

Maria Dalen Taraldsen, Mats Bjørnstadjordet,  
Geir Bråthen, Tore Wergeland Meisingset

## Karakteristika ved pasienter med Motornevronsykdom i Nord- Trøndelag fra 1984 til 2018

Hovedoppgave i Profesjonsstudiet i medisin  
Veileder: Tore Wergeland Meisingset, Geir Bråthen  
Juni 2020



Maria Dalen Taraldsen, Mats Bjørnstadjordet, Geir Bråthen, Tore Wergeland Meisingset

# **Karakteristika ved pasienter med Motornevronsykdom i Nord-Trøndelag fra 1984 til 2018**

Hovedoppgave i Profesjonsstudiet i medisin  
Veileder: Tore Wergeland Meisingset, Geir Bråthen  
Juni 2020

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
Fakultet for medisin og helsevitenskap  
Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap



Kunnskap for en bedre verden



# **Hovedoppgave**

**Emne MD4051 - semester IIIA**

## **Karakteristika ved pasienter med Motornevrosykdom i Nord-Trøndelag fra 1984 til 2018**

**Artikkelutkast til Tidsskriftet for Den norske legeforening**

**Maria Dalen Taraldsen**

**10. juni 2020**

# **Karakteristika ved pasienter med Motornevronsykdom i Nord-Trøndelag fra 1984 til 2018**

Maria Dalen Taraldsen<sup>1</sup> stud.med., Mats Bjørnstadjordet<sup>1</sup> stud.med., Geir Bråthen<sup>1,2</sup> dr.med., PhD, Tore Wergeland Meisingset<sup>1,2</sup> dr.med., PhD.

<sup>1</sup> Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap, NTNU - Norsk teknisk-naturvitenskapelige universitet, Trondheim, Norge. <sup>2</sup> Avdeling for nevrologi og nevrofysiologi, St Olavs Hospital.

# **Sammendrag**

## **Bakgrunn**

Motornevronsykdommene (MND) kjennetegnes av progressivt tap av motoriske nervebaner uten kurativ behandling og kort forventet levetid. I denne studien ville vi gjøre en journalgjennomgang av MND-populasjonen i Nord-Trøndelag fra 1984 til 2018 for å beskrive utviklingstrender hva gjelder oppfølging, behandlingstilbud og overlevelse.

## **Materiale og metode**

91 pasientjournaler ble inkludert for journalgjennomgang. Data ble innhentet gjennom Webbasert case report form og analysert i SPSS. MND-populasjonen ble delt i to kohorter, én for perioden 1984-2001 og én for perioden 2002-2018.

## **Resultater**

Fra 1984-2001 var debutalder 62,6 (11) år, overlevelse 3 (2,9) år fra debut til død, 10 (24%) ble lungelegevurdert, 4 (9.5%) fikk behandling med non-invasiv ventilasjon (NIV) og 12 (28,6 %) fikk etablert perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG).

Fra 2002-2018 var debutalder 70,9 (11) år, overlevelse 1,8 (1,3) år fra debut til død, 21 (43 %) ble lungelegevurdert, 18 (36,7 %) fikk NIV og 29 (59,2 %) fikk PEG.

## **Fortolkning**

På tross av bedre oppfølging, økt bruk av ventilasjonsstøtte og ernæring levde pasientene i perioden 2002-2018 kortere enn i 1984-2001. Vi vet at debutalder kan være prediktor for overlevelse hos pasienter med MND-sykdom, men resultatet må tolkes med forsiktighet på grunn av manglende morsdatoer på flere pasienter i kohort 1984-2001, samt flere langtidsoverlevende i samme kohort. Studien må bekreftes med større populasjon.

## Innledning

Motornevronsykdommene (MND) er en velavgrenset gruppe nevrodegenerative sykdommer som kjennetegnes av progressivt tap av motoriske nervebaner. MND-populasjonen har stor heterogenitet både hva gjelder fenotype, genotype og ledsagende kognitive symptomer [1, 2]. Amyotrofisk lateral sklerose (ALS) er den vanligste motornevronsykdommen og kjennetegnes ved affeksjon av øvre- og nedre motornevron [3]. Pasientene opplever å gradvis få økende svikt i kontroll av viljestyrt muskulatur.

