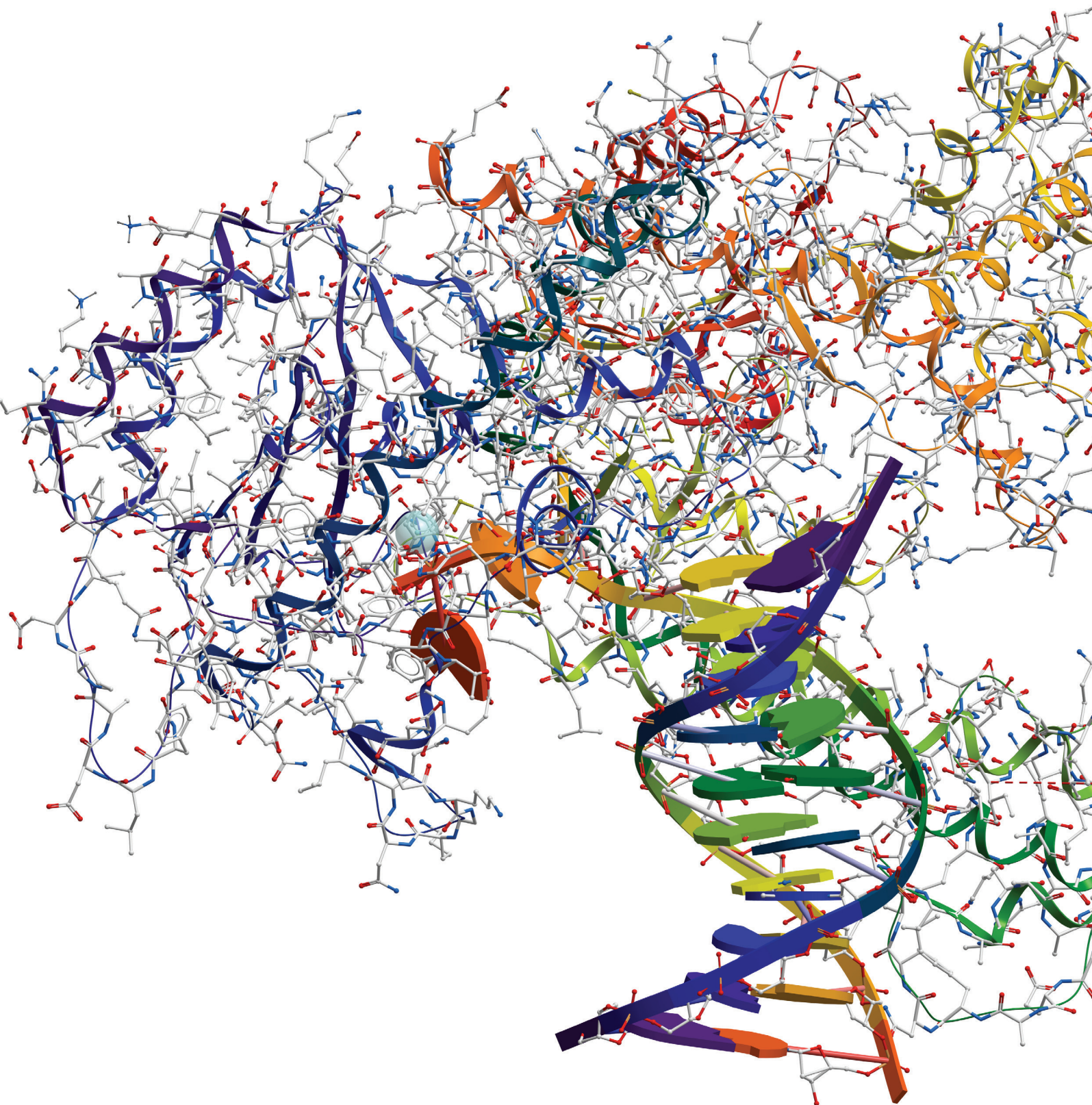




FORSKNINGSPROSJEKTER - NASJONALE TJENESTER - REGIONALE KOMPETANSESENTRER



Faglig rapportering 2012

HELSE VEST

Lerfald S, Thorstensen RC

***Faglig rapportering 2012: Forskningsprosjekter,
nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre***

KKF Forskningsrapport 2013-01, ISBN 978-82-8045-027-2

**Trykk: Bergen Grafisk AS
1. opplag: 160 eksemplarer
Elektronisk versjon, Det regionale samarbeidsorganet.
<http://samarbeidsorganet.helse-vest.no>**

Illustrasjoner: www.colourbox.com

**Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning
Sekretariatet for Det regionale samarbeidsorganet
Armauer Hansens hus
Haukeland universitetssjukehus
N-5021 Bergen, Norway
Telefon + 47-55975535
E-post: forskning@helse-vest.no**

**ISSN 1504-8659
ISBN 978-82-8045-027-2**

Forord

En liten milepæl er nådd nå når Helse Vest presenterer sin 10. rapport basert på faglige årsrapporter fra nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre, samt fra forskningsprosjekter som har mottatt forskningsmidler fra Helse Vest. Årets rapport er bygget over samme lest som tidligere, og baserer seg på innrapportert aktivitet for året 2012 sammenlignet med tidligere år.

Rapportene fra nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre er samlet på en egen nettside med data fra og med 2007: <http://nasjonaletjenester.ihelse.net>. De innrapporterte opplysningene fra forskningsprosjektene er tilgjengelig i et søkbart forskningsregister som inneholder data fra Helse Vest fra og med 2003. Registeret er offentlig tilgjengelig på følgende nettadresse: <http://forskningsprosjekter.ihelse.net>.

eRapport benyttes av og utvikles i samarbeid med de øvrige regionale helseforetakene og Helsedirektoratet.

Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning v/seniorrådgiver Sølvi Lerfald og spesialrådgiver IS Reidar Thorstensen har det redaksjonelle ansvaret for *Faglig rapportering 2012*.

Helse Vest RHF
7. februar 2013

Baard-Christian Schem
Fagdirektør, Helse Vest
Leder for Det regionale samarbeidsorganet

Det regionale samarbeidsorganets nettside:
<http://samarbeidsorganet.helse-vest.no/>

Innholdsfortegnelse

Forord	2
 Del 1: Hovedinntrykk fra rapporteringen 2012	
Hovedinntrykk – forskningsprosjekter, nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre	15
Tidsskrift.....	16
Sammenheng mellom ressursbruk og forskningsproduksjon.....	17
Årets topplister	18
Nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre.....	19
Nettportalen	19
Forankring.....	19
Oppfølging av rapportering av nasjonale tjenester.....	20
Forskning	21
Forskningsprosjekter og – nettverk	21
Undervisning, informasjons- og veiledningsvirksomhet	22
Kvalitetsverktøy.....	23
Årets topplister for nasjonale og regionale tjenester	23
Helse Vests forskningsmidler 2012.....	25
Sluttrapporter	25
Prosjekttyper og vitenskapelig produksjon	25
Health Research Classification System (HRCS).....	27
Nasjonale strategier	29
Fagområde og prosjekttipe	31
Kliniske intervensjonsstudier.....	32
Tilknytning til nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre	34
Bruk av data fra godkjente nasjonale kvalitetsregistre	34
Administrasjon av prosjektene	34
Lover og forskrifter	35
Belønningsmidler for forskningsproduksjon.....	37
 Del 2: Nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre 2012	
<u>Nasjonale behandlingstjenester</u>	
Nasjonal behandlingstjeneste for avansert brannskadebehandling.....	39
Nasjonal behandlingstjeneste i strålekniv.....	42
Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling.....	44
Nasjonal behandlingstjeneste for yrkesmedisinsk utredning av yrkesdykkere	47
Nasjonal behandlingstjeneste for gynekologiske fistler.....	49
Nasjonal behandlingstjeneste for vestibularisschwannom	51
Nasjonal behandlingstjeneste for funksjonsforbedrende kirurgi på.....	53
 <u>Flerregionale behandlingstjenester</u>	
Flerregional behandlingstjeneste for episklral brachyterapi	55
Flerregional behandlingstjeneste for usikker somatisk kjønnsutvikling	58
Flerregional behandlingstjeneste for leppe-kjeve-ganespalte	60
Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon.....	63

Flerregional behandlingstjeneste for kirurgi ved bensarkom.....	65

Nasjonale kompetansetjenester

Nasjonal kompetansetjeneste for hjemmerespiratorbehandling	67
Nasjonal kompetansetjeneste i vestibulære sykdommer	70
Nasjonal kompetansetjeneste for Multippel sklerose	73
Nasjonal kompetansetjeneste for porfyrissykdommer (NAPOS)	76
Nasjonal kompetansetjeneste for trope- og importsykdommer	79
Nasjonal kompetansetjeneste i gastroenterologisk ultralyd	81
Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd	84
Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB)	86
Nasjonal kompetansetjeneste for søvn sykdommer (SOVno)	89
Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten	92

Regionale kompetansesentre

Regionalt kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri	94
Regionalt kompetansesenter i lindrende behandling	96
Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft	99
Regionalt kompetansesenter i sykehushygiene	101
Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning	103
Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter (RAKOS)	105
Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering	108
Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR)	111
Regionalt kompetansesenter for eldre medisin og samhandling (SESAM)	113

Andre sentre

Senter for genterapi	116
Norsk senter for maritim medisin	118

Del 3: Forskningsprosjekter, årsrapporter 2012

Forskerutdanning - doktorgrad

Janice Andersen	121
Åse Berg	122
Linda Berg	123
Einar Birkeland	125
Hanne Marit Bjørgaas	126
Trine Elholm Bjånesøy	127
Alessandro De Bortoli	128
Njål Brekke	129

Noreen Butt	130
Hege S Havstad Clemm	131
Geir Olav Dahle	132
Eli B. Eikefjord	133
Ingvild Øvstebø Engesæter	134
Sveinung Fjær	136
Elisabeth Flo	137
Håvard Foyen	138
Liv Beathe Gansmo	139
Trude Gildestad	140
Maria Winther Gunnes	141
Hans Jørgen Timm Guthe	142
Thomas Haug	143
Arvid Steinar Haugen	145
Alexander Hellesen	147
Jenny Hild Aase Husby	148
Françoise van den Haak-Siepel	149
Henrik Underthun Irgens	150
Kjetil Isaksen	151
Nina Louise Jebsen	152
Svein Joar Auglænd Johnsen	153
Kristin Jonsdottir	155
Thomas Kadar	157
Ute Kessler	158
Gøril Knutsvik	159
Ann-Helen Kristoffersen	160
Lene Bjerke Laborie	162
Eivind Larssen	164
Kristin Laugaland	165
Maria Boge Lauvsnes	167
Lina Wik Leiss	168
Iren Høyland Löhr	169
André Madsen	170
Bård Mannsåker	171
Thegna Mavroconstanti	172
Helga Bergljot Midtbø	173
Jannike Mohn	174
Craig Myrum	175
Arild Opheim	176
Ketil Oppedal	177
Teresa Maria Osland	179

Kjersti Oterhals	180
Inga Reigstad	182
Merete Røthing	183
Ragnar Kvie Sande	184
Johannes Cornelis Schrama	185
Hildur Skuladottir	186
Grete Slettom	187
Michael Langballe Storebø	188
Svein Isungset Støve	189
Terje Sundstrøm	190
Eirik Søfteland	192
Hogne Sønnesyn	193
Randi Julie Tangvik	194
Erling Tjora	195
Håvard Trønnes	196
Torstein Valborgland	197
Bente Johanne Vederhus	198
Gyri Veiby	200
Maria Vollsæter	201
Marek Wagner	203
Gro Janne Henningsen Wergeland	204
Jo Erling Riise Waage	206
Sven Young	207
Kristian Ytre-Hauge	208
Sverre Morten Zahl	209

Forskerutdanning - korttidsstipend

Sigrunn Drageset.....	210
Petter Schandl Sanaker.....	211
Marit Sverresdotter Sylte	212

Forskerutdanning - postdoktorstipend

Ingvild Aukrust	213
Malgorzata Barczyk	215
Benny Bjørkblom	216
Cecilie Bredrup	217
Dana Cramariuc	218
Einar Skulstad Davidson	220
Maria Doitsidou	221
Cathrine Ebbing	222

Marianne Hauglid Flågeng	224
Michaela Dreetz Gjerstad	225
Ingfrid S. Haldorsen	226
Kimberley Joanne Hatfield	228
Kristoffer Haugarvoll	229
Lars Herfindal	230
Liv Bolstad Hysing	232
Marjolein M. Iversen	233
Ane Johannessen	234
Jørg Kessler	235
Tarja Annikki Rajalahti Kvalheim	236
Johannes Lange	237
Helle Lybæk	238
Christian Moltu	239
Rune Nielsen	240
Tina Pavlin	241
Maj-Britt Posserud	242
Kari Rostad	243
Maria Th Barøy Ræder	244
Helge Ræder	245
Åse Sivertsen	246
Ingunn Stefansson	247
Øyvind Sverre Svendsen	248
Lin Sørensen	249
Ingelin Testad	250
Øivind Grytten Torkildsen	251
Janniche Torsvik	253
Jone Trovik	254
Charalampos Tzoulis	256
Bjørn Egil Vikse	257
Eike Wehling	259
Xiang Ming Xu	260
Jannike Øyen	261

Flerårige forskningsprosjekter

Christian Beisland	262
Ellen Berggreen	263
Frode S. Berven	264
Martin Biermann	266
Laurence Bindoff	267

Rolf Bjerkvig	268
Clive Bramham	270
Cecilie Bredrup	271
Olav Dahl	272
Kenneth Dickstein	278
Maria Doitsidou	279
Stein Ove Døskeland	280
Per Øyvind Enger	281
Elisabeth Ersvær	282
Hans-Hermann Gerdes	283
Eva Gerdts	284
Odd Helge Gilja	285
Bjørn Tore Gjertsen	286
Lise Bjørkhaug Gundersen	291
Marit Hafting	292
Espen Hartveit	293
Stephanie Le Hellard	294
Gunnar Houge	295
Kenneth Hugdahl	297
Paul Husby	298
Eystein Husebye	299
Rune Haaverstad	301
Jan Haavik	303
Karl-Henning Kalland	305
Xisong Ke	307
Ute Kessler	308
Astrid Olsnes Kittang	309
Jørgen Krohn	310
Nina Langeland	312
Alf Inge Larsen	313
Aurelia E Lewis	315
Ernst A. Lien	316
James Lorens	317
Astri Johansen Lundervold	319
Morten Lund-Johansen	321
Aurora Martinez	322
Olav Mella	324
Gunnar Mellgren	325
Dag Moster	327
Simon Geir Møller	328
Pål Rasmus Njølstad	330

