bidra til å sammenligne resultater av anatomisk kart.

Men på den andre siden kan det fort bli forvirrende, men det gir innsikt i noen av de undersøkelse metodene som kan brukes med fMRI.

Studien til Yue Liu brukte resting-state funksjonell MR (rs-fMRI) for å finne svar studiets tema. Det er målt lav-frekvent-fluctvation (ALFF) og frakctional ALFF (fALFF) og regional homogeneity (ReHo) fra rs-fMRI data (BOLD signal). I dette studie ble det altså brukt tre metoder basert på forskjellige nevrofysiologiske mekanismer. De understreker i studien at fALFF er definert som ALFF dividert med den totale effekten i hele detekterbare frekvensområdet (0-0,25 Hz), noe de mener bidrar til studiets pålitelighet. Målet for dette studiet er å detektere endringer av spontan hjerneaktivitet hos barn med TS når de er i hvile, men våken. Bakgrunnen for dette studie er at TS diagnostikk i dag i henhold til DSM-IV fokuserer bare på pasientens adferd og historien til tics. Det er lite oppmerksomhet på hjerne abnormaliteter hos disse pasientene.

Studiet omfatter ikke bare enkelt områder av hjernen, men de så på hjernen som en helhet. Analysen her viste en økt ALFF i venstre calcarine sulcus, betydelelig redusert ALFF ble funnet i venstre cerebellum og venstre fusiform etter at venstre cuneus i TS deltagere var sammenlignet med friske kontrollgruppen. Det var også funnet redusert fALFF signaler i venstre insular cortex i TS deltagere. ReHo verdiene viste en signifikant reduksjon i signalene i høyre cerebellum, men ingen økte signaler. Den økte nevralt intensiteten var hovedsakelig lokalisert ved de visuelle strukturene (venstre calcarine sulcus, venstre cuneus og venstre fusiform gyrus) For å opprettholde kontroll over tics som øye blink, nynne eller kremte og så videre, viser det større intensitet/aktivitet i dette kontrollsystemet hos barn med TS. Denne studien gir utrykk for at den unormale forbindelsen mellom occipital lobe og de temporale

regioner legger et grunnlag for den underliggende trangen til å utføre tics. Det at det var funnet redusert signaler fra FALFF i venstre insular cortex beviser også redusert kontrollfunksjon, noe som fører til tics hos TS- barn. Studien viste reduserte verdier ReHo i høyre del av cerebellum. Cerebellum spiller en viktig rolle i motorisk kontroll, og er involvert i noen kognitive funksjoner som oppmerksomhet og språk og regulerer frykt og glede, noe som stemmer overens med funn og symptomer. Studiet gir ikke uttrykk for at deres studie har så mange begrensninger. Det nevnes bare at den gitte prøvestørrelsen for ren TS og kontrollgruppen er relativ liten. Det gav derfor et lite resultat, men kan konkludere med at studien belyser de underliggende nevrofysiologiske mekanismer og støtter forestillingen om umoden hjerneutvikling og funksjonell modning hos TS barn (Liu *et al.*, 2017).

Studiet til C.M. Eddy brukte en mer aktiv modell. En «Theory of mind (ToM)» en oppgaverelatert fMRI dataundersøkelse som krever mer samarbeid fra deltager og mer utstyr som melde knapp og en hodekoil med skjerm. Deltagerne fikk like oppgaver som de skulle ragere på. Oppgavene handlet om falsk tro, noe som vil kreve en moden erfaring og kunnskap for en deltager. De anvendte et såkalt aktiveringparadigme for hjerneavbildning. Målet for dette studie var å finne sammenheng mellom nevropatologi og sosialt upassende komplekse tics (trangen til å si upassende ord og bemerkninger). Bakgrunnen for dette studie var at de ville finne ut av om det var noen patologisk forklaring på disse sosiale upassende tics. Studien nevner at TS pasientene var ironisk klar over mulig negativ konsekvens av deres tics, og hadde ikke noe ønske om å skape sosial spenning, men ikke klarte å motstå sin trang til å utfør tic eller å arrestere trangen. Forhåndplanlagt kovariat analyse ble utført for å undersøke forholdet mellom hjerneområder som viste en viss aktiveringsforskjell mellom pasienter og kontroller under ToM.