Det lever ca. 400 personer med diagnosen MND i Norge i dag og ca. 140 blir nydiagnostisert årlig [4, 5]. MND har en median overlevelse på 2-3 år, men med store variasjoner hvor en undergruppe på ca. 10 % er «langtidsoverleverer» og lever over 10 år.

Mekanismen bak nevrodegenerasjonen til MND er ikke forstått. Gensekvensvarianter i mer enn 30 gener er funnet å disponere for MND [6]. I de fleste tilfeller er det ingen opphopning av sykdom i slekten og man finner ingen patologiske gensekvensvarianter. Sykdommen debuterer typisk i 5. og 6. dekadere og det har derfor vært stor interesse for miljøfaktorers rolle i sykdomsutviklingen [7]. Fortsatt er kunnskapen om miljøfaktorers rolle begrenset, med røyking som eneste etablerte risikofaktor [8].

Det finnes ingen kurativ behandling for MND per nå. Det har likevel skjedd en stor utvikling i symptomatisk og lindrende behandling av pasientgruppen de siste tiårene. Tverrfaglig oppfølging og non-invasiv ventilasjonsstøtte (NIV) er viktige livsforlengende tiltak [9, 10]. I tillegg er oppfølging av ernæringsstatus og etablering av perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) regnet som viktig i oppfølgingen av pasientene. Ett medikament, Riluzole, har norsk godkjenning og har vist økt overlevelse på ca. tre måneder om behandlingen startes i tide [11].

Flere epidemiologiske studier er gjort på MND-populasjonen i Norge [5, 12-14]. Denne studien skiller seg fra tidligere arbeider ved omfattende kartlegging av journalens innhold (Vedlegg 1). Vi vil med denne studien gjøre en deskriptiv journalgjennomgang av MND-populasjonen i Nord-Trøndelag fra 1984 til 2018. Med en slik kartlegging håper vi å kunne forstå den heterogene sykdomsgruppen bedre og beskrive utviklingstrender, både hva gjelder oppfølging, behandlingstilbud og overlevelse for pasientpopulasjonen. Studien vil kunne si noe om effekten av de ulike tiltak som har blitt introdusert i tidsperioden som studeres. Dette vil være samfunnsnyttig for planlegging av videre helsetilbud til pasientgruppen.



## **Materiale og metode**

### ***Studiedesign***

Denne studien var en retrospektiv epidemiologisk kohort-studie fra Nevroklinikken, St. Olavs Hospital og NTNU – Norsk teknisk-naturvitenskapelige universitet, Trondheim, Norge. Studien kartla oppfølging, behandlingstilbud, overlevelse og utviklingstrender hos pasienter med MND fulgt ved Sykehuset Namsos og Sykehuset Levanger med sykdomsdebut i tidsperioden 1984 til 2018. For å kunne se på utviklingstrendene av behandling, oppfølging og overlevelse ble MND-populasjonen delt i to kohorter, én kohort med pasienter med sykdomsdebut i perioden 1984-2001 og én annen kohort for tilsvarende i perioden 2002-2018.

### ***Studiepopulasjon***

Alle sykehusjournaler fra 01.01.1984 til 01.01.2018 som var registrert med ICD-10-kodene fra G12-kapittelet eller ICD-9 koden fra 335-kapittelet i det pasientadministrative systemet (PAS) fra Sykehuset Namsos og Sykehuset Levanger ble inkludert i studien. Videre ble journalene kontrollert for riktig diagnose, hvor følgende diagnoseentiteter ble inkludert til selve journalgjennomgangen: ALS, Primær lateral sklerose, Progressiv muskulær atrofi, Kennedys sykdom, Flail arm syndrom, Flail leg syndrom, Mills hemiparese, Isolert bulbær/pseudobulbær parese og Uspesifisert motornevronsykdom (ICD-10 kode G12.9). Pasientjournaler som var feildiagnostisert eller som ikke kvalifiserte til en av de ovenstående diagnosene, samt pasienter som fortsatt var i live, ble ekskludert. 99 journaler innfridde kriteriene. Videre sykdomsdebuterte 8 av disse før 1984, og ble ekskludert da vi kun skulle inkludere pasienter som *debuterte* etter 1984. Tilslutt sto 91 journaler igjen til journalgjennomgangen; 42 journaler i perioden 1984-2001 og 49 journaler i perioden 2002-2018.