Rolf K. Reed	333
Anita Ryningen	335
Helge Ræder	336
Eyvind Rødahl	337
Jarle Rørvik	338
Jørn Vegard Sagen	339
Helga B Salvesen	340
Jan Sture Skouen	343
Cecilie Svanes	345
Per Magne Ueland	347
Jan Erik Varhaug	350
Bjørn Egil Vikse	351
Ketil J. Ødegaard	355
Nina Øyen	357

Korttidsprosjekt

Martin Biermann	359
Clara Gram Gjesdal	360
Christian A. Helland	361
Leiv Magne Hove	362
Torvid Kiserud	363
Guri Rørtveit	364
Oddbjørn Straume	365
Rune J. Ulvik	366
Knut Wester	367

Utenlandsstipend

Pål Rasmus Njølstad	368
Helga B Salvesen	371
Cecilie Svanes	373

Posisjoneringsmidler

Ove Furnes	375

Strategiske midler

Bilddiagnostikk - MedViz

Odd Helge Gilja	376
Martin Biermann	392

Eli Renate Grüner	393
Ingfrid Salvesen Haldorsen	394
Trygve Hausken	396
Arvid Lundervold	397

Regional helsefaglig forskningssatsing

Monica W Nortvedt	463
John Roger Andersen	385
Heidi Øksnes Markussen	386
Anette Storesund	389
Anne Kari Aarstad	390

Fedme - ernæring og kirurgi

Gunnar Mellgren	387
Trond Markestad	381
Ottar Nygård	383
Villy Våge	384

Stimuleringsområder

Jon Bolstad	399
Miriam Hartveit	400
Olav Klausen	401
Anette Hylén Ranhoff	403

Psykisk helse

Raman Dhawan	405
Åsa Hammar	406
Odd Havik	407
Odd E Havik og Einar Heiervang	410
Tone Elise Gjøtterud Henriksen	413
Jan Olav Johannessen	414
Erik Johnsen	419
Ute Kessler	421
Gerd Kvale	423
Tor Kjetil Larsen	424
Anders Lund	425
Kerstin von Plessen	428
Bjarte Stubhaug	430
Marius Veseth	431
Ketil J. Ødegaard	432

Regional satsing på rusforskning

Kjersti Egenberg	434
Espen Enoksen	436
Kari B. Gunnarshaug	437
Kjell G. Håland	438
Ola Jøsendal	441
Else-Marie Løberg	443
Sverre Nesvåg	444
Arvid Skutle	447
Finn Trædal	448
Amund Aakerholt	449

Samhandlingsforskning

Eva Biringer	450
Håkon Hofstad	452
Rolf Horne	454
Marjolein Iversen	456
Kristian Oppedal	457
Else C. Rustad	458
Ketil J. Ødegaard	459

Prioritering på tvers av kliniske fagområder

Ole Fridtjof Norheim	461

Forskningsprogram hjerneslag

Lars Thomassen	466

Nevroforskning og bevegelsesforstyrrelser

Jan Petter Larsen	468

Del 4: Forskningsprosjekter, sluttrapporter 2012**Forskerutdanning - doktorgrad**

Karsten Gravdal	471
Anniken Hamang	472
Øyvind Kommedal	474
Hans Morten Kristiansen	475
Haldis Økland Lier	477
Ane Cecilie Munk	478
Bergithe Oftedal	480
Pirjo-Riitta Salminen	482
Silje Skrede	483

Lizhi Sun	484
Jone Trovik	486
Dag Tveitnes	489
Wenche ten Velden Hegelstad	490
Stig Wergeland	492

Forskerutdanning - postdoktor

Mona K Beyer	494
Ingvild Sveinsgjerd Fenne	496
Synnøve Lian Johnsen	497
Cecilie Brekke Rygh	498
Anette Storstein	499
Line Wergeland	500

Flerårige forskningsprosjekter

Per Sigvald Bakke	501
Øystein Bruserud	503
Ove Furnes	506
Hans-Hermann Gerdes	507
Paul Husby	508
Eystein S. Husebye	510
Xisong Ke	512
Per Eystein Lønning	513
Per Eystein Lønning	516
Trond Markestad	519
Ottar Nygård	521
Frits Thorsen	523
Christian A. Vedeler	524

Strategiske satsinger

Ivan Viola	526
Jeanette Bjørke-Bertheussen	528
Åsa Hammar	529
Sverre Nesvåg	531

Del 5: Lister og registre

Tematisk oversikt over forskningsprosjektene.....	533
Medisinske kvalitetsregistre knyttet til nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre .	548

Nasjonale medisinske kvalitetsregistre godkjent av HOD pr. desember 2012.....	549
Forskningsbiobanker knyttet til nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre	550
Avlagte doktorgrader 2012	551
Manglende rapportering.....	553

Tabeller

Tabell 1: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2012	15
Tabell 2: Vitenskapelige artikler og doktorgrader 2012	16
Tabell 3: Topplister innen forfatterskap 2012 – basert på innrapporterte artikler	18
Tabell 4: Nasjonale tjenester og regionale sentre 2012 - fordelt på kategori og tilhørighet.....	19
Tabell 5: Antall rapporterte, vitenskapelige artikler pr type tjeneste, 2012	21
Tabell 6: Kvalitetsverktøy og etableringstidspunkt	23
Tabell 7: Forskningsprosjektene etter prosjekttipe og rapporteringsform - 2012.....	25
Tabell 8: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2012, prosjekter	26
Tabell 9: Ansvarlig institusjon – rapporter, artikler og midler	26
Tabell 10: Ressursbruk nasjonalt prioriterte strategiområder	29
Tabell 11: Forskningsmidler pr fagfelt og forskningskategori – alle prosjekter	30
Tabell 12: Forskningsmidler pr fagfelt og forskningskategori – nasjonale strategier	30
Tabell 13: Andel kliniske intervensjonsstudier med internasjonalt samarbeid 2010-2012.....	33
Tabell 14: Administrasjon av prosjektene - midler i millioner av kroner	35
Tabell 15: Forskning på mennesker og helseopplysninger - andel rapporter, artikler og midler	35
Tabell 16: Forskning på humant biologisk materiale - andel rapporter, artikler og midler	36
Tabell 17: Forsøksdyr i forskning - andel rapporter, artikler og midler.....	36
Tabell 18: Rapporterte doktorgrader etter kandidatens fagbakgrunn, 2007 – 2012	552

Figurer

Figur 1: Utviklingen av doktorgrader 2003 – 2012	15
Figur 2: Vitenskapelige artikler og andre forskningspublikasjoner 2003 – 2012.....	16
Figur 3: Nasjonale tjenester – rapportering og oppfølging	20
Figur 4: Forskningsprosjekter tilknyttet nasjonale tjenester, andel samarbeid 2012	21
Figur 5: Forskningsprosjekter knyttet til nasjonale tjenester	22
Figur 6: Artikler og midler pr rapport (tildelingsenhet) - 2003-2012	26
Figur 7: Andel tilgjengelige midler fordelt på forskningsområde	27
Figur 8: Andel tilgjengelige midler fordelt på forskningsområde	27
Figur 9: Oversikt over HRCS forskningskategorier	27
Figur 10: Andel tilgjengelige midler (mill. kr) fordelt på fagfelt	28
Figur 11: Prosjektmidler 2012 fordelt på strategiområdene	29
Figur 12: Psykisk helse – antall publikasjoner 2009-2012	31
Figur 13: HRCS fagområde og prosjekttipe	32
Figur 14: Andel kliniske intervensjonsstudier etter utstrekning – 2012	32
Figur 15: Forskningsmidler etter fagfelt - intervensjonsstudier og andre studier (mill. kroner)	33
Figur 16: Rapporterte doktorgrader etter kandidatens fagbakgrunn - andel av totalt antall pr. år.	552

Del 1:**Hovedinntrykk fra årsrapportering 2012**

Hovedinntrykk – forskningsprosjekter, nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre

Innledningsvis presenteres hovedtrekk fra årsrapportene 2012 for forskningsprosjekter, nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre i Helse Vest. Prosjekter og tjenester¹ blir senere presentert hver for seg, både i form av hovedinntrykk fra hvert av de to områdene, og som rapporter fra hver enkelt tjeneste (del 2) og prosjekt (del 3 og 4).

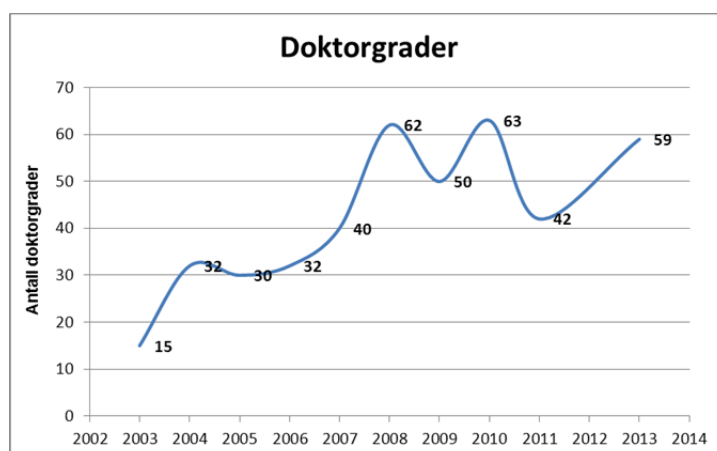
Av hovedtrekk fokuseres i første rekke på vitenskapelig produksjon, som bl.a. måles i antall vitenskapelig artikler, dvs. artikler registrert som vitenskapelige artikler i PubMed samt avlagte doktorgrader. Resultatet fra 2012-rapporteringen viser en økning i antall rapporterte vitenskapelige artikler på 3,5 %, og en økning i antall rapporterte doktorgrader på over 40 %. Rapportens del 5 inneholder en oversikt over de innrapporterte doktorgradene, med tilleggsinformasjon om doktorandens faglige bakgrunn og hovedveileders navn.

Tabell 1: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2012

	Vitenskapelige artikler	Doktorgrader
2003	172	15
2004	267	32
2005	416	30
2006	404	32
2007	441	40
2008	536	62
2009	586	50
2010	563	63
2011	545	42
2012	564	59

Figuren under viser utviklingen i doktorgrader i tiårsperioden. For visualisering av tilsvarende utvikling for unike vitenskapelige artikler, se Figur 2.

Figur 1: Utviklingen av doktorgrader 2003 – 2012



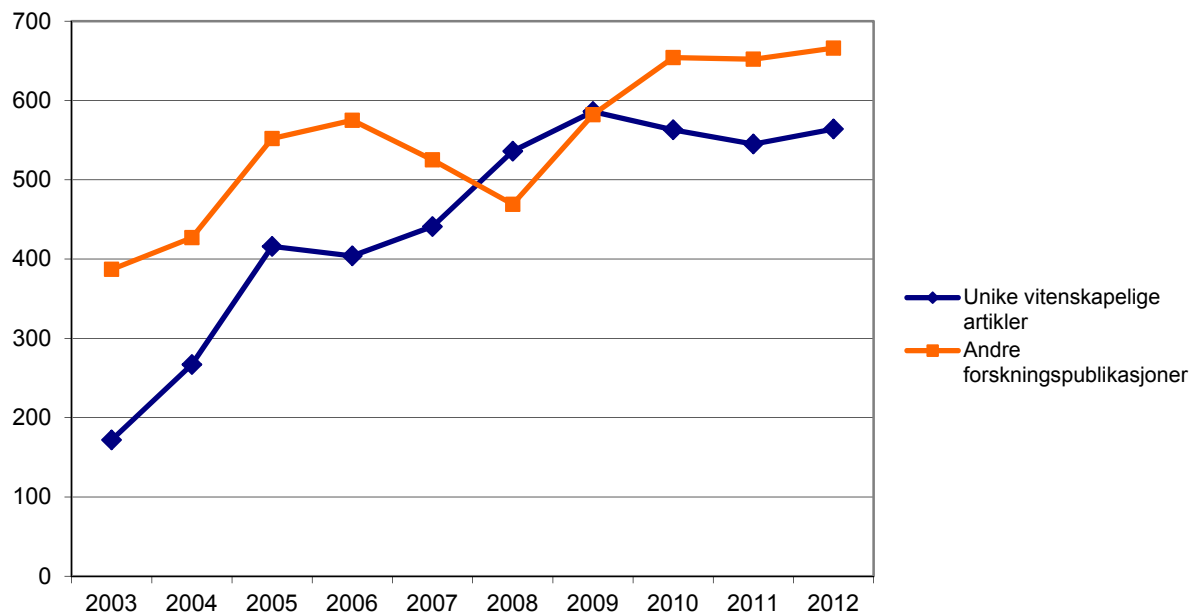
¹ Tjenester vil bli benyttet som fellesbetegnelse for nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre.

Tabell 2: Vitenskapelige artikler og doktorgrader 2012

	Vitenskapelige artikler		Doktorgrader	
	Rapportert	Forskjellige ²	Rapportert	Forskjellige ²
Tjenester	248	235	25	22
Prosjekter	708	442	76	50
Totalt	956	564	101	59

Det er forskningsprosjektene som har en økning i antall rapporterte vitenskapelige artikler; Antall unike artikler har økt fra 334 i 2011 til 442 i 2012. For tjenestene har det vært en nedgang i unike vitenskapelige artikler.

Innsamlingen av forskningsproduksjonsdata har vært lik siden den elektroniske rapporteringen startet i 2003, bortsett fra at sluttrapporter ble innlemmet i rapporteringen fra 2010. Sluttrapportering innebærer at man også fanger opp noe forskningsproduksjon etter at finansieringen fra Helse Vest er avsluttet. Dette er en vesentlig forskjell fra rapporteringen tidligere år. Figuren nedenfor viser utviklingen i antall rapporterte unike vitenskapelige artikler og andre forskningspublikasjoner³ de siste 10 årene. Figuren sier altså noe om omfanget av rapporteringen, og ikke noe om forholdet mellom tilgjengelige forskningsmidler og publikasjoner.