Dette studiet undersøkte tre spesifikke hjerneregioner, høyre angular gyrus (TPJ), høyre amygdala og posterior cingulat, samt venstre TPJ og amygdala for sammenligning. De valgte disse tre områdene på grunn av at de var mer tradisjonelt assosiert med ToM, enn andre områdene som er mer assosiert med visuell prosessering og motorisk funksjon. Det ble laget modeller basert på opptak fra friske kontrollgruppe-dataer og det var fra venstre og høyre TPJ og det bakre cingulate, for å ha en modell å sammenligne med. Modellene var basert på Harvard-Oxford Subcortical Atlas.

Resultat av anatomiske funn i denne studien viste forskjellige aktiveringer for ungdom og voksne med TS og kontrollene, i disse regionene som er inkludert posterior cingulat, høyre angular gyrus og høyre amygdala. To andre områder som viste gruppeforskjell, var venstre superior frontal gyrus og occipital pol. Den venstre medio-dorsale frontale cortex var aktiv under metallisering, men dette kan være relatert til arbeidsminne. Hypoaktivering av occipital lobe kunne indikere redusert visuell oppmerksomhet på oppgavestimuli i TS, selv om det ikke var noen gruppeforskjeller i adferds prestasjoner. Dette sistnevnte funnet er i samsvar med intakt forståelse av falsk tro som tidligere nevnt i denne pasient populasjonen.

Differensiell aktivering av høyre amygdala kan være av spesiell interesse, da tidligere studier har fremhevet både funksjonelle og strukturelle avvik fra amygdala. Forholdet mellom trangen til tic og amygdala aktivering under ToM oppgaven kan gjenspeile en emosjonell komponent involvert i tic.

De mener at tolkningen av funnene bekrefter at det er en sammenheng mellom tics og sosial erkjennelse, og de mener derfor at deres funn av aktivering av høyre TPJ, kan tyde på TS voksenes problemer med selvkontroll.

Begrensninger i denne studien inkluderer bruk av medisiner, som er viktig å ta i betraktning da det kan påvirke resultater. De gir uttrykk for at det var 10 av 50 deltagere som brukte medisiner, men bare 7 av de 10 som brukte dopamin preparater. Resultatene hadde vært mer pålitelig hvis ingen eller en enda mindre andel av deltagerne hadde brukt medisiner. En slik metode gir heller ikke noe mulighet for riktig observasjoner av tics eller tics trang under skanning på grunn av at pasienten er mentalt aktiv med komplekse oppgaver. Noe som kan bidra å påvirke resultatene (Eddy, Clear M. *et al.*, 2016).

Studien til T. Bhikram brukte også en mer aktiv tilnærming. De valgte å dele TS deltager inn i grupper ut ifra scorene de fikk fra de ulike pre-spørre undersøkelsene fra alvorlige score til middels score (Y-BOCS og YGTSS osv), før de fikk oppgaverelatert fMRI undersøkelse. De fikk hodekoil med skjerm og MR kompatible briller og en varsel knapp. Deltagerne ble utsatt for 7 minutter runder hvor de så på bolker hentet fra MOCSS (Maudsly Obsessiv- compulsive Stimuli Set). Det er et standardisert stimulerings sett som skildrer OCD- triggerer for forurensing, kontroll og symmetri. Hver bolk begynte med 8 sek instruksjon vist på skjerm. På slutten av hver bolk ble deltagerne bedt om å vurdere hvor engstelig bildene fikk dem til å føle og svarte ved å trykke på knappen. De fikk en visuell