### ***Forberedelse journalinnhenting***

En liste over variabler som skulle kartlegges ble laget i forkant av journalgjennomgangen. Basert på variabellisten ble en elektronisk case report form (*eCRF*) løsning utviklet (Vedlegg 1). WebCRF3 er et eCRF-program fra NTNU for innsamling av medisinsk forskningsdata som kvalitetssikret og standardiserte datainnsamlingen.

### ***Journalinnhenting og variabler***

Journaler før 2001 forelå som papirjournaler i sykehusenes lokale arkivsystemer. De ble derfor gjennomgått på hvert av de to sykehusene i Namsos og i Levanger. Journaler etter 2001 til dags dato ble innhentet elektronisk i journalsystemet Doculive.

Følgende variabler ble innhentet og analysert: kjønn, alder ved debut, overlevelse i år fra sykdomsdebut (angivelse av første funksjonstap) til død, antall døgn på sykehus, antall lungelegevurdert, antall med NIV, antall med tracheostomikanyle invasiv ventilasjon (TIV) og antall med PEG.

### ***Statistisk analyse***

Data fra WebCRF ble hentet ut som SPSS-filer og analysert i SPSS versjon 25. Deskriptiv statistikk er gjort på alle pasientene samlet. Videre er datamaterialet delt i to og analysert hver for seg, pasientene med debut fra 1984-2001 i én kohort, og pasientene i perioden 2002-2018 i den andre kohorten. Sensitivitetsanalyse ble gjort i kohortanalysen på variabelen *overlevelse* i STATA/MP 16.0 da variabelen ikke var normalfordelt og median ble foretrukket her. Kontinuerlige variabler er ellers uttrykt som gjennomsnitt med standardavvik i parentes.

### **Etiske erklæringer**

#### ***Interessekonflikt***

Forfatterne har ingen interessekonflikter å erklære.

#### ***Etisk godkjenning***

Hovedoppgaveprosjektet ble søkt til godkjenning fra REK mai 2018 (2018/729/REK sør-øst A). REK vurderte prosjektet som helsetjenesteforskning, noe som ikke omfattes av helseforskningslovens virkeområde. Prosjektet har dermed ikke framleggingsplikt for REK, og kan gjennomføres uten godkjenning. Komiteen ga oss tillatelse til at opplysninger fra avdøde pasienter som er samlet i helsetjenesten kan gis fra helsepersonell til bruk i forskning uten hinder av taushetsplikten. Opplysningene vi hentet fra journalene kunne derfor skje uten pasientens samtykke, jf. Helseforskningsloven §35.

Prosjektet er godkjent av lokal Data Access Committee (DAC) i Nord-Trøndelag.

## *Informert samtykke*

Informert og skriftlig samtykke måtte innhentes for nålevende MND-pasienter. Det er ikke gjennomgått pasientjournaler hos nålevende MND-pasienter under hovedoppgavesemesteret, og det var derfor ikke nødvendig å innhente informerte samtykker.

## **Resultater**

Karakteristika av MND-pasienter i Nord-Trøndelag med debut fra 1984-2018 er presentert i Tabell 1. Blant de 91 journalene var det 53 (58 %) kvinner og 38 (42 %) menn.

Gjennomsnittsalder ved debut hos MND-pasientene var 67,1 (11,8) år. De levde i gjennomsnitt 2,3 (2,2) år fra sykdomsdebut til død. MND-pasientene var innlagt 34 (43) dager på sykehus og 31 (34 %) pasienter ble lungelegevurdert. 22 (24,2 %) pasienter fikk behandling med NIV, 4 (4,4 %) pasienter fikk TIV og 41 (45,1 %) pasienter fikk etablert PEG.

I Tabell 2 presenteres kohortene; 42 pasienter som sykdomsdebuterte med MND fra 1984-2001 i den éne, og 49 pasienter som sykdomsdebuterte fra 2002-2018 er i den andre. I kohorten fra 1984-2001 var debutalder 62,6 (11) år, de levde i gjennomsnitt 3 (2,9) år fra debut til død (median 2 (1.5-3.3)), de lå 36 (50) dager på sykehus i gjennomsnitt, og 10 (24%) av 42 pasienter ble vurdert av lungelege. I samme populasjon fikk 4 (9,5 %) pasienter NIV, 1 (2,4 %) pasient fikk etablert TIV og 12 (28,6 %) pasienter fikk etablert PEG.

