

## Fysioterapeuten nr. 9/2001:

Barn med Angelmans syndrom har sterkt forsinket motorisk og mental utvikling. Både barna og deres familier vil ha behov for tilbud fra ulike faggrupper allerede i tidlig alder. I artikkelen presenteres resultater fra en studie foretatt ved Barnenevrologisk seksjon ved Rikshospitalet. Studien omfatter en tverrfaglig kartlegging av barnas motoriske og mentale ressurser, hvilke hjelpetiltak som har vært iverksatt, og hvor lang tid det tok fra foreldrene begynte å engste seg og til diagnosen ble stillet.

# Angelman syndrom Beskrivelse av motorisk utvikling og hjelpetiltak

**Petter Strømme**, dr med, overlege, Barnenevrologisk seksjon, Barneklubben, Rikshospitalet.

**Unn L. Jensen**, fysioterapeut, Barneklubben, Rikshospitalet.

**Wenche Helene Andersen**, spesialpedagog, Sykehusundervisningen, Rikshospitalet.

**Per Morten Fredriksen**, fysioterapeut, dr scient, forsker ved Fysioterapiavdelingen, Rikshospitalet.

### Sammendrag

Angelman syndrom (AS) karakteriseres blant annet ved sterkt forsinket motorisk, mental og språklig utvikling, ataksi og epilepsi. For å kartlegge motorisk utvikling og hvilke hjelpetiltak denne pasientgruppen mottok, ble pasienter fra Barnenevrologisk seksjon, Rikshospitalet, Oslo, invitert til å delta. Pasientene var under 15 år, og hadde fått sin diagnose i tidsrommet 1990 til 1996. Median alder på de 22 pasientene var 76 måneder (24-168 måneder). Grovmotoriske ferdigheter var i hovedsak som for toåringer. Median alder for å lære å sitte var 18 måneder (8-34 måneder). 16 pasienter kunne gå, og median alder for å lære å gå var 49 måneder (20-102 måneder). Kognitiv utvikling hos pasientene ble vurdert til å være tilsvarende 10 måneders (7-23 måneder) alder for friske barn. På grunn av svært redusert funksjonsnivå i daglige aktiviteter vil pasientene og deres familier ha behov for tverrfaglig hjelp fra lege, spesialpedagog, fysioterapeut, avlaster, assistent i barnehage/skole, og sosionom fra tidlig alder. Tidlig diagnostisering er av interesse for samkjøring av tiltak som habiliteringsteam og ansvarsgruppe.

Angelman syndrom, AS, ble først beskrevet i 1965 av den engelske barnelegen Harry Angelman (1). Svangerskap, fødsel og nyfødtperiode er som regel normal. Senere karakteriseres syndromet med blant annet sterkt forsinket motorisk, mental og språklig utvikling, ataksi, motorisk hyperaktivitet, epilepsi og typiske elektorencefalografiske, EEG, forandringer (2,3). De fleste lærer å gå, men ofte ikke før i tre-fem års alder og enkelte først ved åtte-ni års alder. De utvikler et rykkvis bevegelsesmønster og får balanseproblemer som ledd i cerebellar dysfunksjon (figur 1) (2,3). Mange pasienter har sugevansker eller økt gulpetendens, særlig i de første leveårene. Epilepsi er vanlig og debuterer ofte ved ett til to års alder. Barn med AS er alvorlig mentalt retarderte, som regel med IQ < 20. Et annet karakteristisk kjennetegn er lett provo-serbar latter, noe som medvirket til at syndromet i starten ofte ble kalt «happy puppet» syndrom (2,3).

De genetiske mekanismene som ligger til grunn for AS skyldes underaktivitet av UBEA3 gen som befinner seg i 15q11-13 segmentet på den lange armen av kromosom 15 (4). Dette segmentet er meget spesielt fordi det inneholder en kontrollfunksjon for pregning eller «imprinting» som styrer hvorvidt det er paternelle eller maternelle gener i segmentet som skal uttrykkes. En dysfunksjon av UBEA3 gen kan skyldes flere årsaker, slik som maternell delesjon i det kritiske segmentet, som sees hos opp til 70 prosent av AS, og i sjeldne tilfelle der begge kromosom 15 er arvet fra faren – uniparental disomi (5). Andre årsaker kan være defekt i pregningssenteret, eller mutasjon i selve UBEA3 gen (6), som det fremdeles ikke er standard diagnostiske rutiner for i mange laboratorier. Dette innebærer at omtrent en tredel av AS-pasientene ikke har positiv biologisk markør for syndromet og at diagnosen derfor fremdeles baserer seg på kliniske kriterier, med hovedvekt på typiske kliniske funn; EEG forandringer, psykomotorisk utviklingsprofil og spesielle funksjonsvansker (7). Syndromet har tidligere trolig vært underdiagnostisert. Som eksempel kan nevnes at de første tilfellene av AS først ble diagnostisert ved Barneklubben, Rikshospitalet, Oslo, i 1990. Prevalensen av AS har vært beregnet til 1:12.000 i en svensk (8) og 1:15.000 i en norsk undersøkelse (9). Mange forskjellige hjelpetiltak har vært prøvet