Figur 2: Vitenskapelige artikler og andre forskningspublikasjoner 2003 – 2012

Tidsskrift

Til sammen rundt 2850 forskjellige forfattere har bidratt til de 564 vitenskapelige publikasjonene som er innrapportert i eRapport i 2012. I tillegg kommer forskningsgrupper som i enkelte tilfeller er oppført som forfattere. Aktive forskere publiserer flere artikler gjennom året, og forfatternavnene er for alle de 564 artiklene summert til 4655 navn, noe som gir et gjennomsnitt på 8,25 forfattere pr.

² Tallene i kolonnene merket "Forskjellige" kan ikke summeres, fordi flere artikler og doktorgrader er innmeldt fra både prosjekter og tjenester, noe som for øvrig er en indikasjon på forskningssamarbeid.

³ Publikasjoner som ikke finnes i PubMed.

artikkel. Åtte artikler har kun én forfatter, mens en artikkel hadde 69 forfattere. eRapport henter automatisk inn opplysninger om rapporterte vitenskapelige artikler fra PubMed.

Artiklene er publisert i 358 forskjellige tidsskrift. Tidsskriftene er inndelt i to nivåer⁴, der nivå 2 utgjør topptidsskrifter innen hvert fagområde. I tillegg finnes nivå 2A som består av seks generelle topptidsskrifter. De sistnevnte genererer belønningsmidler fra Det regionale samarbeidsorganet, jf. retningslinjer for dette på samarbeidsorganets nettside: <http://samarbeidsorganet.helse-vest.no>.

Listen nedenfor gir en oversikt over tidsskriftene med fire eller flere rapporterte artikler. Tidsskrift i kategori 2 og 2A er uthevet.

Liste 1: Oversikt over tidsskrift med flest publikasjoner 2012

PLoS One	26	Gynecol Oncol	5
Tidsskr Nor Laegeforen	13	Br J Nutr	4
Acta Neurol Scand Suppl	10	J Atten Disord	4
Acta Orthop	8	J Neurol	4
Br J Cancer	7	Mol Nutr Food Res	4
BMC Cancer	6	Mult Scler	4
Nord J Psychiatry	6	Pediatr Diabetes	4
Schizophr Res	6	Proc Natl Acad Sci U S A	4
Acta Neurol Scand	5	Ultraschall Med	4

Sammenheng mellom ressursbruk og forskningsproduksjon

Det går ofte flere år fra ressursinnsats til forskningsresultater publiseres. Det er viktig å være klar over denne tidsforskyvningen ved tolkning av tabeller og figurer i denne rapporten. Det årsrapporteres for alle prosjekter som har hatt ressursbruk i løpet av året, mens resultatene fra prosjektene vil komme flere år senere. Det kan derfor være misvisende å sammenligne 2012-tildelingen med 2012-produksjonen da en slik sammenligning heller ikke tar hensyn til endringer i aktivitetsnivået. Når vi i enkelt tabeller viser fagområdenes totalt tildelte midler og produksjon, er det for å vise hvor sterkt/svakt hvert område er i forhold til andre fagområder. For å få et riktigere bilde er det behov for tilleggsinformasjon som f.eks. utviklingen over år og om dette er et ungt eller etablert fagmiljø. I Figur 6 og i Tabell 8 presenteres noen slike resultater med fokus på forholdet mellom ressursbruk og forskningsproduksjon i et 10-års perspektiv.

I rapporteringsskjemaet går det klart frem at kun forskningsproduksjon som er et resultat av de regionale (forsknings)midlene skal rapporteres. Det vi ser, er at mange ser ut til å rapportere mye mer enn det, ikke minst for å synliggjøre eget forskningsmiljø, men også fordi det kan være vanskelig for miljøene å peke på at akkurat Helse Vest-midlene har generert akkurat den eller de publikasjonene. Ser vi på årets forskningsprosjekter, viser rapportene at 21 % av prosjektene har finansiering fra flere kilder, og for 9 % utgjør Helse Vest-finansieringen mindre enn 50 % av total finansiering. Det er de flerårige prosjektene som i størst grad har annen finansiering, og det er disse prosjektene som står for den største andelen av de vitenskapelige artiklene.

For nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre, som også rapporterer forskningsproduksjon og som inngår i tallene i denne første delen av hovedinntrykkene fra rapporteringen, er situasjonen enda mer komplisert. De har grunnfinansiering delvis av vertshelseforetaket, delvis av det regionale helseforetaket og delvis av statlig, øremerkede midler. Midler til forskningsprosjekter skal søkes fra andre kilder, deriblant Helse Vest.

⁴ Nivå 2A: En liten gruppe på seks generelle og særlig betydelige tidsskrifter. Vekt: 10. Nivå 2: Ledende tidsskrifter som utgjør omtrent 20 % av publikasjonene. Vekt 3. Nivå 1: Alle andre tidsskrifter som inngår i målesystemet. Vekt 1. Se mer om publiseringskanaler på <http://dbh.nsd.uib.no/kanaler/>.

For å belyse sammenhengen mellom ressursbruk og resultater i enkeltprosjekter kreves det er mer detaljert og løpende registrering, og ikke en punktregistrering som gjøres ved årsrapportering. På nasjonalt plan er det nedsatt en arbeidsgruppe som ser på muligheter rundt disse forholdene gjennom etablering av et felles forskningsadministrativt system. Dette systemet er tenkt integrert med CRISStin for å kunne fange opp forskningsproduksjon etter prosjektavslutning.

Årets topplister

Det er rundt 464 forskjellige førsteforfattere blant de innrapporterte artiklene. I tillegg til de som kommer inn på årets toppliste (fra og med tre publikasjoner som førsteforfatter), er det ytterligere drøyt 55 forskere som har to publikasjoner som førsteforfatter, mens rundt 390 forskere har én publikasjon som førsteforfatter i 2012.

Tabell 3: Topplister innen forfatterskap 2012 – basert på innrapporterte artikler⁵

Førsteforfatter		Sisteforfatter		Uansett posisjon	
Naess H	6	Salvesen HB	10	Ueland PM	22
Bentsen SB	4	Pallesen S	8	Myhr KM	21
Haldorsen IS	4	Bruserud Ø	7	Salvesen HB	20
Knappskog S	4	Lundervold AJ	6	Pallesen S	19
Kristiansen HM	4	Aarsland D	6	Lønning PE	19
McCormack E	4	Lønning PE	6	Eide GE	18
Aurlen D	3	Njølstad RP	5	Gjertsen BT	16
Bell R	3	Gjertsen BT	5	Bjorvath B	16
Berland A	3	Bindoff LA	5	Tronvik J	15
Grytten N	3	Ueland PM	5	Nordhus IH	14
Munk AC	3	Vedeler CA	4	Larsen JP	13
Reikvam H	3	Larsen JP	4	Wentzel-Larsen	13
Torkildsen Ø	3	Eagan TM	4	Lundervold AJ	13
Tzoulis C	3	Øymar K	4	Aarsland D	13
Werner H	3	Faerestrand S	4	Tysnes OB	12
		Havelin LI	4	Bruserud Ø	12
		Plessen KJ	4	Njølstad PR	11
		Bjorvatn B	4	Vollset SE	11
		Sandberg S	4	Knappskog S	11
		Baak JP	4	Larsen LA	11

Det er de erfarne forskerne og hovedveilederne som fyller sisteforfatterlisten. De tre første på denne listen er også inne på listen over forfattere uansett posisjon. *Helga Salvesen* er først av disse på begge listene og topper sisteforfatterlisten. Vi gratulerer!

⁵ Det tas et lite forbehold om navnelikhet. *ÆØÅ* i navnet kan også være en potensiell feilkilde, da noen tidsskrift bruker *øæå*, mens andre transkriberer disse. Begge forhold er forsøkt kontrollert så langt som mulig. Så langt som mulig er det også kontrollert for PubMed-kategori.

Nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre

Nasjonale tjenester omfatter nasjonale behandlingstjenester, flerregionale behandlingstjenester og nasjonale kompetansetjenester. På bakgrunn av RHF-enes gjennomgang av de nasjonale tjenestene i 2008-2009, har Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) utarbeidet ny veileder for dette området, utsendt til RHF-ene i juli 2011. Veilederen er knyttet opp mot *Forskrift nr. 1706 av 17. desember 2010 om godkjenning av sykehus, bruk av betegnelsen universitetssykehus og nasjonale tjenester i spesialisthelsetjenesten, kapittel 4*. Veilederen regulerer blant annet oppgavespekter, navn og innhold i tjenesten, søknads- og godkjenningsprosesser, faglig forankring og rapporteringsplikt. Veilederen og andre sentrale dokumenter knyttet til nasjonale tjenester, er samlet på følgende nettside:

<http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/tema/sykehus/nasjonale-tjenester-i-spesialisthelsetje.html?id=614574>

Det er HOD som beslutter hvilke nasjonale tjenester som skal avvikles og etableres, og veilederen oppdateres jevnlig ut fra dette. Tabellen under viser en oversikt over hvilke nasjonale tjenester pr. 2012 som er etablert og administrativt tilknyttet et helseforetak i Helse Vest. I tillegg viser tabellene oversikt over regionale kompetansesentre og andre sentre som har rapporteringsplikt for 2012.

Tabell 4: Nasjonale tjenester og regionale sentre 2012 - fordelt på kategori og tilhørighet

Kategori	Helse Bergen	Helse Stavanger	Totalt
Nasjonale behandlingstjenester	7	0	7
Flerregionale behandlingstjenester	5	0	5
Nasjonale kompetansetjenester	9	1	10
Regionale kompetansesentre	6	3	9
Andre	2	0	2
Totalt	29	4	33

Endring fra rapportering 2011: Det har kommet til 4 nye behandlingstjenester - tre nasjonale og en flerregional tjeneste, og alle disse er administrativt lagt til Helse Bergen HF.

Nettportalen

Rapportene for hver enkelt tjeneste følger i rapportens del 2. Ved innlevering av rapporten publiseres den automatisk på en egen nettportal: <http://nasjonaletjenester.ihelse.net>. I nettportalen kan man enkelt få tilgang til årsrapportene også fra tidligere år. Mange av de nasjonale tjenestene har egne nettsider. Disse kan nås via årsrapporten i portalen.

Forankring

Alle rapporter forankres administrativt gjennom vertsinstitusjonen. Rapportene fra de nasjonale tjenestene skal i tillegg være forankret gjennom den faglige referansegruppen. Referansegruppene er regulert gjennom HODs veileder, og er et viktig virkemiddel for å sikre mer likeverdig tilgjengelighet til nasjonale behandlingstjenester og for å sikre nasjonal kompetansespredning.

På bakgrunn av årsrapportene og referansegruppens vurdering av årets aktiviteter foretar Helsedirektoratet en gjennomgang for å vurdere hvorvidt de nasjonale tjenestene tilfredsstiller kravene i forskriften og har oppfylt sine oppgaver, eller om det er grunnlag for endring eller eventuelt avvikling av enkelte tjenester. Fra og med rapporteringen for 2011 er Helsedirektoratets vurdering av årsrapportene synliggjort gjennom portalen for nasjonale tjenester, jf. bildet under fra fjorårets rapportering. Fra rundt 1. mai 2013 vil Helsedirektoratets vurderinger av 2012-rapportene bli tilgjengelig.

Bilde 1: Nettportalen for nasjonale og regionale tjenester

Årsrapport 2011

Nasjonal behandlingstjeneste for avansert brannskadebehandling

BESKRIVELSE

Den nasjonale behandlingstjenesten omfatter intensivbehandling og kirurgi ved store brannskader, omfattende høyvoltskader, samt tilstander som trenger tilsvarende behandling (toksisk epidermal nekrolyse/ Stevens-Johnsons syndrom og nekrotiserende fasciitt). Avansert brannskadebehandling ved Brannskadeavsnittet (BSA) ved Haukeland universitetssjukehus inkluderer akuttbehandling av pasienter med store flammeskader, etseskader, elektriske skader og skoldingsskader samt rekonstruksjon av sekveler som følge av disse. Man tilstreber en totalbehandling av pasienten både med hensyn til fysiske skader, psykiske traumer og posttraumatisk rehabilitering. BSA tilbyr innleggelse av barn med skader som omfatter mer enn 10% av kroppsoverflaten, og voksne med skader som dekker over 15% av kroppsoverflaten. Man tilbyr også behandling av pasienter med dype brannskader i ansikt, på hender og på kjønnsorgan. Pasienter innlagt ved BSA krever generelt flere kirurgiske inngrep samt omfattende sår- og intensivmedisinsk behandling, hvilket medfører langvarige opphold. Under oppholdet er det nødvendig med omfattende trening med fysioterapeut, og de fleste pasienter har behov for rehabiliteringsopphold etter utskrivelse.

BESKRIVELSE AV AKTIVITETEN I 2011

Brannskadeavdelingen ved Haukeland Universitetssykehus har totalt 8 sengerplasser, hvorav 4 plasser til respiratorpasienter. Totalt 144 pasienter var innlagt i 2011. Av disse hadde 98 pasienter brannskaderrelaterte lidelser, hvorav 46 pasienter hadde flammeskade, 37 skoldingsskade, 1 høyvoltskade, 14 kontaktskade og 0 frostske. 23 pasienter var innlagt for rekonstruktiv kirurgi, 22 pasienter ble behandlet med intensivmedisinsk behandling, 14 pasienter ble behandlet med kirurgi, 15 pasienter ble behandlet med intensivmedisinsk behandling og 14 pasienter ble behandlet med kirurgi.