I kohorten fra 2002-2018 var debutalder 70,9 (11) år, de levde i gjennomsnitt 1,8 (1,3) år fra debut til død (median 1.5 (1-1.9)), de lå 34 (36) dager på sykehus i gjennomsnitt, og 21 (43%) av 49 pasienter ble vurdert av lungelege. 18 (36,7 %) pasienter fikk NIV, 3 (6,1 %) fikk etablert TIV og 29 (59,2%) fikk etablert PEG. Variabelen overlevelse hadde 11 manglende morsdatoer i perioden 1984-2001, og 1 manglende morsdato i perioden 2002-2018. Analyse på overlevelse hos disse 12 pasientene utgikk derfor. Sensitivitetstesten med median gav ikke stor forskjell på overlevelse mellom de to kohortene. I Figur 1 presenteres og sammenliknes overlevelse mellom de to kohortene.

**Tabell 1****Deskriptiv statistikk ved motornevronsykdom-pasienter i Nord-Trøndelag 1984-2018***1984-2018 (n= 91)*

<i>Kjønn</i>	53 kvinner (58 %)
	38 menn (42 %)
<i>Alder ved debut, år</i>	67,1 (11,8)
<i>Overlevelse fra debut til død, år</i>	2,3 (2,2)
<i>Antall døgn på sykehus</i>	34 (43)
<i>Lungelegevurdering</i>	31 (34 %)
<i>Antall non-invasiv ventilasjon (NIV)</i>	22 (24,2 %)
<i>Antall tracheostomikanyle invasiv ventilasjon (TIV)</i>	4 (4,4 %)
<i>Antall etablert perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG)</i>	41 (45,1%)

Kontinuerlige variabler er uttrykt som gjennomsnitt med standardavvik i parentes

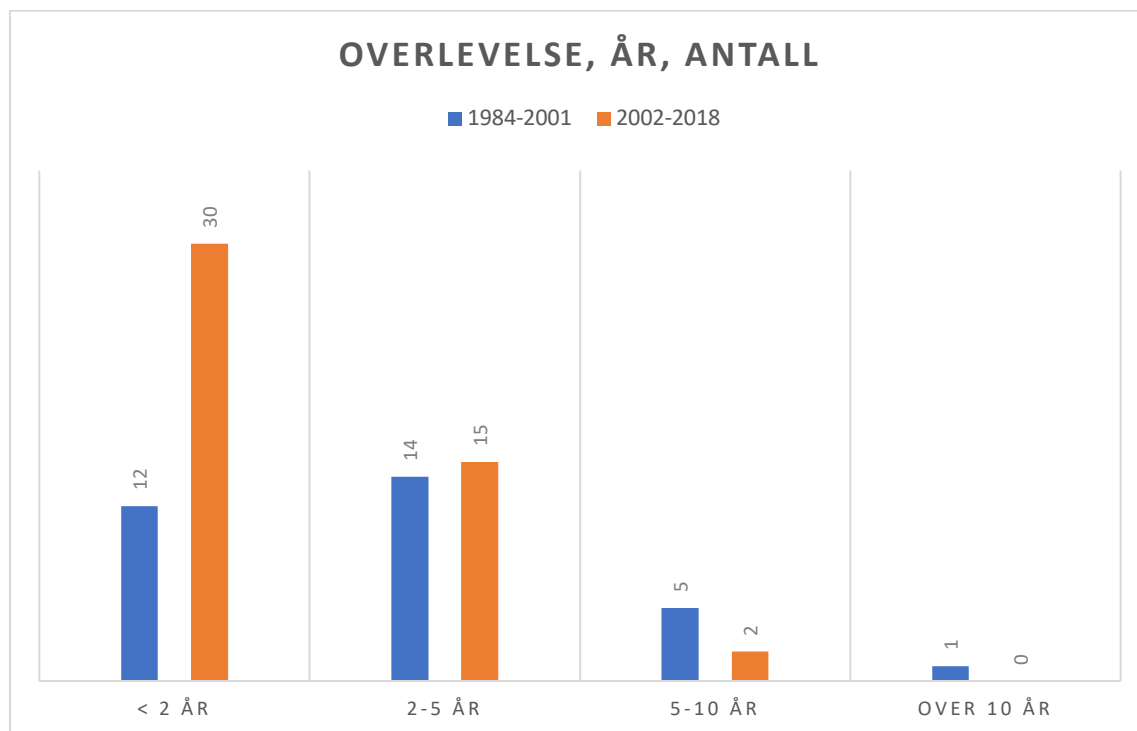
**Tabell 2****Kohort-studie ved motornevronsykdom-pasienter i Nord-Trøndelag i periodene****1984-2001 og 2002-2018.**