ut hos de med omsorg for barn med AS, uten at disse har vært tilstrekkelig evaluert. Det er lite kunnskap på området og den foreliggende studien har som et overordnet mål å kartlegge barnas bevegelsesutvikling og gi en oversikt over de behandlingstilbudene som har vært iverksatt.

Motoriske problemer opptrer hos de fleste pasienter med AS (10) og fire delmål ligger til grunn for studien: 1) Klinisk beskrivelse av motorisk funksjonshemming, inklusive munnmotorikk og å stadfeste alderen hos pasientene ved oppnåelse av motoriske milepæler. 2) Kartlegge bruk av hjelpetiltak hos barn med AS. 3) Klarlegge lengden på tidsintervallet fra foreldrenes mistanke om utviklingsavvik til AS diagnosen ble stillet. 4) Vurdere om den økte oppmerksomheten om AS de senere årene har hatt betydning for alderen ved diagnosetidspunktet.

### **Metode**

Pasientutvalg. Alle pasienter under 15 år, som man ved barnenevrologisk seksjon, Rikshospitalet, Oslo, i tidsrommet 1990 til 1996 hadde diagnostisert som AS eller på annen måte hadde fått kjennskap til, ble invitert til å være med på undersøkelsen. Alle de 26 pasientene som ble kontaktet takket ja til å delta. For å vite hvor representativt dette utvalget var på landsbasis, ble alle barneavdelinger, habiliteringsavdelinger, samt de genetiske avdelingene i Tromsø ved regionsykehuset i Tromsø, Bergen ved Haukeland sykehus, og Oslo ved Ullevål sykehus, bedt om å oppgi initialer, kjønn og fødselsår på pasienter med AS. En sammenlikning av de to datasettene viste at alle våre kliniske pasienter allerede var inkludert blant de 34 pasientene man innhentet opplysninger om, og dermed utgjorde 76 prosent av alle kjente AS pasienter på dette tidspunktet. På grunn av kapasitetsproblemer måtte fire pasienter utelukkes, slik at materialet til slutt inkluderte 22 pasienter (16 gutter og 6 piker) i alderen 2-14 år (24-168 mnd; median alder 76 mnd). Diagnosen AS baserte seg på typiske funn ved grundig klinisk nevrologisk evaluering, supplert med EEG undersøkelse og genetisk testing. Hos 13 (59 prosent) ble AS diagnosen bekreftet gjennom genetisk testing, som viste typisk kromosomdelesjon hos 11 og uniparental disomi hos to.

Foreldreintervju. Foreldrene ble i et semistrukturert intervju spurt om barnets alder ved motoriske milepæler med vekt på ferdigheter som å sitte, krabbe, gå med støtte og å gå uten støtte. For supplerende opplysninger ble det innhentet data fra helsestasjon, epikriser fra legekontakt og evalueringer fra psykologisk-pedagogisk tjeneste. Mange foreldre hadde selv nedtegnet aktuelle data i egne dagbøker. Alle intervjuene ble foretatt av overlege Petter Strømme, Barnenevrologisk seksjon, Barneklubben, Rikshospitalet.

Fysioterapivurdering. Vurderingen av fysioterapeut bestod av en times semistrukturert observasjon av spontanmotorikk med evaluering av grov- og finmotoriske funksjoner, samt ferdigheter innen daglige aktiviteter som av- og påkledning. Det ble gjort videoopptak i gymnastikksal av alle pasienter av grov- og finmotoriske aktiviteter. På grunn av lav kognitiv fungering lot pasientene seg sjelden instruere og man kunne derfor ikke bruke standardisert tester.