analog skala fra 0 til 8 med to ytterpunkter (ingen angst- ekstrem engstelig). Alle fMRI dataforbehandlings og analyse ble utført ved bruk av SPM12 (SPM software package, designed for the analysis of brain imaging data sequences). Bakgrunnen for dette studie var at det er høy komorbiditet med OCD og TS og det er et komplisert symptom-bilde, det er vanskelig å vite om det ligger til grunn obsessive compulsive symptomer i TS lidelsen eller om det er komorbiditet. Så likhetene og forskjellene mellom tics og OCS (obsessive compulsive symptome) og mellom de forskjellige typene OCS i TS, reiste spørsmål om deres underliggende nevrobiologi. Det ville gi kunnskap om TS nevrobiologi og hjelpe å skille disse lidelsene fra hverandre i diagnostisk henseende.

Studiets funn av anatomiske strukturer viste at i den friske kontrollgruppen, så de stor aktivitet i insula og calcarine sulcus, kontra den alvorlige score gruppen som hadde redusert aktivitet i insula og calcarine sulcus. Den milde score gruppen viste større aktivitet i andre områder som supramarginal gyrus, sammenlignet med kontrollene.

For avskybolken var det bare forskjeller mellom de alvorlige og milde scorede deltagerne. Milde score deltagere viste økt aktivitet i superior frontal gyrus, calcarine sulcus og bilateralt i postcentral gyri.

For vaskebolken viste de alvorlige scorede deltagerne mindre aktivitet i bilateral insula og mindre aktivitet i postcentral og supramarginal gyri.

Spesielt antyder mangelen på funn orbitofrontal cortex (OFC) og caudalt, kombinert med den observerte aktiviteten i sensomotorisk cortex, som er mer typisk for TS enn OCD, at OCS i sammenheng med TS kan være nevrobiologisk forskjellig fra ren OCD. Unormal aktivering av regioner som er funnet å være relatert til både TS og OCD, for eksempel i anterior cingulate cortex (ACC) og inferior frontal gyrus (IFG), demonstrer videre relasjonen til TS og OCD og gir mulig forklaring på hvorfor OCS er så vanlig i TS. Kanskje unormal aktivitet i slike regioner produserer både tics og OCS. Dette antyder at TS og OCS deler nevropatologi med både TS og OCD. Selv om det er mulig at «ren» TS og «ren» OCD faller i forskjellige ender av et nevrobiologisk spektrum. Det er sannsynlig at forholdet deres er mer komplisert. Og det er stort grunnlag for mer forskning på området (Bhikram *et al.*, 2020).

Tabell 4

Tabell 4 viser oversikt over anatomiske strukturer

Anatomiske strukturer

	(Bhikram <i>et al.</i> , 2020a)	(Eddy <i>et al.</i> , 2016)	(Liu <i>et al.</i> , 2017)
Calcarine sulcus	x		x
Cuneus			x
Fysiform gyrus			x
Cerebellum			x
Insular cortex	x		x
Angular gyrus		x	
TPJ*		x	
Amygdala		x	
Cingulate cortex	x	x	
Postcentra gyri	x		
Occipital pol		x	
Superior/inferior frontal gyrus	x	x	

Grov skisse over anatomiske strukturer som er påvirket enten med økt eller redusert aktivitet.

X= de områdene de utvalgte studiene har funnet unormal aktivitet

*Temporal-parietal-junction

Det er gjort funn i mange små strukturer innenfor store områder i hjernen. Funnene baserer seg på hvilke metoder studiene har brukt og det vil automatisk gi litt avvikende funn. Men i det hele og store er det samme hjerneområder som blir påvirket under alle de aktuelle studiene.