HELSE • VEST

Nasjonal behandlingstjeneste
 Etablert i 1984
 45,70 årsverk i 2011

- [Nettside](#)

Ansvarlig person
[Hartmut Heisterkamp](#)
 Helse Bergen HF

Faglig vurdering:

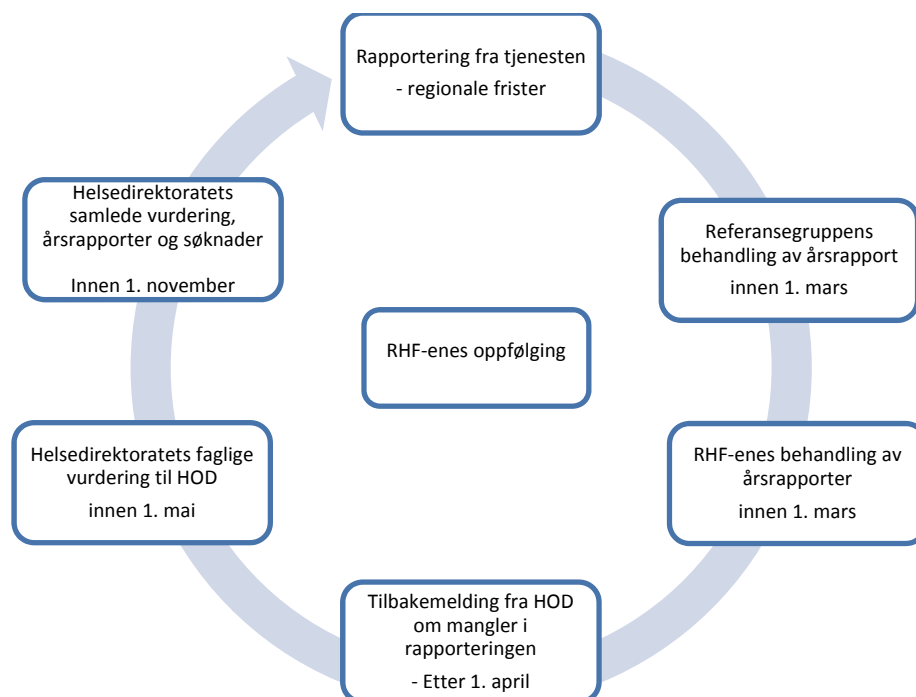
- [Referansegruppen](#)
- [Helsedirektoratet](#)

Årsrapporter:
[2007](#), [2008](#), [2009](#), [2010](#), [2011](#), [2012](#)

Oppfølging av rapportering av nasjonale tjenester

HODs veileder regulerer bl.a. rapporteringsplikt, etablering av nye tjenester og RHF-enes ansvar for oppfølging av tjenestene. I tillegg til de interne prosessene i hvert RHF, er det kontakt mellom sentrale og regionale aktører bl.a. gjennom Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering, RHF-enes fagdirektørmøter og det nasjonale forumsmøtet for utvikling av eRapport, der også Helsedirektoratet er involvert. Figuren under gir en oversikt over de viktigste milepælene knyttet til rapportering og vurdering av tjenestene.

Figur 3 Nasjonale tjenester – rapportering og oppfølging



Forskning

De nasjonale og regionale tjenestene rapporterte 248 vitenskapelige artikler, hvorav 235 forskjellige artikler. Dette er en nedgang i forskjellige artikler på over 6 % fra 2011, en ikke fullt så stor nedgang som fra 2010 til 2011 (10 %). I samme periode har antallet tjenester som rapporterer økt, og selv om økningen er knyttet til behandlingstjenester som vanligvis rapporterer færre publikasjoner enn kompetansetjenestene, forsterker det den nedadgående trenden. Tabellen under viser andel av rapporterte vitenskapelige artikler i 2012 fordelt på type tjeneste. Det er ingen store forskjeller fra tidligere år, og fortsatt er det kompetansetjenestene/kompetansesentrene som rapporterer flest vitenskapelige artikler.

Tabell 5: Antall rapporterte, vitenskapelige artikler pr type tjeneste, 2012

Kategori	2012
Nasjonale behandlingstjenester	10
Flerregionale behandlingstjenester	11
Nasjonale kompetansetjenester	125
Regionale kompetansesentre	81
Andre	21
Totalt	248

Det er rapportert 22 forskjellige doktorgrader som er faglig relatert til en nasjonal eller regional tjeneste, en økning på 30 % fra 2011.

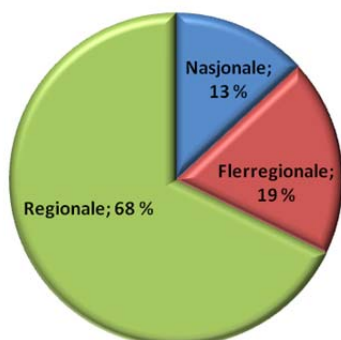
Forskningsprosjekter og – nettverk

Nasjonale tjenester

Nasjonale tjenester har et ansvar for å delta i forskning og for å etablere forskernettverk, jf. HODs veileder⁶. I rapporteringen skal det derfor blant annet gjøres rede for antall pågående forskningsprosjekter og deltakelsen i disse fra de øvrige helseregionene, og det spørres spesifikt om deltakelse i analyse og publisering.

Totalt er det rapportert 214 prosjekter knyttet til de nasjonale tjenestene, samme som i 2011 (215 prosjekter). I figuren nedenfor vises andel av forskningsprosjekter fordelt etter grad av samarbeid med andre regioner. Andelen nasjonale (deltakelse fra alle regioner) og flerregionale (deltakelse fra minst 2 regioner) prosjekter har økt med 5 % fra 2011, og økningen er knyttet til flerregionale prosjekter (fra 13 % til 19 %).

Figur 4: Forskningsprosjekter tilknyttet nasjonale tjenester, andel samarbeid 2012



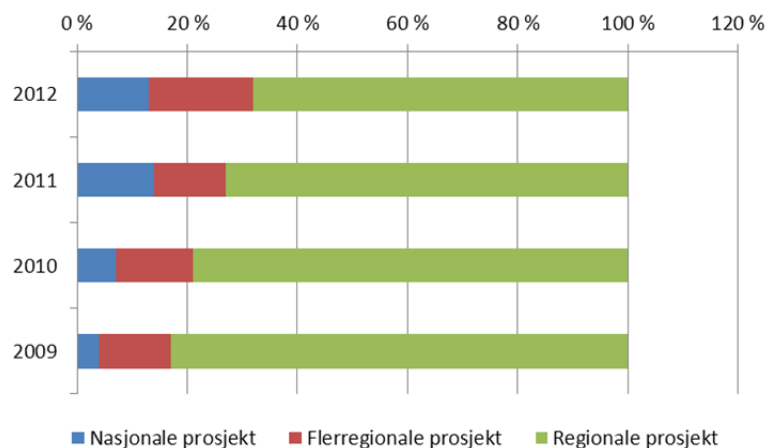
⁶ <http://www.regjeringen.no/upload/HOD/SHA/Veiledernasjonaltjenester01022013b.pdf>

20 av de 22 nasjonale tjenestene oppgir å ha pågående forskningsprosjekter, og 13 tjenester har nasjonale eller flerregionale prosjekter. Fire nasjonale kompetansetjenester oppgir å ha nasjonale prosjekter (antall prosjekter i parentes):

- Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd (19)
- Nasjonal kompetansetjeneste for Multippel sklerose (7)
- Nasjonal kompetansetjeneste i gastroenterologisk ultralyd (1)
- Nasjonal kompetansetjeneste i vestibulære sykdommer (1)

Figuren nedenfor viser utviklingen de siste 4 årene av andel prosjekter med involvering fra flere regionale helseforetak:

Figur 5 Forskningsprosjekter knyttet til nasjonale tjenester - andel nasjonale, flerregionale og regionale 2009 – 2012



Nasjonale og regionale tjenester

Figuren ovenfor viser de nasjonale tjenestene i forhold til pågående forskningsprosjekter. For alle tjenestene samlet har 28 av 33 nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre/tjenester pågående forskningsprosjekter, og totalt er det rapportert om 284 pågående forskningsprosjekter, litt færre enn i 2011. Prosjektene er fordelt på 70 % regionale prosjekter, 18 % flerregionale prosjekter og 11 % der det er deltakere fra alle helseregioner i samarbeid om analyse og publisering.

Vel 60 % av prosjektene ble startet opp i løpet av de tre siste årene, men det er også registrert prosjekter som startet opp allerede i 2002.

Undervisning, informasjons- og veiledningsvirksomhet

HODs veileder stadfester at nasjonale tjenester skal bidra i relevant undervisning, og skal sørge for veiledning, kunnskaps- og kompetansespredning til helsetjenesten, andre tjenesteytere og brukere. Tilsvarende oppgaver er lagt til de regionale kompetansesentrene gjennom styresak 078/03 *Kriterier for regionale kompetansesentre i Helse Vest RHF*.

Undervisning

Samtlige tjenester har bidratt til utdanning av helsepersonell, og det rapporteres om til sammen 8560 undervisningstimer, og de nasjonale tjenestene står for 82 % av disse. For de nasjonale tjenestene har 34 % av totalt 7077 undervisningstimene vært undervisning der også helsepersonell fra andre regioner har deltatt. Dette er en økning på 8 % fra 2011. 21 av 22 nasjonale tjenester har undervist helsepersonell fra andre regioner; Unntaket er Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

Informasjons- og veiledningsvirksomhet

De nasjonale og regionale tjenestene registrerer informasjons- og veiledningsvirksomhet i form av konferanser, kurs, seminarer, veiledningsmateriell, intervjuer og nettmøter. For hver aktivitet er det valgt primær målgruppe, som velges basert på et sett forhåndsdefinerte kategorier.

Det har vært en kraftig økning i antall rapporterte aktiviteter innen informasjons- og veiledningsaktivitet, 996 ulike aktiviteter mot 654 i 2011: 61 % av aktivitetene er rettet mot helsepersonell i kommunehelse- og spesialhelsetjenesten, 11 % er rettet mot pasienter og pårørende, mens 28 % er rettet mot andre målgrupper som allmennheten og politikere. 72 % av aktivitetene er rapportert av de nasjonale tjenestene.

Nær 45 % av aktivitetene knyttet til de nasjonale tjenestene er rettet mot andre regioner.

Kun 2 av de 22 nasjonale tjenester har ikke rapportert informasjons- og veiledningsvirksomhet i 2012, og det er kompetansetjenestene som har klart høyest andel av slike aktiviteter blant de nasjonale tjenestene (93 %).

Kvalitetsverktøy

HODs veileder for nasjonale tjenester påpeker tjenestenes ansvar for å overvåke og formidle behandlingsresultater, samt å bidra til implementering av nasjonale retningslinjer og kunnskapsbasert praksis. Tilsvarende oppgaver er lagt til de regionale kompetansesentrene gjennom styresak 078/03 *Kriterier for regionale kompetansesentre i Helse Vest RHF*.

De nasjonale tjenestene og regionale sentrene har rapportert inn 102 ulike kvalitetsverktøy, en økning på 17 % fra 2011. Disse fordeler seg slik:

Tabell 6: Kvalitetsverktøy og etableringstidspunkt

	Nye i 2012	Etablert før 2012	Antall
Faglige retningslinjer	22 %	78 %	59
Medisinsk kvalitetsregister	15 %	85 %	20
Biobank	13 %	88 %	16
Regionale retningslinjer	43 %	57 %	7
Total			102

20 av 22 nasjonale tjenester har rapportert inn kvalitetsverktøy. Tilsvarende tall for regionale tjenester er 6 av 11. I rapportens del 5 finnes en oversikt over hvilke medisinske kvalitetsregistre og biobanker som er rapportert.

Årets topplister for nasjonale og regionale tjenester

	Antall
5 på topp - vitenskapelige artikler	
• Nasjonal kompetansetjeneste for søvn sykdommer (SOVno)	36
• Nasjonal kompetansetjeneste for Multippel sklerose	32
• Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB)	22
• Senter for genterapi	19
• Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd	14
• Regionalt kompetansesenter i lindrende behandling	14

5 på topp - andre forskningspublikasjoner

• Nasjonal kompetansetjeneste for søvn sykdommer (SOVno)	45
• Nasjonal kompetansetjeneste for Multippel sklerose	43
• Regionalt kompetansesenter i lindrende behandling	26
• Regionalt kompetansesenter for eldre medisin og samhandling (SESAM)	21
• Nasjonal kompetansetjeneste i gastroenterologisk ultralyd	19

5 på topp – pågående forskningsprosjekter

• Nasjonal kompetansetjeneste for søvn sykdommer (SOVno)	48
• Nasjonal kompetansetjeneste for Multippel sklerose	46
• Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd	19
• Nasjonal kompetansetjeneste for porfyrisk sykdommer (NAPOS)	18
• Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB)	17
• Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR)	17

Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning er tatt ut av oversikten da senteret bidrar til en rekke prosjekter og publikasjoner, men er ikke den som igangsetter og leder prosjektene.

Flere regionale sentre er inne på listene, og blant disse er det ett som har kommet med på to av listene: *Regionalt kompetansesenter i lindrende behandling*.

To nasjonale kompetansetjenester innehar første- og andreplassen på alle tre listene: *Nasjonal kompetansetjeneste for Multippel Sklerose* og *Nasjonal kompetansetjeneste for søvn sykdommer*.

Årets vinner er, som i fjor, ***Nasjonal kompetansetjeneste for søvn sykdommer*** med 3 første plasser.

Vi gratulerer!

Helse Vests forskningsmidler 2012

Helse Vests forskningsmidler fordeles av Det regionale samarbeidsorganet mellom helseforetakene og universitetene i regionen. Det er innsendt rapporter fra 296 prosjekter. Noen få prosjekter har ikke sendt inn rapport innen fristen, se liste på siste side i rapporten for en oversikt over disse. Antall prosjekter med rapporteringsplikt er omtrent på samme nivå som ved 2011-rapporteringen.

Forskningsprosjektene har rapportert forskningsproduksjon i form av vitenskapelige artikler (PubMed-registrerte), avlagte doktorgrader og andre forskningspublikasjoner. Det er også gitt informasjon om prosjektenes bruk av helseopplysninger og humant biologisk materiale (REK-godkjenning) samt bruk av forsøksdyr. Prosjektlederne har selv klassifisert eget prosjekt i forhold til fagområde, forskningskategori og tilknytning til nasjonale, strategiske satsingsområder i Nasjonal helseplan. I tillegg er det gitt opplysninger om prosjektet er en klinisk intervensjonsstudie, og om prosjektet er relatert til en nasjonal tjeneste eller regionalt kompetansesenter.

I del 3 og 4 gis det nærmere informasjon om hvert enkelt prosjekt. Rapportene finnes også i det søkbare, nasjonale registeret <http://forskningsprosjekter.ihelse.net>.

Sluttrapporter

Sluttrapportering ble innført fra og med rapporteringen for 2010. Muligheten for sluttrapportering er knyttet opp til avslutning av Helse Vest-finansieringen, eller avlagt disputas for forskerutdanningsprosjekter. I tillegg til å avgi vanlig årsrapport for bl.a. prosjektklassifisering og forskningsproduksjon, skal forskeren gi et sammendrag av oppnådde resultater og beskrive hvilke konsekvenser forskningsresultatene har for helsetjenesten, inkl. om prosjektet har ført til noen form for innovasjonsrealisering.