Grovmotoriske ferdigheter inkluderte krabbing, gangfunksjon, samt evne til å sette seg ned og reise seg opp. Ustøhet utover det normale for alderstrinnet (10) og graden av sikling ble klassifisert som enten tilstede eller uttalt tilstede. Foreldrene ble spurt om pasientens suge/spiseferdigheter og om det hadde vært spesielt mye gulping.

Foreldrene ble videre bedt om å redegjøre for det habiliterings-tilbudet pasientene hadde fått. De lokale fysioterapeutene ble kontaktet for utfyllende opplysninger om motorisk stimulering. Det ble også spurt om hvilke hjelpemidler, slik som rullestol, gåstol og ankelskinner, barnet hadde brukt. Alle undersøkelsene ble foretatt av fysioterapeut Unn L. Jensen, Fysioterapiavdelingen, Barn-Kvinne klinikken, Rikshospitalet.

Pedagogisk vurdering. Kognitiv utvikling ble testet av spesialpedagog med Griffiths utviklingsskalaer (10). Alle undersøkelsene ble gjennomført av pedagog Wenche Helene Andersen, Barn-Kvinne klinikken, Rikshospitalet.

Statistikk. Median og absolutt spredning er benyttet for å beskrive dataene. Ved sammenlikning av grupper er Mann-Whitney U test benyttet, da dataene ikke var normalfordelt. En p-verdi  $<0.05$  ble vurdert til å være statistisk signifikant.

### **Resultater**

Grovmotorikk. Andelen av pasienter som kunne sitte, krabbe og gå er vist i tabell I, mens den grovmotoriske utviklingsprofilen er vist i tabell II. Grovmotorisk funksjonsnivå i gruppen som helhet varierte mellom et utviklingsnivå tilsvarende ni måneder til to og et halvt år. Ingen av pasientene hadde grovmotoriske ferdigheter som var over det en normalt fungerende toåring har (10). Alle pasientene kunne krabbe, men krabbingen var umoden med mye fleksjon i både albuer, hofter, knær og ankler. Median alder for å lære å sitte var 18 måneder. Ingen kunne hoppe eller stå på ett ben. Seksten av 22 pasienter kunne gå selvstendig, hvorav to bare kunne gå

noen få skritt inne. Median alder for å gå med støtte var 36 måneder og uten støtte 49 måneder. Gjennom videooptak kunne man verifisere den kliniske observasjonen om at pasienter med AS har en karakteristisk bevegelsesmåte. De gikk bredbent og ataktisk med fleksjon i hofter og knær, hadde økt lumbal lordose, liten eller ingen fotavvikling og valgusstilling i ankene. Alle pasientene belastet medialsiden av føttene med nedsunket lengdebue og et gjennomgående trekk var for kort achillessene. Armene ble ofte holdt i fleksjon med hendene ut for skuldrene. Når de ble ivrige «viftet» de med armene. Pasientene med mest uttalt ataksi kunne ikke gå uten hjelp. Disse kunne forflytte seg korte strekninger når de ble leiet i en eller begge hender.

Finmotorikk og spiseproblemer. Finmotorisk funksjonsnivå ble vurdert ut fra håndmotorikk og er vist i tabell I. Seks pasienter hadde et upresist pinsetgrep eller bruk av de tre radiale fingrene for å plukke opp for eksempel rosin, mens res-ten brukte et helhåndsgrep. Orofacial dysfunksjon, karakterisert ved hypoton leppemuskelatur, åpen munn og tungeprotrusjon, ble funnet hos samtlige (tabell I). Sikling ble også observert hos alle og ble oppgitt å være et stort problem hos 15 pasienter. Ved intervju kom det frem at 15 pasienter hadde gulpet mye, og ni hadde suget dårlig i spedbarnsalder. Kun ett foreldrepar sa at barnet deres hadde spist normalt som spedbarn. Mer enn halvparten av foreldrene hevdet at barna spiste vanlig mat, men ved nærmere spørsmål viste det seg at de tygget dårlig og moset maten med tungen. Resultatet var at de svelget store biter eller helt unngikk hard eller seig mat.

Alder ved diagnose. Median alder ved foreldrenes engstelse for barnas utvikling var 5,5 måneder, mens median alder ved diagnosetidspunkt var 64 måneder (tabell III). Median alder ved diagnosetidspunkt var signifikant lavere for pasienter født etter 1990 sammenlignet med pasienter født før 1990 (tabell IV).