5.2 Metode kritikk

Oppgavens problemstilling var å belyse bruk av fMRI hos barn eller voksne med Tourettes syndrom. Spørsmålet var om man kan se signifikante anatomiske forskjeller hjernen til en person med TS i forhold til de som ikke har TS. Som igjen kan være med til å bidra til å kvalitetssikring av den symptom baserte diagnostikken

Det var naturlig å ta en litteratur-studie på dette, på grunn av personvern og at dette omfatter en liten sårbar gruppe. Det er gjort studier på dette emne, men langt nær ikke nok.

Valget falt på de studiene som besvarte oppgavens problemstilling. Det ble også bestemt at for å få et bredere perspektiv, skulle de aktuelle studiene inneholde forskjellige tilnærminger til bruk av fMRI og da vil man også få variasjoner i bildebehandlings-programvare og analyse-programmer. Det er ulike måter å fremstille patologi i hjernen til TS deltagerne, derfor ble det hentet to studier med aktiv tilnærming og en studie med hvilende tilnærming (resting-state). For å få en bredere sammenligning grunnlag ble det bevisst valgt en studie med komorbide lidelser som OCD og ADHD for å sammenligne forskjellene.

Det ble også valgt å ekskludere studier som hadde for liten magnet styrke på grunn av at det viktig at studiene baserer seg på detaljerte bilder.

Dette er komplisert tema både fysikken til fMRI og alle bildebehandlings programmene og analyse programmene og man kunne gjerne ha laget en større studie, som tar med artikler som beskriver andre måter som Diffusjon (DTI) fMRI og bildeprogrammer som bruker andre måle systemer som blant annet Functional Connectivity.

Begrensningen i denne oppgaven er at den skrives av en person og derfor blir kapasiteten mindre. Manglende erfaring med flere av detaljene i de ulike databasene og litteratursøk generelt kan være årsaken til dette. Det viktigste er likevel at de relevante studiene ble funnet, selv om muligheten for at det fortsatt eksisterer studier som ikke ble oppdaget eller med.

Med å bruke så forskjellige tilnærminger som i de utvalgte studiene, vil det gi funn av forskjellige anatomiske små strukturer og forskjellige analyse modeller. Som vi ser fra tabell 4 er det anatomiske forskjeller på resting-state fMRI og de aktive oppgaverelaterte fMRI studiene, noe som forteller at det er vanskelig å finne en god protokoll. Det er også litt forskjellig funn mellom de to oppgaverelaterte fMRI studiene.

6.0 Konklusjon

Denne oppgaven har evaluert relevant litteratur for å svare på problemstillingen «Bruk av fMRI som et supplement i diagnostiseringen av nevrobiologiske lidelser som Tourette syndrom».

Det finnes mange forskningsstudier i dag som beviser nevropatologiske funn ved bruk av fMRI. Det er stor enighet om at det er anatomiske forskjeller mellom friske og de med TS lidelser. Med fMRI har vi fått økt kunnskap og forståelse av at TS er en nevrobiologisk lidelse. Det forskes fremdeles og det er mange ubesvarte svar og mange ulike meninger. TS har høy komorbiditet med OCD og ADHD og dette kan påvirke funnene i studiene

Men det er ikke enighet om hvilken analyse modell eller bildebehandlings programmer som er mest nøyaktig, det er fortsatt krevende å finne en gullstandard av protokoller for å bruke fMRI som et verktøy i diagnostiseringen. Det kreves mer forskning på området, og det er stadig nye bildebehandlings- programmer, analyse- programmer og større magnetstyrke som gir mer nøyaktige bilder av hjernen. Å måle signalene med Bold teknikken eller andre, ved resting-state fMRI eller oppgaverelaterte fMRI er fremdeles et spørsmål.

Selv om den symptomatiske kliniske diagnostiseringen som foregår i dag i spesialtjenesten for psykisk helsevern, i høyest grad kan forbedre diagnostikk kriteriene (Surén *et al.*, 2019).

Kan det være en tanke å kreve et samarbeide med Radiologer og spesialtjenesten innen psykiatri, for i fremtiden å ha et godt samarbeid som bidrar til best mulig diagnostikk og kvalitetssikring av diagnostikken?