Det er registrert 37 sluttrapporter (12,5 % av totalt antall rapporter), hvordan 4 prosjekter ikke hadde finansiering fra Helse Vest i 2012. Antall sluttrapporter er omtrent på samme nivå som ved 2011-rapporteringen. Til sammen hadde sluttrapportene vel 10 millioner kroner i disponible midler i 2012.

Som for de to foregående årene, rapporterer 30 % at prosjektet har ført til innovasjonsrealisering i form av melding om oppfinnelse (DOFI) (2 prosjekter), samarbeid med næringslivet (2 prosjekter) og videreføring av prosjektet som et innovasjonsprosjekt (7 prosjekter).

Prosjekttyper og vitenskapelig produksjon

Forskningsmidlene tildeles 7 ulike prosjekttyper. I rapportens del 3 og 4, der hvert enkelt prosjekt presenteres, er prosjekttipe benyttet som inndeling. I tabellen nedenfor er prosjekttypene delt inn i fem hovedkategorier, *mindre prosjekt* inkluderer korttidsprosjekt, utenlandsstipend og korttidsstipend der Helse Vest ikke har finansiert doktorgradsstipendet. Prosjektene er delt inn etter rapporteringsform (årsrapport, sluttrapport). Tabellen gir altså en oversikt over den aktive prosjektporteføljen, inkl. omfanget av nye prosjekter og prosjekter som går ut.

Tabell 7: Forskningsprosjektene etter prosjekttipe og rapporteringsform - 2012

	Årsrapport,	hvorav antall som også rapporterte i 2011	Sluttrapport
Forskerutdanning - dr. grad	74	55	14
Forskerutdanning - postdoc	41	32	6
Forskningsprosjekt	67	46	13
Strategiske midler	61	56	4
Mindre prosjekt	16		N/A ⁷
Sum	259		37

⁷ Mindre prosjekter, dvs. prosjekter under ett års varighet, skal ikke sluttrapportere.

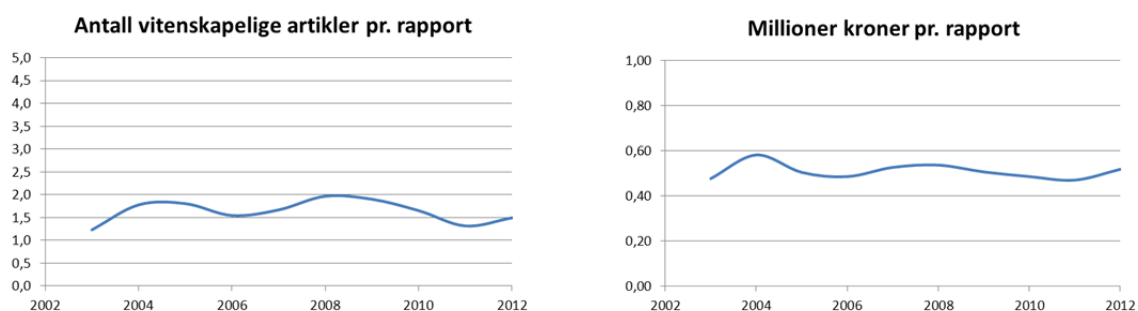
Det er rapportert 708 vitenskapelige artikler fra prosjektene, hvorav 442 er forskjellige. Dette er en økning i forskjellige artikler på over 15 % fra 2011. I tillegg er det rapportert 76 doktorgrader, hvorav 50 forskjellige – det høyest antall forskjellige doktorgrader noensinne. I tabellen nedenfor ser vi utviklingen av antall unike vitenskapelige artikler og doktorgrader i perioden 2003 – 2012. Tabellen gir også informasjon om *tilgjengelige midler* pr år (øremerket gjennom statsbudsjettet + midler fra Helse Vests egen ramme), samt antall rapporter.

Tabell 8: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2012, prosjekter

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Vitenskapelige artikler	102	215	314	321	335	409	456	429	384	442
Doktorgrader	10	28	24	22	29	44	36	45	32	50
Midler (mill. kr.)	39,6	70,4	87,8	101,1	105,9	111,7	121,6	126,4	137,4	153,5
Antall rapporter⁸	83	121	174	208	201	208	240	260	292	296
- Hvorav sluttrapporter								33	40	37

Figurene under viser antall vitenskapelig artikler og tilgjengelige midler pr rapport i perioden 2003 – 2012.

Figur 6 Artikler og midler pr rapport (tildelingsenhet) - 2003-2012



Figurene viser at rapporteringspraksisen synes å være stort sett uendret i perioden, med variasjon på mellom 1,5 og 2 artikler pr. rapport (tildelingsenhet). En annen observasjon er at tildelingen av forskningsmidler pr. rapport har holdt seg stabil i perioden, på tross av pris- og lønnsstigning.

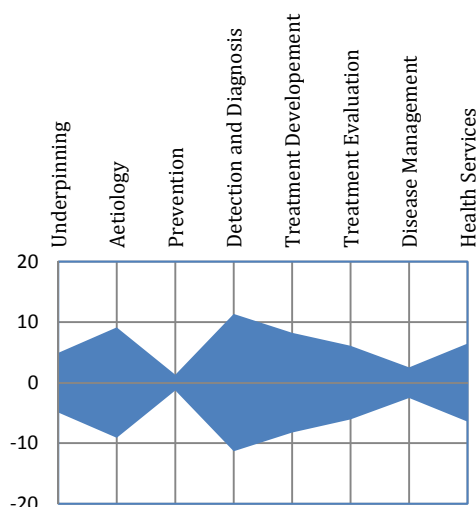
Tabellen nedenfor gir oversikt over antall rapporter, *disponible midler* og vitenskapelige artikler etter prosjektets søkerinstitusjon. Merk at disponible midler inkluderer prosjektenes overførte midler fra 2011, og er noe avvikende fra tilgjengelige midler slik disse er oppgitt i tabellen og figurene ovenfor.

Tabell 9 Ansvarlig institusjon – rapporter, artikler og midler

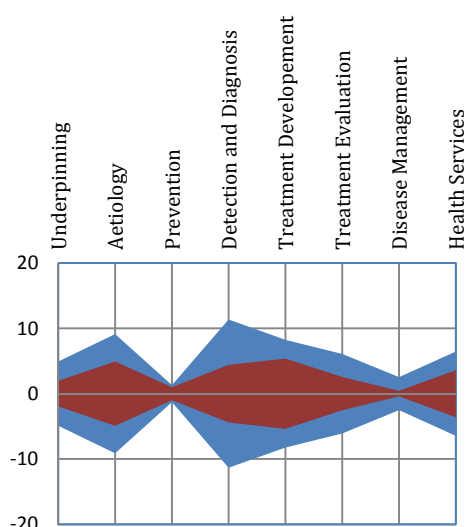
Ansvarlig institusjon	Sluttrapport		Årsrapport		Totalt antall rapporter	Totalt antall artikler	Disponibelt beløp
	Antall rapporter	Antall artikler	Antall rapporter	Antall artikler			
Helse Bergen HF	27	116	193	491	220	607	133,5
Helse Stavanger HF	6	10	37	50	43	60	31,7
Helse Førde HF			7	1	7	1	4,6
Helse Fonna HF	1	1	9	10	10	11	3,8
Private, ideelle institusjoner			3	5	3	5	3,0
Andre institusjoner	3	5	10	19	13	24	2,5
Totalsum	37	132	259	576	296	708	179,0

⁸ Tall på antall rapporter levert pr år, og som ble levert i tide til å være med i «Faglig rapport». Sluttrapporter ble innført fra rapporteringsåret 2010. Fra 2011 er det også levert sluttrapporter der prosjektet ikke har hatt finansiering i rapporteringsåret.

Figur 7: Andel tilgjengelige midler fordelt på forskningsområde



Figur 8: Andel tilgjengelige midler fordelt på forskningsområde Nasjonalt prioriterte områder markert i rødt



Health Research Classification System (HRCS)⁹

HRCS ble innført i eRapport for fire år siden. Det er et klassifiseringssystem som opprinnelig ble utviklet i Storbritannia og har etter hvert blitt implementert i en rekke land.

Systemet er todimensjonalt med en inndeling i fagfelt/sykdomskategorier (*Health Categories*) og i forskningskategorier (*Research Activity Codes*). I eRapport klassifiserer prosjektlederene selv hvert prosjekt etter begge dimensjoner, og det foretas ny klassifisering ved hver årsrapportering. I eRapport benyttes engelske betegnelser ved klassifisering i stedet for oversatte versjoner. I andre nasjonale systemer, som CRISStin, benyttes norske oversettelser, men det er usikkert hvorvidt disse er omforente og validerte oversettelser av HRCS.

Arealdiagrammet øverst til venstre viser hvordan tilgjengelige forskningsmidler fordeler seg på de åtte overordnende forskningskategoriene i klassifiseringssystemet. Det er minimale endringer fra år til år, noe som signaliserer en stabil forsknings- og prosjektportefølje.

I figuren nederst til venstre er forskningsmidler tildelt prosjekter innen strategiområdene i Nasjonal helseplan markert i rødt. Figuren viser at strategiområdene i Nasjonal helseplan følger samme forskningsprofil som øvrig regionalt finansiert forskning, foruten om en litt lavere andel innen *Detection and Diagnosis*.

1. **Underpinning research:** Research that underpins investigation into cause, development, detection, treatment and management of diseases, conditions and ill health.
2. **Aetiology:** Identification of determinants that are involved in the cause, risk or development of disease, conditions and ill health.
3. **Prevention of Disease and Conditions, and Promotion of Well-being:** Research aimed at the primary prevention of disease, conditions or ill health, or promotion of well-being.
4. **Detection, Screening and Diagnosis:** Discovery, development and evaluation of diagnosis, prognostic and predictive markers and technologies.
5. **Development of Treatments and Therapeutic Interventions:** Discovery and development of therapeutic interventions and testing in model systems and preclinical settings.
6. **Evaluation of Treatments and Therapeutic Interventions:** Testing and evaluation of therapeutic interventions in clinical, community or applied settings.
7. **Management of Diseases and Conditions:** Research into individual care needs and management of disease, conditions or ill health.
8. **Health and Social Care Services Research:** Research into the provision and delivery of health and social care services, health policy and studies of research design, measurements and methodologies.

⁹ <http://www.hrcsonline.net/> for mer informasjon om klassifiseringssystemet

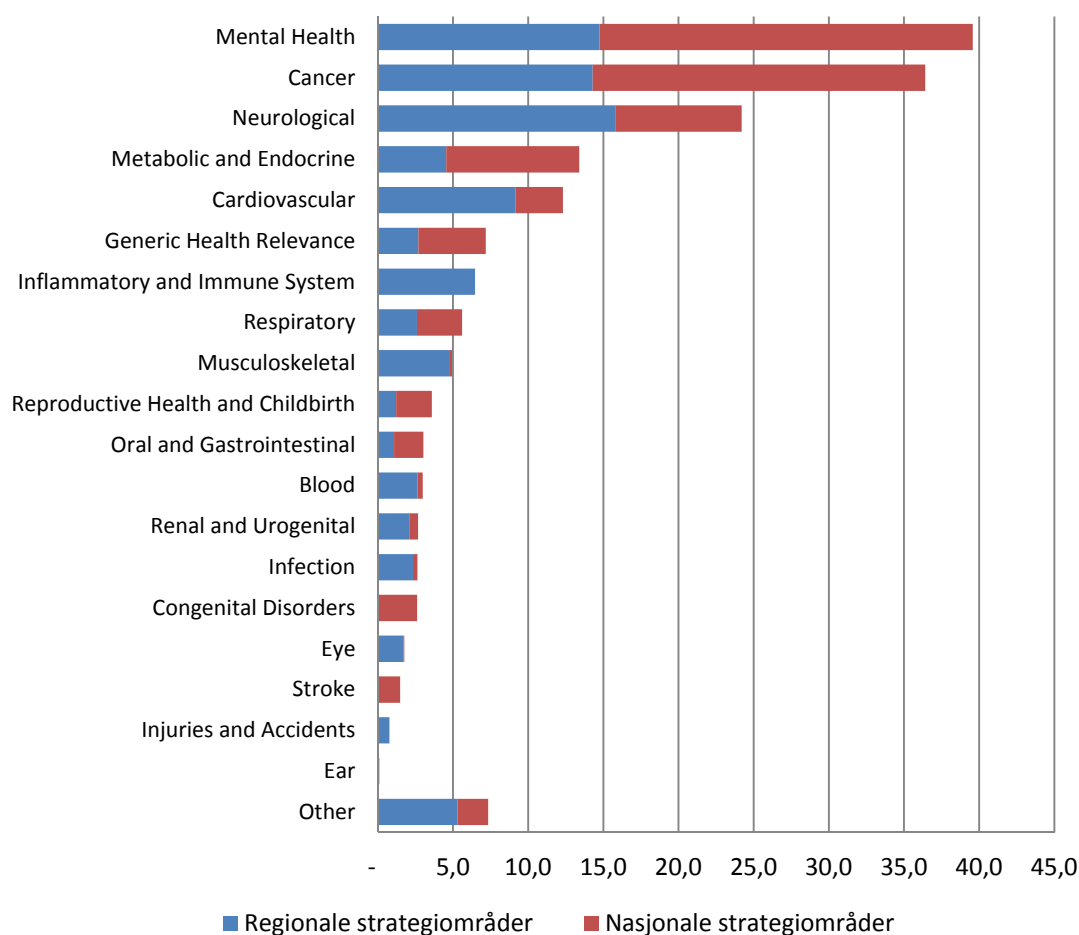
Den andre dimensjonen i HRCS er en inndeling i fagfelt eller sykdomskategorier. Det er 21 forskjellige inndelinger i denne dimensjonen av HRCS. Hver kategori innbefatter forskning både på sykdom og på normal funksjon, som for eksempel vil studier av normal leverfunksjon og studier av skrumplever begge bli klassifisert under *Oral og Gastrointestinal*.