Hjelpetiltak. Hjelpetiltak som hadde vært igangsatt er oppsummert i tabell V. Tretten pasienter hadde trehjulssykkle som de mestret i varierende grad. Elleve pasienter hadde behov for rullestol eller vogn når de skulle på tur. Åtte pasienter hadde hatt tilbud om riding, hvor foreldrene mente at barna hadde fått bedre stabilitet som et resultat av dette. Det er ikke informasjon om hvem som har gjennomført bassengtrening, men alle pasientene hadde fått dette tilbudet. To kunne svømme eller flyte selvstendig uten hjelpemidler. I av- og påklædning trengte alle pasientene hjelp til det meste, selv om de deltok med å løfte benet eller strekke ut armen. Noen kunne ta av seg enkle ting som lue og sokker.

Nitten av pasientene hadde fått fysioterapi. Start av fysioterapi varierte fra spedbarnsalder til tre år, med et gjennomsnitt ved 13 måneders alder. Ti pasienter hadde fått Vojta-behandling (12), to hadde fått Bobath-behandling (13), og de øvrige hadde fått annen type generell motorisk stimulering. Seks brukte spesialsko eller såler på grunn av for stor belastning på fotens medialside. Tre pasienter fikk fysioterapiveiledet motorisk stimulering med hjelp av assistent eller miljøarbeider i barnehage, skole eller av personalet i avlastningshjem. Svært få pasienter hadde fått systematisk munnstimulering. De som hadde fått munnstimulering hadde ofte fått det av pedagoger i barnehagen.

Kognitiv utvikling. Den kognitive utviklingen tilsvarte en median mental alder på 10 måneder (7-23 måneder) i følge Griffiths utviklingsskalaer (11). Interessen for leker var svært variabel. De fleste lekene ble puttet i munnen, banket eller viftet med eller sluppet på gulvet, mens noen av barna kunne bruke enkle leker slik som kjøre med bil og bygge med klosser. Dette mønsteret gikk igjen i alle aldersgrupper og ble bekreftet ved observasjon og intervju med foreldrene. En omfattende analyse av kognitiv utvikling hos AS fra den foreliggende studien vil bli publisert i nær fremtid (Andersen WH, Rasmussen RK, Strømme P: Levels of cognitive and linguistic development in Angelman syndrome: a study of 20 children. Logopedics Phoniatrics Vocology (akseptert)).

## Diskusjon

Det kliniske pasientmaterialet på 26 pasienter med AS utgjorde omtrent tre firedeler av alle kjente norske pasienter med AS ved starten av studien. De 22 pasientene som presenteres med resultater i denne undersøkelsen kan betraktes som et representativt utvalg for pasienter med AS.

Undersøkelsen bekrefter tidligere studier om at AS innebærer betydelig grad av motoriske funksjonshemming i tillegg til alvorlig mental retardasjon (2). Det kognitive utviklingsnivået, med median mental alder på 10 måneder i vårt materiale, ble vurdert som enda lavere enn det motoriske utviklingsnivået. Det lave kognitive utviklingsnivået gjorde det vanskelig å bruke motoriske tester. Flere motoriske tester ble vurdert uten at det ble funnet en egnet test for motorisk utvikling som også fikk med seg kvalitetsavvik og ataksi. Når barna ikke tok instruksjon ble det derfor mer en observasjon av grov- og finmotorikk og daglige funksjoner. Bruk av andre studier som sammenligningsgrunnlag falt derfor vanskelig. Den umodne finmotorikken vurdert ut fra håndfunksjonsnivå (tabell I) ble vurdert i større grad å henge sammen med alvorlige mentale retardasjonen enn cerebellar ataksi.

Grovmotorisk utvikling. Det grovmotoriske utviklingsnivået i vår undersøkelse ble bedømt til å variere mellom ni og 30 måneder. Til tross for median kronologisk alder på 76 måneder hadde svært få pasienter ferdigheter utover 24 måneder, og det kunne synes som om dette aldersnivået stort sett representerte et «tak» på grovmotoriske ferdigheter. Som vist i tabell II var aldersspredningen for passering av de grovmotoriske milepælene svært vid, noe som også er funnet i en tidligere undersøkelse (14). Kvaliteten på ferdighetene, vurdert ut fra klinisk skjønn og erfaring, var klart nedsatt i forhold til et normalt fungerende barn (9). Uttalt cerebellar ataksi var sterkt medvirkende til at åtte pasienter ikke kunne gå selvstendig utendørs (se tabell I). Alle pasientene hadde lært å sitte.