	<i>Debut 1984-2001</i> <i>(n=42)</i>	<i>Debut 2002-2018</i> <i>(n=49)</i>
<i>Alder ved debut, år</i>	62,6 (11)	70,9 (11)
<i>Overlevelse fra debut til død, år</i>	3 (2,9)	1,8 (1,3)
<i>Antall døgn på sykehus</i>	36 (50)	34 (36)
<i>Lungelegevurdering</i>	10 (24 %)	21 (43 %)
<i>Antall non-invasiv ventilasjon (NIV)</i>	4 (9,5 %)	18 (36,7 %)
<i>Antall tracheostomikanyle invasiv ventilasjon (TIV)</i>	1 (2,4 %)	3 (6,1 %)
<i>Antall etablert perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG)</i>	12 (28,6 %)	29 (59,2%)

Kontinuerlige variabler er uttrykt som gjennomsnitt med standardavvik i parentes

**Figur 1**

Overlevelse motornevronsykdom i Nord-Trøndelag, kohort 1984-2001 og kohort 2002-2018



## Diskusjon

Studien er en omfattende journalgjennomgang i den hensikt å studere utviklingen av oppfølgingen av MND-gruppen i tidsperioden 1984-2018. Overraskende fant vi en overvekt av kvinner (58 %). Det er godt etablert at sykdommen hyppigere rammer menn [15]. I en norsk registerstudie i perioden 2009 til 2014 fant man at kjønnsfordelingen mann:kvinne i prevalens var 1.8 (1.6-2.0) [5]. En annen etablert risikofaktor for MND er alder. MND debuterer typisk i 5. og 6. dekadere som samsvarer med gjennomsnittlig alder ved debut på 67,1 (11,8) år i vårt materiale.

Årsak og patofysiologi til MND er fortsatt ukjent, og det finnes ingen kurativ behandling. Oppfølgingen av pasientene består derfor i hovedsak av symptomrettet behandling, med vekt på ernæring, ventilasjonsstøtte og tverrfaglig oppfølging. Økende antall neurologiske avdelinger tilbyr MND-pasientene i Norge oppfølging av både neurologiske- og

lungemedisinske fagmiljø. Denne utviklingen gjenspeiles i vår studie hvor 43 % av pasientene ble vurdert av lungelege i perioden 2002-2018 sammenliknet med 24 % i perioden 1984-2001. Rooney og kolleger viste i 2015 at tverrfaglig oppfølging i regi av nevrologisk poliklinikk gav 8 måneder lengre overlevelse [10].

Langtids ventilasjonsstøtte (LTMV), enten via NIV eller via TIV har bidratt til økt overlevelse [16, 17]. Berlowitz og kolleger viste i 2016 i en prospektiv studie med 929 MND-pasienter økt overlevelse på 13 måneder ved bruk av NIV [16]. TIV kan være aktuelt hos pasienter som ikke tolererer NIV eller hos pasienter med rask progresjon hvor NIV ikke gir god nok ventilasjon. I materialet fra Nord-Trøndelag fant vi at 36,7 % av pasientene fikk NIV og 6,1 % TIV i perioden 2002-2018, mens kun 9,5 % fikk NIV og 2,4 % fikk TIV i perioden 1984-2001. Vi ser dermed en betydelig økning av bruken av NIV i perioden 2002-2018 som samsvarer godt med økt dokumentasjon og tilgjengelighet for denne behandlingen. Den lave andelen som mottar TIV i Nord-Trøndelag er tidligere vist på nasjonalt nivå med registerdata fra Sverige og Norge [18]. Danmark har derimot høyere andel med TIV, og har vist at 21 % av ALS-pasienter fra 1998-2012 er tracheostomert ved Århus Sygehus, hvor 16 % av disse først er behandlet med NIV [9]. Litteraturen viser at det er store forskjeller mellom Sverige/Norge og Danmark i spørsmålet om behandling med invasiv ventilasjonsstøtte. TIV er livsforlengende, men har store etiske dilemma da MND-pasienter på slutten av sykdomsforløpet ikke kan kommunisere med omgivelsene. Det er også vanskelig å si noe om hvordan livskvaliteten med behandlingen blir før den er startet, og belastningen for pårørende kan være høy [19].