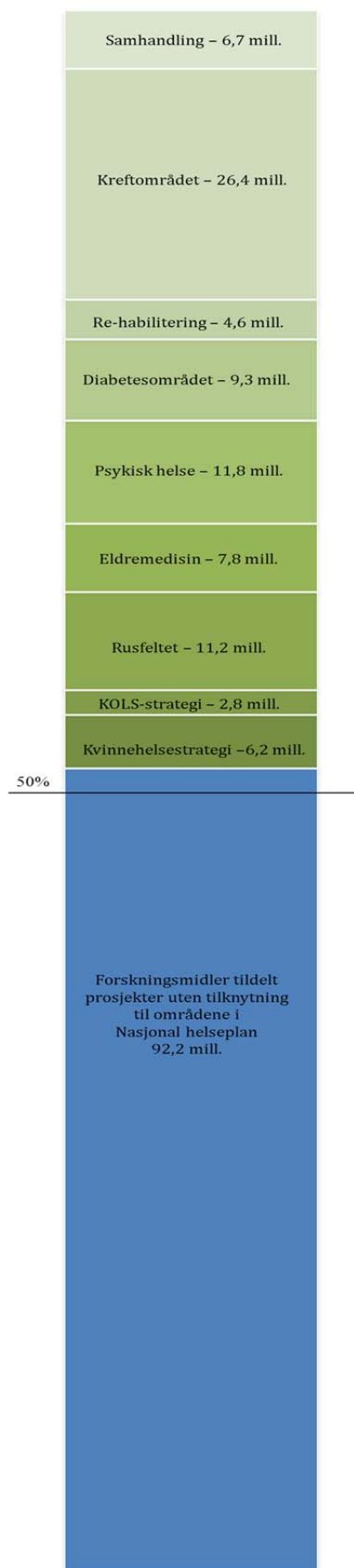
Av de 21 kategoriene henviser 19 til bestemte områder. I tillegg er det en kategori som fanger opp forskning som er relevant for alle eller flere sykdommer og tilstander, samt forskning på helse og velvære. Denne kategorien er navngitt *Generic Health Relevance*. Den siste kategorien er en annen (*Other*) kategori og dekker forskning som ikke passer inn under den generelle kategorien eller noen av de 19 områdespesifikke kategoriene. En oversikt over hvilke prosjekter som faller inn under de enkelte fagfeltene presenteres i rapportens del 5.

Inndelingen i fagfelt eller sykdomskategorier er basert på Verdens helseorganisasjons klassifikasjon av sykdomskategorier, International Classification of Diseases (ICD). ICD dekker alle sykdomsområder og helsetilstander.

I figuren under vises tilgjengelige forskningsmidler (179 mill. kr) fordelt på fagfeltene og sykdomskategoriene. De tre største fagområdene er psykisk helse, kreft og nevrologi. Den røde markeringen i figuren angir størrelsen av midler som også kommer inn under de strategiske satsningsområdene i Nasjonal helseplan, jf. prioriterte områder nærmere listet i Oppdragsdokumentet fra Helse- og omsorgsdepartementet. Les mer om nasjonale strategier på de neste sidene.

Figur 10 Andel tilgjengelige midler (mill. kr) fordelt på fagfelt – inndelt i regionale og nasjonale strategiområder





Figur 11: Prosjektmidler 2012 fordelt på strategiområdene

Nasjonale strategier

I Nasjonal helseplan (2007-2010) ble det pekt på fagområder og bestemte pasientgrupper hvor det var påvist lav forskningsaktivitet i forhold til kunnskapsbehovet. På flere av strategiområdene var forskningen enten mangelfull eller fraværende.

Med utgangspunkt i Nasjonal helseplan har Helse- og omsorgsdepartementets gjennom oppdragsdokumenter til de regionale helseforetakene listet de nasjonalt prioriterte fagområdene og bestemte pasientgruppene hvor spesialisthelsetjenesten har et særskilt ansvar til å bidra til et styrket kompetansegrunnlag.

Det regionale samarbeidsorganet har gjennom strategiske satsinger igangsatt planer og tiltak for å styrke forskningsaktiviteten i tråd med de nasjonale strategiene. Ved utlysning av konkurranseutsatte midler har det vært spurt etter tilknytning til strategiområdene i Nasjonal helseplan, slik at disse opplysningene har vært lett tilgjengelige for vurderingskomiteene ved prioritering av innkomne søknader.

Gjennom faglig rapportering klassifiserer prosjektleder tilknytning til de prioriterte strategiområdene. Figuren til venstre gir en oversikt over midler tildelt prosjekter som kommer inn under de identifiserte områdene.

141 prosjekter rapporterte (47,6 %) i 2012 tilknytning til et av de nasjonale strategiområdene. Andelen prosjekter som kommer inn under satsningsområdene har gradvis økt hvert år fra 2007. I perioden fra 2007 til 2012 er økningen i antall prosjekter på 143 %.

Tabell 10 Ressursbruk nasjonalt prioriterte strategiområder

Rapportert årstall	Antall prosjekter	Forsknings-midler
2012	141	86,8 mill.
2011	136	77,0 mill.
2010	111	57,7 mill.
2009	90	49,9 mill.
2008	69	39,6 mill.
2007	58	35,9 mill.

I 2012 ble det benyttet 86,8 millioner kroner av regionale forskningsmidler i Helse Vest på de nasjonalt prioriterte områdene. I tillegg kommer forskningsmidler som helseforetakene i regionen selv tildeler de prioriterte områdene.

Tabellene på neste side tar for seg fordeling på både fagfelt og forskningskategori.

Tabell 11: Forskningsmidler pr fagfelt og forskningskategori – alle prosjekter	Underpinning	Aetiology	Prevention	Detection and Diagnosis	Treatment Developem.	Treatment Evaluation	Disease Management	Health Services	Totalt
Blood	0,3 %	0,0 %	0,0 %	0,7 %	0,5 %	0,0 %	0,0 %	0,2 %	1,7 %
Cancer	2,4 %	2,5 %	0,0 %	3,5 %	8,9 %	2,6 %	0,5 %	0,0 %	20,3 %
Cardiovascular	0,5 %	1,5 %	0,4 %	1,0 %	2,4 %	0,6 %	0,5 %	0,0 %	6,9 %
Congenital Disorders	0,0 %	1,5 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,5 %
Ear	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,1 %	0,0 %	0,0 %	0,1 %
Eye	0,3 %	0,7 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,0 %
Generic Health Relevance	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,2 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	2,8 %	4,0 %
Infection	0,0 %	0,4 %	0,2 %	0,5 %	0,0 %	0,0 %	0,4 %	0,0 %	1,5 %
Inflammatory and Immune System	0,5 %	1,6 %	0,0 %	1,1 %	0,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	3,6 %
Injuries and Accidents	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,4 %	0,0 %	0,0 %	0,4 %
Mental Health	1,5 %	2,5 %	0,3 %	2,9 %	2,2 %	6,4 %	1,2 %	5,1 %	22,1 %
Metabolic and Endocrine	0,1 %	2,7 %	0,2 %	1,5 %	0,1 %	0,6 %	0,8 %	1,4 %	7,5 %
Musculoskeletal	0,0 %	0,7 %	0,0 %	1,5 %	0,1 %	0,5 %	0,0 %	0,0 %	2,8 %
Neurological	1,4 %	2,8 %	0,3 %	5,3 %	1,5 %	0,7 %	1,6 %	0,0 %	13,5 %
Oral and Gastrointestinal	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,7 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,7 %
Renal and Urogenital	0,2 %	0,5 %	0,2 %	0,5 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,5 %
Reproductive Health and Childbirth	0,3 %	0,0 %	0,4 %	1,2 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,1 %	2,0 %
Respiratory	1,3 %	0,3 %	0,6 %	0,8 %	0,0 %	0,1 %	0,0 %	0,0 %	3,1 %
Stroke	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,8 %	0,8 %
Other	0,0 %	0,5 %	0,0 %	0,2 %	0,5 %	0,3 %	0,0 %	2,5 %	4,1 %
Totalt	9,9 %	18,3 %	2,6 %	22,7 %	16,5 %	12,2 %	5,0 %	12,9 %	100,0 %

Tabell 12: Forskningsmidler pr fagfelt og forskningskategori – nasjonale strategier	Underpinning	Aetiology	Prevention	Detection and Diagnosis	Treatment Developem.	Treatment Evaluation	Disease Management	Health Services	Totalt
Blood	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,4 %
Cancer	2,1 %	2,5 %	0,0 %	4,1 %	13,7 %	3,1 %	0,0 %	0,0 %	25,5 %
Cardiovascular	0,0 %	2,5 %	0,0 %	0,9 %	0,0 %	0,2 %	0,0 %	0,0 %	3,6 %
Congenital Disorders	0,0 %	3,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	3,0 %
Ear	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,1 %	0,0 %	0,0 %	0,1 %
Eye	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Generic Health Relevance	1,3 %	0,0 %	0,0 %	0,3 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	3,5 %	5,2 %
Infection	0,0 %	0,0 %	0,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,4 %
Injuries and Accidents	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Mental Health	1,3 %	5,2 %	0,6 %	3,8 %	4,5 %	6,8 %	0,0 %	6,4 %	28,6 %
Metabolic and Endocrine	0,3 %	4,2 %	0,0 %	1,7 %	0,3 %	0,0 %	1,7 %	1,9 %	10,2 %
Musculoskeletal	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,2 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,2 %
Neurological	2,0 %	2,1 %	0,6 %	2,9 %	2,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	9,7 %
Oral and Gastrointestinal	0,0 %	0,0 %	0,0 %	2,2 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	2,2 %
Renal and Urogenital	0,0 %	0,1 %	0,5 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,6 %
Reproductive Health and Childbirth	0,6 %	0,0 %	0,9 %	1,3 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	2,7 %
Respiratory	0,5 %	0,7 %	1,2 %	0,9 %	0,0 %	0,2 %	0,0 %	0,0 %	3,5 %
Stroke	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,7 %	1,7 %
Other	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,1 %	0,0 %	0,0 %	1,3 %	2,4 %
Totalt	8,1 %	20,3 %	4,1 %	18,2 %	22,2 %	10,5 %	1,7 %	14,9 %	100,0 %

Tabell 11 på forrige side viser andel midler på fagområde og forskningskategorier. Det er små endringer i denne tabellen fra tidligere år. I år som i fjor er det 3 fagfelt som har andeler over 10 %: *Cancer, Mental Health og Neurological*. Disse tre fagfeltene har til sammen 56 % av disponible midler i 2012 (en liten nedgang fra i fjor).

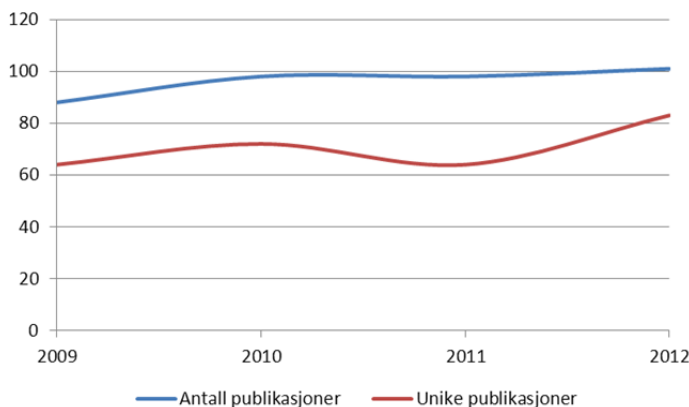
Skin er fortsatt eneste fagfelt, slik dette er klassifisert i HRCS, som ikke har prosjekter med finansiering fra Helse Vest i 2012-rapporteringen.

Tabell 12 ser på samme fordeling, men nå kun for de prosjektene som har knyttet seg opp til nasjonale strategier. Disse prosjektene disponerte til sammen 87,6 millioner kroner. Tabellen viser for så vidt det samme som de røde feltene i figur 10, men nå i andeler og fordelt på forskningskategorier. Prosjekter innen 20 av de 22 HRCS-fagområdene har tilknytning til nasjonale strategier – kun *Skin* og *Inflammatory and Immune System* mangler. Kreftområdet og psykisk helse har den største andelen av disse midlene. Mens midlene innen kreftområdet i stor grad går til prosjekter knyttet til utvikling av behandling, fordeler prosjektene innen psykisk helse seg på flere forskningskategorier.

Fagrådet psykisk helse

Den eksterne evalueringen av den strategiske satsingen innen psykisk helse, som ble gjennomført i 2012, fokuserte blant annet på forskningsproduksjon. Figuren nedenfor viser totalt antall publikasjoner og forskjellige publikasjoner som er rapportert fra prosjekter hvor prosjektleder har klassifisert prosjektet innenfor HRCS kategorien *Mental Health*. HRCS klassifisering ble innført i 2009 i eRapport.

Figur 12 Psykisk helse – antall publikasjoner 2009-2012

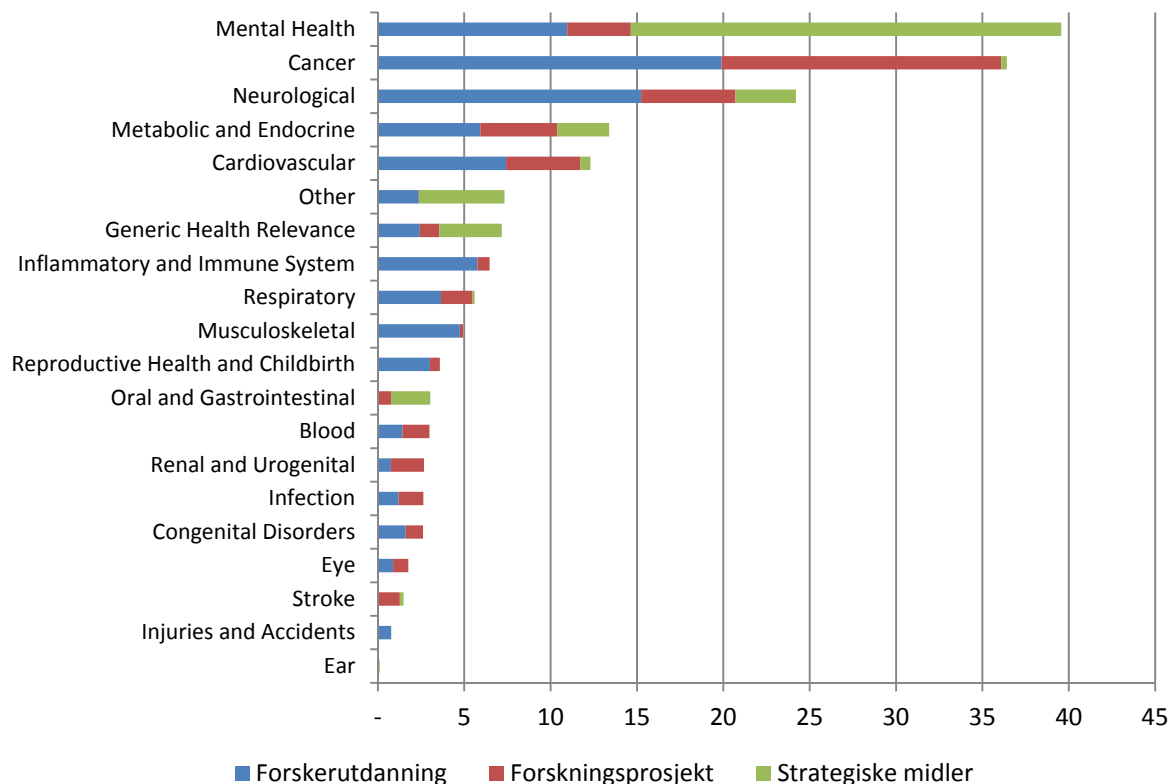


Sett i forhold til andre fagområder, har psykisk helse i år en nedgang i andel rapporterte publikasjoner, etter at de i fjor hadde en andelsmessig økning.