7.0 Litteraturliste

Bergen fMRI Group (2019) *Bergen fMRI Group*. Tilgjengelig fra:

http://fmri.uib.no/index.php?option=com_content&view=article&id=65&Itemid=80 (Hentet: 12 desember 2019).

Bhikram, T. *et al.* (2020) Examining the functional activity of different obsessive–compulsive symptom dimensions in Tourette syndrome, *NeuroImage: Clinical*, 26. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102198.

Eddy, C. M. *et al.* (2016) Temporo-parietal dysfunction in Tourette syndrome: Insights from an fMRI study of Theory of Mind, *Journal of Psychiatric Research*, 81, s. 102-111. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.07.002.

Faro, S. H. og Mohamed, F. B. (2010) *BOLD fMRI: A Guide to Functional Imaging for Neuroscientists*. Springer New York: Imprint: Springer.

Heiervang, E. og Guribye, E. (2005) «Man føler seg maktesløs som foreldre» – Foresattes kontakt med hjelpeapparatet, *Tidsskrift for psykisk helsearbeid*, (04), s. 410-417.

Hugdahl, K., Korsnes, M. S. og Specht, K. (2008) Funksjonell magnetresonansavbildning (fMRI) av hjernen; prinsipper og klinisk anvendelse, *Tidsskrift for Norsk psykologforening*, 45(9), s. 1089-1097.

Liu, Y. *et al.* (2017) Altered Spontaneous Brain Activity in Children with Early Tourette Syndrome: a Resting-state fMRI Study, *Sci Rep*, 7(1), s. 4808-4808. doi: 10.1038/s41598-017-04148-z.

Nasjonal Kompetansetjeneste for funksjonell MR (2019a) *Velkommen til Nasjonal Kompetansetjeneste for funksjonell MR*. Tilgjengelig fra: <http://www.funksjonellmr.no/> (Hentet: 12. Desember 2019).

Nasjonal Kompetansetjeneste for funksjonell MR (2019b) *Bakgrunn*. Tilgjengelig fra: <http://www.funksjonellmr.no/index.php/hjem/bakgrunn> (Hentet: 12. Desember 2019).

Norsk Tourette Forening (2019) *Hva er Tourettes syndrom*. Tilgjengelig fra: <https://www.touretteforeningen.no/tourettes-syndrom/hva-er-tourettes-syndrom/> (Hentet: 12 desember 2019).

Oslo Universitetssykehus (2013) *Regional Retningslinje for utredning, diagnostisering og behandling av barn og unge med Tourettes syndrom i Helse sør-øst* (Hentet: 22.2.2020).

Paulsrud, K. et al. (2020) *Tjenester til personer med autismspekterforstyrrelser og til personer med Tourettes syndrom: utredning fra et utvalg oppnevnt ved kongelig resolusjon 22. juni 2018: avgitt til Helse- og omsorgsdepartementet 6. februar 2020*. Oslo: Departementenes sikkerhets- og serviceorganisasjon, Teknisk redaksjon.

Statped, S. s. t. (2015) *Tourettes syndrom enkelt og komplisert på samme gang*. Tilgjengelig fra: <https://www.statped.no/statpedmagasinet/StatpedMagasinet-3-2014/Sammensattelarevansker/Tourettes-syndrom---enkelt-og-komplisert-pa-samme-gang/> (Hentet: 14 desember 2019).

Surén, P. et al. (2019) Tourettes syndrom hos barn i Norge, *Tidsskrift for Den norske legeforening*, 139(17), s. 1648-1653. doi: 10.4045/tidsskr.19.0411.

Ulmer, S. og Jansen, O. (2013) *fMRI: Basics and Clinical Applications*. Springer Berlin Heidelberg: Imprint: Springer.

Helsebiblioteket (2016) *Sjekklistor for vurdering av oversiktsartikler*. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/sjekklistor>