Tiltak. Ut fra generelle betraktninger bør tiltak som startes baseres på kliniske avvik, gjerne i spedbarnsalderen. En av yrkesgruppene det er naturlig å knytte til slike tiltak, er fysioterapeuter, som bør være med på å lede tanken mot AS når de får henvist barn med psykomotorisk retardasjon, ataksi og epilepsi, ledsaget av spiseproblemer og sikling. Den lett provoserbare latteren er karakteristisk for AS, selv om mange foreldre ikke oppfatter den som problematisk eller unormal. Som det fremgår i tabell III, var det en lang median latenstid på 58,5 måneder (knappe fem år) mellom det tidspunktet da foreldrene begynte å bekymre seg for barnets utvikling – frem til diagnosen AS ble stillet. Det faktum at alderen for diagnosetidspunktet har gått betydelig ned i de senere år, se tabell IV, kan tolkes som et utslag av økt tverrfaglig oppmerksomhet om psykomotorisk utviklingshemming generelt, men også for økt interesse for AS spesielt. Tilsvarende studier som har undersøkt endring av diagnosetidspunkt for syndromer i samme gate som AS – for eksempel Rett syndrom, som viser samme tendens (Skjeldal OH, upubliserte data).

Våre resultater viser at de viktigste hjelpetiltakene har vært å trene på grovmotoriske ferdigheter og å hjelpe barnet til en stabil gangfunksjon (tabell V). All trening må derfor tilpasses barnets mentale nivå for at den skal ha noen hensikt. Vår undersøkelse viste også tydelig at det i liten grad hadde vært fokusert på nedsatt munnmotorikk. Orofacial stimulering er et område som bør intensiveres for om mulig gjøre måltidene enklere og redusere sikling.

Studiens begrensninger. En begrensning i studien kan være at deler av informasjonen er innhentet via intervju av foreldre. I et forsøk på å rette opp eventuell feilinformasjon ble helsestasjonene kontaktet for å verifisere foreldrene. Resultatene indikerer at informasjonen fra foreldre og helsestasjon til sammen ga et korrekt bilde av forholdene, da verdiene av grovmotorisk ferdighet er innenfor rammen av internasjonale Angelmanstudier.

Klinisk nytteverdi. Studien gir et bilde av motoriske handikap, spredning av motoriske utviklingsferdigheter, og viser et tverrsnitt av hva slags tilbud AS pasienter blir tilbudt. En analyse av nytten av disse tilbudene vil fordre et prospektiv studiedesign med kontrollpopulasjon og ligger utenfor rammen av denne studien. Et aspekt som tilsvarende studier tidligere ikke tilstrekkelig har belyst, er den lange latenstiden fra foreldrene begynner å bekymre seg for barnets utvikling og til diagnosen AS stilles. I dette tidsintervallet er pasientene vurdert av helsepersonell fra flere profesjoner, blant disse fysioterapeuter. Denne profesjonen og andre som kommer i kontakt med funksjonshemmede barn, kan bidra til å redusere denne latensperioden til riktig diagnose stilles. Økt oppmerksomhet på diagnosen over tid har sannsynligvis skjedd, noe som kan tolkes gjennom resultatene presentert i tabell IV. Tidlig og riktig syndromdiagnose vil i mange tilfeller være ensbetydende med bedre totalomsorg for pasienten med multiple handikap (15).

### **Oppsummering**

Barn med AS har reduserte motoriske og mentale ferdigheter og har behov for tiltak fra tidlig alder. Deres familier vil trenge hjelp fra lege, spesialpedagog, fysioterapeuter, avlaster, assistent i barnehage/skole, sosionom og så videre, på grunn av det svært reduserte funksjonsnivået i daglige aktiviteter. Det blir derfor av interesse at diagnosen stilles så tidlig som mulig og at familiene til barn med AS får samkjørt tiltak som habiliteringsteam og ansvarsgruppe.

**Tabell I:** Motoriske ferdigheter hos pasienter med Angelman syndrom.

### **Grovmotorikk Antall**

Gå uten støtte 16/221

Krabbe 22/22

Sitte 22/22

### **Finmotorikk**

Presist pinsettgrep 0/22

Primitivt pinsettgrep 6/22

Helhåndsgrep 16/22

### Munn- og svelgefunksjon

Orofacial dysfunksjon 22/222

Økt gulpetendens 15/223

Sugevansker 9/153

- 1 To pasienter kunne bare gå noen få skritt innendørs.
- 2 Hypoton leppemuskulatur, åpen munn, sikling, tungeprotrusjon.
- 3 Hovedsakelig i spedbarnsalderen.