Etablering av PEG er anbefalt av europeiske retningslinjer [20], da dårlig ernæringsstatus er en kjent negativ prognostisk faktor [21]. Det finnes derimot ingen studier som har vist økt overlevelse gjennom PEG-ernæring. Vi fant at bruken av PEG har vært økende hvor 59,2 % av pasientene i Nord-Trøndelag i perioden 2002-2018 fikk etablert PEG til sammenlikning med 28,6 % av pasientene i perioden 1984-2001.

Vi fant at MND-pasientene i perioden 2002-2018 hadde mer tverrfaglig oppfølging, mer ventilasjonsstøtte og mer etablering av PEG sammenliknet med pasientene i perioden 1984-2001. Det har dermed blitt økt bruk av en rekke livsforlengende tiltak. På tross av dette fant vi lavere overlevelse i kohorten fra 2002-2018. En av årsakene til dette kan være at gjennomsnittlig alder ved debut i perioden 2002-2018 var 70,9 (11) år, sammenliknet med 62,6 (11) år i perioden 1984-2002. En tidligere studie gjort på MND-pasienter i Beijing har vist at alder er en viktig prediktor for overlevelse [22], noe som også trolig er av stor

betydning for pasientene i vår studie. Vi kan imidlertid ikke uttale oss sikkert om tallene, da det i perioden 1984-2002 var 11 manglende morsdatoer som ikke var registrert. Dette gav et mer skjevfordelt resultatet for pasientene i perioden 1984-2001 sammenliknet med pasientene i perioden 2001-2018 som kun hadde 1 manglende morsdato. I tillegg viser resultatet at det var færre langtidsoverleverere i kohort 2002-2018 (Figur 1), som kan tale for at noen av de fortsatt er i live og er dermed ikke inkludert i studien.

## **Veien videre og kritikk av studien**

Materialet har flere begrensninger. Vi må være forsiktig med å si at materialet representerer MND-populasjonen i Nord-Trøndelag fylke, da en del pasienter bosatt sør i fylke, av praktiske grunner antas å være fulgt ved St Olavs hospital i Sør-Trøndelag. Hvorvidt dette gir andre skjevheter, ved at det er andre karakteristika enn bostedsadresse som gjør at personer følges ved St Olavs Hospital, er ukjent. Vi er nå allerede i gang med å gjennomføre journalgjennomgang av pasienter registrert med ICD-10-kodene fra G12-kapittelet og ICD-9 koden fra 335-kapittelet fra Sør-Trøndelag, St. Olavs Hospital. Basert på insidens i Europa [4] og prevalens i Norge [5] forventer vi å finne ca. 300 personer med MND i Sør-Trøndelag i perioden 1984-2018. Slik vi oppfatter det, er det liten lekkasje av pasienter ut fra Trøndelag til andre regioner.

Manglende morsdato i en del av papirjournalene gir stor usikkerhet i tolkning av overlevelsedataene i de to kohortene i studien. Vi vil derfor koble disse pasientene mot dødsårsaksregisteret for å identifisere morsdato og sikrere kunne si noe om utviklingen av overlevelse. Inndelingen i to kohorter, hvor den siste slutter relativt nært i tid gir mulig en skjevhet med at flere langtidsoverleverere vil være inkludert i første kohort, og at vi på den andre siden har mistet noen av langtidsoverleverne i den siste kohorten som enda er i live. Denne effekten må håndteres bedre, antagelig med inndeling i mindre kohorter, noe som også skal bli gjennomført på et større materiale (hele Trøndelag).