Fagområde og prosjektttype

Figuren under viser andelen millioner kr fordelt på fagområde og prosjektttype. Prosjekttypene er delt inn i forskerutdanning, forskningsprosjekt og strategiske midler.

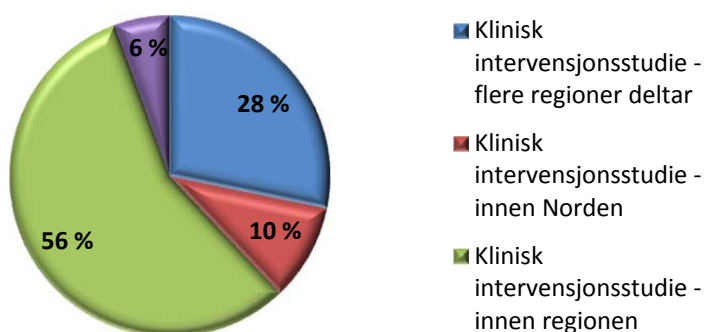
Det brukes rundt 19,9 millioner på forskerutdanning innen kreftområdet, 15,2 millioner innen nevrologi og 11,0 millioner innen psykisk helse. Av de tre områdene som får en stor del av forskningsmidlene, skiller kreftområdet seg ut med mange stipendiater, samtidig som de er konkurransedyktige også i søknadstypen «Nye flerårige prosjekter», der gode forskningsmiljø kniver med hverandre.

Figur 13 HRCS fagområde og prosjekttype

Kliniske intervensjonsstudier

Kliniske intervensjonsstudier er alle typer forsøk der deltakerne utsettes for en eller annen påvirkning. Ofte vil slike studier prospektivt fordele forsøkspersoner i behandlings- og kontrollgrupper for å undersøke et årsaks- og virkningsforhold. I oppdragsdokumentet fra Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) til de regionale helseforetakene er det nedfelt mål om å styrke pasientrettet klinisk forskning, herunder forskerinitierte, kliniske intervensjonsstudier av høy kvalitet.

Årets faglige rapportering viser at 43 (14,5 % av prosjektrapportene) av forskningsprosjektene er kliniske intervensjonsstudier. Disse prosjektene hadde 26 mill. (14,5 % av midlene) tilgjengelig i rapporteringsåret, noe som utgjør en svak økning fra tidligere år. Studiene fordeler seg slik i forhold til geografisk omfang:

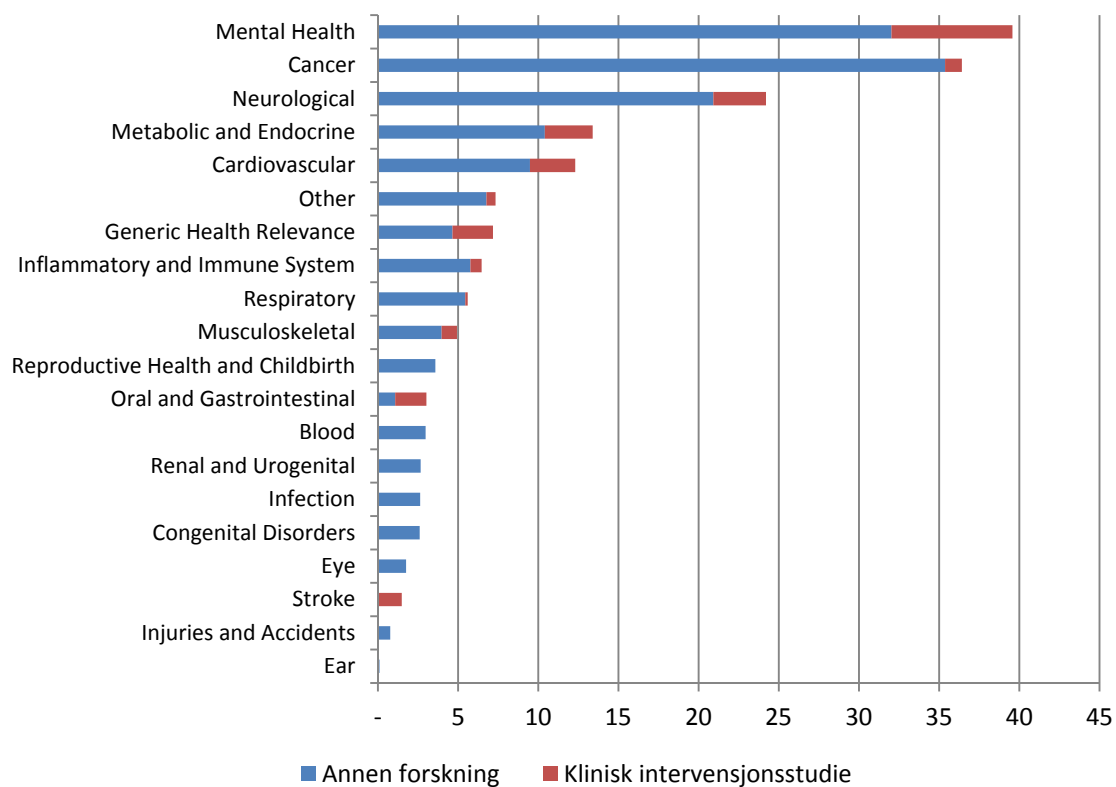
Figur 14: Andel kliniske intervensjonsstudier etter utstrekning – 2012

Tabellen under viser andelen kliniske intervensjonsstudier med internasjonalt samarbeid de tre siste årene. Selv om den gjennomsnittlige varigheten på et prosjekt er noe over tre år, er den rapporterte andelen noe svingene fra år til år.

Tabell 13 Andel kliniske intervensjonsstudier med internasjonalt samarbeid 2010-2012

År	Nasjonalt	Internasjonalt
2012	84 %	16 %
2011	79 %	21 %
2010	81 %	19 %

Ser vi nærmere på hvilke fagområder som rapporterer om flest klinisk intervensjonsstudier skiller psykisk helse seg klart ut. Det gjennomføres i liten grad kliniske intervensjonsstudier innen andre fagområder finansiert av regionale forskningsmidler fra Helse Vest.

Figur 15 Forskningsmidler etter fagfelt - intervensjonsstudier og andre studier (mill. kroner)

Tilknytning til nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre

71 av 296 rapporter (26 %) oppgir at de er tilknyttet en nasjonal tjeneste eller regionalt kompetansesenter, en nedgang fra 2011-rapporteringen på 5 %. *Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR)* og *Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser* har flest tilknytninger.

De 71 rapportene har en samlet forskningsfinansiering fra Helse Vest på 51,9 mill.

Bruk av data fra godkjente nasjonale kvalitetsregistre

Helse- og omsorgsdepartementets satsing på nasjonale medisinske kvalitetsregistre innebærer blant annet oppbygging av et nasjonalt servicemiljø, *Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering (SKDE)*, som er lagt til Tromsø. I Helse Vest er det etablert et *Regionalt fagsenter for medisinske registre* som har som formål å holde oversikt over kvalitetsregistrene i regionen og å være en serviceinstans for personell tilknyttet registrene. Fagsenteret har tett kontakt med SKDE.

Den nasjonale satsingen innebærer også godkjenning av registre som *nasjonale medisinske kvalitetsregistre*, som innebærer at spesielle krav til design, kvalitet og drift skal være oppfylt. I løpet av 2012 ble 14 nye registre godkjent, og følgelig er det pr. desember 2012 er 33 registre godkjent av Helse- og omsorgsdepartementet, hvorav 13 fra Helse Vest.

Det er fortsatt svært få som benytter data fra godkjente nasjonale kvalitetsregistre i sin forskning, selv om det har vært en økning fra 7 til 17 prosjekter som har meldt at de bruker ett eller flere registre som datakilde. Til sammen 10 av de 33 godkjente registrene er benyttet i Helse Vest-prosjekter i 2012, (se rapportens del 5 for hvilke registre som er benyttet). 13 av prosjektene oppgir at registerdataene er eneste datakilde eller utgjør en vesentlig datakilde.

Det har i denne omgang ikke vært spurt om bruken av de sentrale helseregistrene slik som dødsårsaksregisteret, kreftregisteret, medisinsk fødselsregister, register for smittsomme sykdommer, tuberkuloseregisteret, SYSVAK, forsvarets helseregister, norsk pasientregister, reseptregisteret mv.

Administrasjon av prosjektene

I oppdragsdokumentet for 2012 fikk de regionale helseforetakene beskjed om at det øremerkede tilskuddet til forskning som tildeles gjennom Statsbudsjettet, skal håndteres av helseforetakene og ikke av forskningsselskap:

Det øremerkede tilskuddet til forskning i helseforetakene over kap. 732, post 78 som tildeles etter vurdering i det regionale samarbeidsorganet mellom det regionale helseforetaket og universitetet/ene, er tildelt og håndtert av helseforetak, ikke gjennom forskningsselskaper.

I vår region er det forskningsselskapene Innovest AS og Stavanger helseforskning AS som i stor grad har blitt benyttet av henholdsvis Helse Bergen og Helse Stavanger for håndtering av forskningsmidler. I 2011 utgjorde dette 59 % av de totale forskningsmidlene fordelt gjennom samarbeidsorganet. Det er gjort en formidabel jobb i begge de to helseforetakene for å legge til rette for overføringen av regnskapet fra forskningsselskapene til helseforetakene, og i kjølvannet av overføringen er rutiner og prosedyrer for prosjektrekskap gjennomgått og revidert.

Oversikten nedenfor viser hvilke institusjoner som administrerer prosjektene som har fått midler fra Helse Vest i 2012. Tallene inkluderer godkjent overførte midler fra 2011.

Tabell 14: Administrasjon av prosjektene - midler i millioner av kroner fordelt på prosjektkategori og regnskapsførende institusjon

Regnskapsinstitusjon 2012	Forsker- utdanning	Forsknings- prosjekt	Strategiske midler	Total- sum	I prosent	Endring i andel fra 2011
Helse Bergen HF	66,17	43,75	23,62	133,54	74,60	43,90
Helse Stavanger HF	17,61	3,13	11,15	31,90	17,82	15,52
Helse Førde HF	1,49	-	3,14	4,63	2,59	0,49
Helse Fonna HF	0,75	-	3,04	3,79	2,11	0,01
Haraldsplass Diakonale Sykehus	1,14	0,41	1,40	2,95	1,65	0,05
Innovest AS	0,85	-	-	0,85	0,48	-43,62
Rogaland A-Senter	-	-	0,72	0,72	0,40	0,40
Stavanger Helseforskning	-	-	0,58	0,58	0,32	-14,58
Universitetet i Bergen	0,06	-	-	0,06	0,03	-1,77
Totalsum, millioner kroner	88,07	47,30	43,65	179,01		

Det er fortsatt noen prosjekter som av ulike grunner regnskapsføres av andre enn helseforetak. Likevel er oppdraget fra HOD fullført ettersom det øremerkede tilskuddet utgjør 75 % av de totale forskningsmidlene, mens helseforetakene i følge tabellen ovenfor, som omfatter mesteparten av forskningsmidlene, nå håndterer 99 % av disponible Helse Vest-forskningsmidler for 2012. I tillegg til de 179 mill. er Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning delfinansiert av forskningsmidlene, og disse håndteres av Helse Bergen som administrativt ansvarlig for senteret. Belønningsmidlene, som også kommer i tillegg til de 179 mill., omtales i et eget punkt i rapporten.

Lover og forskrifter

Forskningsetikk og personvern

Helseforskningsloven som trådte i kraft 1. juli 2009 og har som formål er å fremme god og etisk forsvarlig medisinsk og helsefaglig forskning, og gjelder for medisinsk og helsefaglig forskning på mennesker, humant biologisk materiale eller helseopplysninger. Loven definerer helseforskning som: «medisinsk og helsefaglig forskning på mennesker, humant biologisk materiale eller helseopplysninger. Slik forskning omfatter også pilotstudier og utprøvende behandling.» Forskningsprosjekter som ikke oppfyller definisjonen, samt kvalitetssikringsprosjekter som benytter person- og helseopplysninger er omfattet av personopplysningslovens bestemmelser.

229 rapporter (av 296) 77 % oppgir at prosjektet innebærer forskning på mennesker og helseopplysninger etter definisjonen av helseforskning i helseforskningsloven. Disse forskningsprosjektene krever godkjenning fra Regional etikkomité (REK) før datainnsamling kan påbegynnes. 14 av de prosjektene som trenger godkjenning oppgir at prosjektet er i en tidlig fase og at innhenting av godkjenning fra Regional etikkomité er under arbeid.

Tilsynsmyndigheter for helseforskningsprosjekter er Datatilsynet og Helsetilsynet. Prosjekter som innebærer forskning på mennesker og helseopplysninger har forholdsmessig flere publikasjoner sett i forhold til tildelte midler enn andre prosjekter, jf. tabellen under.