**Tabell II:** Utvalgte motoriske milepæler hos 22 barn med Angelman syndrom.

Variabel	Antall observerte barn*	Median alder (måneders)	Aldersspredning (måneders)
Sitte	21	18	8-34
Gå med støtte	21	36	12-48
Gå uten støtte	16	49	20-102

Et barn var for ung til å forvente at det kunne gå.

**Tabell 111** Tid i måneder fra foreldrenes engstelse for barnets utvikling til syndrom-diagnosen ble stillet.

	Median alder (måneders)	Spredning
Foreldrenes engstelse	5.5	0.5-15
Alder ved diagnose	64	23-131

**Tabell IV:** Forskjeller i alder ved diagnostidspunktet for barn født før og etter 1990. Absolutte aldersspredning er angitt i parentes.

	Født før 1990	Født etter 1990	P-verdi
	(n=12)	(n=10)	
Median alder (måneders)	77(58-131)	39(23-78)	0,0004

**Tabell V:** Oversikt over motoriske hjelpetiltak til pasienter med Angelman syndrom.

### Igangsatte hjelpetiltak Antall

Bassentrening 22/221

Fysioterapi 19/22

Trehjuls sykkel 13/22

Rullestol/vogn 11/22

Riding 8/22

Spesialsko 6/22

- 1 To av pasientene hadde lært å svømme.

### Litteratur

1. Angelman H: Puppet children. A report on three cases. Dev Med Child Neurol 1965, 7, 681-8.
2. Clayton-Smith JC: Clinical research on Angelman syndrome: observations on 82 affected individuals in the United Kingdom. Am J Med Genet 1993, 46, 12-5.

3. Boyd SG, Harden A, Patton MA: The EEG in the early diagnosis of the Angelman (happy puppet) syndrome. *Eur J Pediatr* 1988, 147, 508-13.
4. Magenis RE, Toth-Fejal S, Allen LJ, Black M, Brown MG, Budden S, Cohen R, Friedman JM, Kalousek D, Zonana J: Comparison of the 15q deletions in Prader-Willi and Angelman syndromes: specific regions, extent of deletions, parental origin, and clinical consequences. *Am J Med Genet* 1990, 35, 339-45.
5. Nicholls RD, Pai GS, Gottlieb W, Cantu ES: Paternal uniparental disomy of chromosome 15 in a child with Angelman syndrome. *Ann Neurol* 1992, 32, 512-8.
6. Cassidy SB, Dykens E, Williams CA: Prader-Willi and Angelman syndromes: Sister imprinted disorders. *Am J Med Genet* 2000, 97, 136-46.
7. Chan CTJ, Clayton-Smith J, Cheng XJ, Buxton J, Pembrey ME, Malcom S: Molecular mechanisms in Angelman syndrome: a survey of 93 patients. *J Med Genet* 1993, 30, 895-902.
8. Kyllerman M: On the prevalence of Angelman syndrome. *Am J Med Genet* 1995, 59, 405.
9. Strømme P, Hagberg G: Aetiology in severe and mild mental retardation: a population based study of Norwegian Children. *Dev Med Child Neurol* 2000, 42, 76-86.
10. Illingworth RS: The development of the infant and young child. Normal and Abnormal. 9 utgave. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1987.
11. Griffiths R: The abilities of babies. London, University of London Press. Svensk utgave: Psykologiforlaget, (1954)1980.
12. Vojta V: Die zerebralen Bewegungsstörungen im Säuglingsalter. Frühdiagnose und Frühtherapie. 3 utgave. Stuttgart, Ferdinand Enke Verlag, 1981.
13. Bobath K: A Neurophysiological Basis for the Treatment of Cerebral Palsy. 2 utgave. London, Spastics International Medical Publications, 1980.
14. Buntinx IM, Hennekam RCM, Brouwer OF, Stroink H, Beuten J, Mangelschots K, Fryns JP: Clinical profile of Angelman Syndrome. *Am J Med Gen* 1995, 56, 176-83.
15. Strømme P: Syndromer – riktig diagnose gir bedre oppfølging. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998, 118, 1539.