Gjennom identifikasjon av alle pasienter med bostedsadresse i Nord-Trøndelag, og validering av deres motornevrondiagnose ved journalgjennomgang, gis en mulighet til kobling mot Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) for mulig kartlegging av premorbide, prospektivt innhentede data om pasientene. Øvrige deltagere i HUNT-undersøkelsen vil da fungere som kontrollpopulasjon. Det foreligger allerede REK-godkjenning for dette prosjektet.



## Finansiering

Studien ble finansiert av NTNU – Norsk teknisk-naturvitenskapelige universitet, Alf Harborgs Fond og Fylkesmann H.B Guldahl og Lucy Guldals legat til bekjempelse av kreft og andre alvorlige sykdommer.

En stor takk til overlege Kristina Devik for hjelp med journalgjennomgang ved Sykehuset Namsos.

## Referanser

1. Phukan J, Elamin M, Bede P, Jordan N, Gallagher L, Byrne S, et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:102-8.
2. Elamin M, Bede P, Byrne S, Jordan N, Gallagher L, Wynne B, et al. Cognitive changes predict functional decline in ALS: a population-based longitudinal study. *Neurology*. 2013;80:1590-7.
3. van Es MA, Hardiman O, Chio A, Al-Chalabi A, Pasterkamp RJ, Veldink JH, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2017;390:2084-98.
4. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio A, Mitchell D, Swingler RJ, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:385-90.
5. Nakken O, Lindstrøm JC, Tysnes OB, Holmøy T. Assessing amyotrophic lateral sclerosis prevalence in Norway from 2009 to 2015 from compulsory nationwide health registers. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2018;19:303-10.
6. Renton AE, Chio A, Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat Neurosci*. 2014;17:17-23.
7. Al-Chalabi A, Calvo A, Chio A, Colville S, Ellis CM, Hardiman O, et al. Analysis of amyotrophic lateral sclerosis as a multistep process: a population-based modelling study. *Lancet Neurol*. 2014;13:1108-13.
8. Oskarsson B, Horton DK, Mitsumoto H. Potential Environmental Factors in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurol Clin*. 2015;33:877-88.
9. Dreyer P, Lorenzen CK, Schou L, Felding M. Survival in ALS with home mechanical ventilation non-invasively and invasively: a 15-year cohort study in west Denmark. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014;15:62-7.
10. Rooney J, Byrne S, Heverin M, Tobin K, Dick A, Donaghy C, et al. A multidisciplinary clinic approach improves survival in ALS: a comparative study of ALS in Ireland and Northern Ireland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:496-501.
11. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012: Cd001447.
12. Gundersen MD, Yaseen R, Midgard R. Incidence and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in More and Romsdal County, Norway. *Neuroepidemiology*. 2011;37:58-63.
13. Seljeseth YM, Vollset SE, Tysnes OB. Increasing mortality from amyotrophic lateral sclerosis in Norway? *Neurology*. 2000;55:1262-6.

14. Nakken O, Lindstrom JC, Tysnes OB, Holmoy T. Mortality trends of amyotrophic lateral sclerosis in Norway 1951-2014: an age-period-cohort study. *J Neurol*. 2016;263:2378-85.
15. McCombe PA, Henderson RD. Effects of gender in amyotrophic lateral sclerosis. *Gend Med*. 2010;7:557-70.
16. Berlowitz DJ, Howard ME, Fiore JF, Jr., Vander Hoorn S, O'Donoghue FJ, Westlake J, et al. Identifying who will benefit from non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease in a clinical cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:280-6.
17. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2006;5:140-7.
18. Tollefsen E, Midgren B, Bakke P, Fondenæs O. Amyotrophic lateral sclerosis: gender differences in the use of mechanical ventilation. *Eur J Neurol*. 2010;17:1352-7.
19. Magelssen M, Holmøy T, Horn MA, Fondenæs OA, Dybwik K, Førde R. Ethical challenges in tracheostomy-assisted ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2018;265:2730-6.
20. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2012;19:360-75.
21. Desport JC, Preux PM, Truong TC, Vallat JM, Sautereau D, Couratier P. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology*. 1999;53:1059-63.
22. Zhou S, Zhou Y, Qian S, Chang W, Wang L, Fan D. Amyotrophic lateral sclerosis in Beijing: Epidemiologic features and prognosis from 2010 to 2015. *Brain Behav*. 2018;8:e01131.