Tabell 15 Forskning på mennesker og helseopplysninger - andel rapporter, artikler og midler

	Andel rapporter	Andel artikler	Andel midler
Forskning på mennesker eller helseopplysninger (helseforskningsloven)	77 %	89 %	78 %
Andre forsknings- og kvalitetssikringsprosjekter (personopplysningsloven)	4 %	1 %	3 %
Prosjekter som ikke innebærer forskning på mennesker eller helseopplysninger	19 %	10 %	18 %

Forskningsbiobank

142 rapporter (av 296) 48 % oppgir at prosjektet benytter humant biologisk materiale fra en forskningsbiobank etter definisjonen i helseforskningsloven. Nye forskningsbiobanker blir godkjent og registrert hos regional etikkomité. Tilsynsmyndighet: Helsetilsynet. Prosjekter som innebærer forskning på humant biologisk materiale har forholdsmessig flere publikasjoner sett i forhold til tildelte midler, enn øvrige prosjekter, jf. tabellen under.

Tabell 16 Forskning på humant biologisk materiale - andel rapporter, artikler og midler

	Andel rapporter	Andel artikler	Andel midler
Forskning ved bruk av humant biologisk materiale	48 %	73 %	50 %
Bruken av humant biologisk materiale krever ikke godkjenning	5 %	2 %	4 %
Øvrige forskningsprosjekt	47 %	25 %	46 %

Forsøksdyr

53 rapporter (av 296) 18 % oppgir at det benyttes forsøksdyr som krever godkjenning fra Forsøksdyrsutvalget. Av disse oppgir 2 prosjekter at innhenting av godkjenning er under arbeid. 4 prosjekter rapporterer at bruken av dyr i prosjektet ikke krever godkjenning etter norsk lovgivning. Tilsynsmyndighet: Mattilsynet.

Tabell 17 Forsøksdyr i forskning - andel rapporter, artikler og midler

	Andel rapporter	Andel artikler	Andel midler
Bruk av forsøksdyr i forskningen (Forsøksdyrsutvalget)	18 %	24 %	19 %
Annen bruk av forsøksdyr (krever ikke godkjenning)	1 %	1 %	1 %
Øvrige forskningsprosjekter	81 %	75 %	80 %

Belønningsmidler for forskningsproduksjon

En av de strategiske satsingene vedtatt av Det regionale samarbeidsorganet er belønning av forskningsproduksjon i form av vitenskapelige artikler og avlagte doktorgrader. Det er utarbeidet retningslinjer for belønningsmidlene, som også ligger tilgjengelig på nettsiden til samarbeidsorganet.

Som utgangspunkt for belønning av produktive forskningsmiljø brukes Helse- og omsorgsdepartementets målesystem, der det inngår artikler med adresser fra ett eller flere sykehus i regionen, samt doktorgrader der mer enn 50 % av kandidatens doktorgradsarbeid er utført ved eller finansiert av foretak i regionen. Rapporteringskanalene er CRISTin, doktorgradsregisteret til NIFU og årlig faglig rapportering fra Helse Vest.

Samarbeidsorganet har besluttet å gi belønningsmidler til hovedveileder for doktorgradene¹⁰ og til forfattere av artikler i generelle og svært betydningsfulle tidsskrifter, som går inn under nivå 2A:

- Doktorgrader belønnes med kr. 75 000.
- Artikler i tidsskriftene som inngår i nivå 2A¹¹ belønnes med kr. 25 000 per forfatter og kr. 50 000 dersom forfatteren står først eller sist på forfatterlista.

Rapportering for 2012

Det er i 2012 rapportert på 113 prosjektnumre og for nærmere kr 11,7 mill., et beløp som inkluderer både tildelte belønningsmidler i 2012 (39 % av midlene) og overførte midler fra 2011 (61 % av midlene). Belønningsmidlene kommer i tillegg til midlene som er ført opp i Tabell 14. Mottakere av belønningsmidler blir bedt om å gi en enklere rapport enn den som brukes ved ordinære forskningsmidler.

Ettersom hoveddelen av belønningsmidlene går til hovedveiledere som gjerne har sin hovedstilling eller kun er ansatt på universitet, er det fortsatt mulig å benytte andre regnskapsinstitusjoner for disse midlene. I 2012 håndterer helseforetakene omkring 27 % av belønningsmidlene, forskningsselskaper 46 % og Universitetet i Bergen 25 %.

Belønningsmidlene forutsettes brukt til forskning, og årsrapportene for 2012 viser at dette gjøres på ulike måter. 17 rapporterer at midlene benyttes til lønn, 21 har brukt midler til utstyr, mens 74 rapporterer at de bruker midlene til drift. Midlene benyttes til finansiering av forskergrupper og stipendiater, til konferanser og analyser.

¹⁰ For belønning av doktorgrader gjelder noen presiseringer, se retningslinjene på <http://www.helse-vest.no/fagfolk/forskning/det-regionale-samarbeidsorganet/Sider/retningslinjer-og-skjema.aspx> <http://www.helse-bergen.no/forskning/samarbeidsorganet/retnlinjer/>

¹¹ Nivå 2A: En liten gruppe på seks generelle og særlig betydelige tidsskrifter: *Lancet*, *JAMA*, *New England Journal of Medicine*, *Nature* og *Nature Medicine*. Se mer om publiseringskanaler på <http://dbh.nsd.uib.no/kanaler/>

Del 2:

Nasjonale og regionale tjenester 2012

- **Nasjonale behandlingstjenester**
- **Flerregionale behandlingstjenester**
- **Nasjonale kompetansetjenester**
- **Regionale kompetansesentre**
- **Andre sentre**

Nasjonal behandlingstjeneste L-HB1:

Nasjonal behandlingstjeneste for avansert brannskadebehandling

Ansvarlig: **Hartmut Heisterkamp** (hartmut.heisterkamp@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Den nasjonale behandlingstjenesten omfatter intensivbehandling og kirurgi ved store brannskader, omfattende høyvoltage-skader, samt tilstander som trenger tilsvarende behandling (toksisk epidermal nekrolyse/ Stevens-Johnsons syndrom og nekrotiserende fasciitt).

Avansert brannskadebehandling ved Brannskadeavsnittet (BSA) ved Haukeland universitetssjukehus inkluderer akuttbehandling av pasienter med store flammeskader, etseskader, elektriske skader og skoldingsskader samt rekonstruksjon av sekveler som følge av disse. Man tilstreber en totalbehandling av pasienten både med hensyn til fysiske skader, psykiske traumer og posttraumatisk rehabilitering. BSA tilbyr innleggelse av barn med skader som omfatter mer enn 10 % av kroppsoverflaten, og voksne med skader som dekker over 15 % av kroppsoverflaten. Man tilbyr også behandling av pasienter med dype brannskader i ansikt, på hender og på kjønnsorgan. Pasienter innlagt ved BSA krever generelt flere kirurgiske inngrep samt omfattende sår- og intensivmedisinsk behandling, hvilket medfører langvarige opphold. Under oppholdet er det nødvendig med omfattende trening med fysioterapeut, og de fleste pasienter har behov for rehabiliteringsopphold etter utskrivelse.

www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/brannskadeavsnittet/Sider/enhet.aspx

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Brannskadeavdelingen ved Haukeland Universitetssykehus har totalt 8 sengeplasser, hvorav 4 plasser til respiratorpasienter. 107 pasienter var innlagt i 2012. Av disse hadde 92 pasienter brannskader eller brannskaderelaterte lidelser, hvorav 42 pasienter hadde flammeskader, 42 skoldingsskade, 4 kontaktskade, 3 høyvoltage-skade og en etseskade. De siste fem år har antall pasienter ligget mellom 68 og 98 per år med en gjennomsnitt på 84. 46 pasienter var barn under 16 år, de fleste med skoldingsskader. En pasient med Toxisk epidermal nekrolyse ble behandlet og en pasient med bulløs pemfigoid. 14 pasienter med andre diagnoser overført fra sykehusets generelle intensivavdeling for å avlaste denne avdelingen. Det ble utført 167 operasjoner på Sentral operasjonsavdeling og 1284 sårstell på avdelingen utført i anestesi. I tillegg ble 62 pasienter operert for sequele ("følgetilstander") etter brannskader. Disse pasienter er i gjennomsnitt hospitalisert i en uke. 208 polikliniske konsultasjoner med følgetilstander etter brannskader ble gjennomført. 4 av 91 pasienter med akutt brannskader døde, to av disse hadde så omfattende skader at behandlingen ikke ble startet.

Oversikt over skadetype, % TBSA, og antall liggedøgn for barn og voksne:

Flammeskader voksne:

Antall: 34 pas., gj.snitt % TBSA 20 %, gj.snitt antall liggedøgn: 21

Skoldingsskader voksne:

Antall: 5 pas., gj.snitt % TBSA 10 %, gj.snitt antall liggedøgn: 12

Kkontaktskader voksne:

Antall: 3 pas., gj.snitt % TBSA 4 %, gj.snitt antall liggedøgn: 15

Kjemiske skader voksne:

Antall: 1 pas., % TBSA 24 %, antall liggedøgn: 24

Flammeskader barn:

Antall: 8 pas., gj.snitt % TBSA 22 %, gj.snitt liggedøgn: 17

Skoldingsskader barn:

Antall: 37 pas., gj.snitt % TBSA 10 %, gj.snitt liggedøgn 11

Kontaktskader barn:

Antall: 1 pas., gj.snitt % TBSA 4 %, gj.snitt liggedøgn: 9

Fem leger og seks sykepleier deltok på Nordisk brannskade møte i Helsinki med 5 orale presentasjoner og en poster. Tre sykepleier deltok på ISBI Congress i Edinburgh. Avdelingsoverlege hospiterte en uke i Berlin for å lære MEEK-graft teknikk og for å evaluere nye behandlingstekniker for skoldingsskader.

To arbeidsgrupper ble etablert for å arbeide med en lokal og nasjonal beredskapsplan for ulykker med et stort antall brannskadepasienter. Dette var også tema på Nordisk brannskademøte, der alle nordiske land presenterte sine planer. Det ble diskutert samarbeid ved en evt. katastrofe.

Det jobbes med å etablere et lokalt og nasjonalt kvalitetsregister. Søknad med aktuelle vedlegg er under utarbeidelse. Planen er at alle pasienter som innlegges norske sykehus med brannskadiadiagnose registreres.

700 til 750 pasienter (kfr. Burns 2009, 35, 1142-6) med nye brannskader hospitaliseres i Norge hvert år. Av disse får 10-15 % behandling ved Haukeland Universitetssykehus. Vi er daglig i kontakt med andre sykehus og veileder i behandlingen av pasienter. Ingen pasient som oppfyller overføringskriteriene har blitt avvist.

Evaluering

"European burn association" (EBA) anbefaler ett "Burn center" per 3 til 10 millioner innbyggere. Brannskadeavdelingens pasientgrunnlag er 5 millioner nordmenn. Med våre 91 pasienter per år overholde vi EBAs anbefaling til et burn center (minimum 75 pasienter per år). Med 62 rekonstruktive inngrep for sequele etter brannskader oppfyller vi anbefalingene fra EBA som ligger på minimum 50 inngrep/år.

Behandlingstiden ligger uforandret rundt et behandlingsdøgn per % skadet areal og er i tråd med en høy internasjonalt standard. Mortalitetsrate er fremdeles lavt, kun to pasienter døde etter iverksatt behandling (2,2 %). En pasient med omfattende brannskade med en mortalitetsrisiko på 85% overlevde.

En pasient som ble behandlet for en 95 % stort brannskader overlevde og ble med mindre sår sendt til rehabilitering. Han ble reinnlagt med sterk økende sårflater, kachektisk og spissfot stilling begge ankelledene. Dette tilfelle viser også at rehabiliteringstilbudet for brannskadete pasienter må forbedres. Det har så langt ikke lyktes å få i stand et formalisert samarbeid med Nordås rehabiliteringssenter, ved HBE HF. Etter kontroll fra Helsetilsynet ble rutiner for oppbevaring og dokumentasjon av allograft bedret.

42 sykepleierårsverk, 2 plastikkirurgiske legeårsverk, 2 anesthesilegeårsverk, 1 fysioterapiårsverk, 0,4 sosionomårsverk, 0,4 psykolog/psykiaterårsverk, 0,5 portørårsverk, 1 renholdsarbeiderårsverk, 0,5 sekretærårsverk

Nøkkeltall 2012

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Annen tilhørighet: 4
 - Helse Midt-Norge RHF: 16
 - Helse Sør-Øst RHF: 30
 - Helse Vest RHF: 39
 - Helse Nord RHF: 3

33 pasienter fra Helse Vest RHF oppfylte henvisningskriteriene for Brannskadeavdelingen, 6 pasienter ble kortvarig innlagt pga lokalfunksjonen som Haukeland Universitetssykehus har

ICD-10 koder: T31.0, T31.1, T31.2, T31.3, T31.4, T31.5, T31.6, T31.7, T31.8, T95.0, T95.1, T95.2, T95.3, T95.4, T95.5, T95.6, T95.7, T95.8

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 900 timer

Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 45 timer

Flere regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 40 timer

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 160 timer

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 2982 timer

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 40 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 46,70
- 2 forskningsprosjekter
- 2 kvalitetsverktøy
- 16 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1048>.

Referansegruppe - faglig forankring**Referansegruppen har bestått av:**

Thomas Sjøberg (thomas.sjoberg@unn.no), Helse Nord RHF

Johan Arnt Hegvik (johan-ah@online.no), Helse Midt-Norge RHF

Christian Askenberg (sakc@uus.no), Helse Sør-Øst RHF

Henning Onarheim (henning.onarheim@helse-bergen.no), Helse Vest RHF

Rune Kløvtveit (rune.klovtveit@lifi.no), Annen tilhørighet

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning, og gruppens vurdering er tilgjengelig senest 1. mars på nettportalen for nasjonale tjenester.

Helsedirektoratets vurdering av aktiviteten i rapporteringsåret er tilgjengelig på samme nettsted senest 1. mai.

Nasjonal behandlingstjeneste L-HB4:

Nasjonal behandlingstjeneste i strålekniv

Ansvarelig: **Paal Henning Pedersen** (phpe@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Den nasjonale tjenesten omfatter behandling ved godartede intrakranielle svulster, spesielt der de er vanskelig tilgjengelige kirurgisk, AV malformasjoner, hjernemetastaser (spesielt solitære) og primære hjernesvulster (supplerende til kirurgi, konvensjonell strålebehandling og stråleterapi). Helsehjelpen omfatter stereotaktisk, intrakraniell strålebehandling gitt i form av enkeltfraksjon.

Strålekniven (gammakniven) er en maskin som sender 201 radioaktive stråler inn mot et punkt hvor disse krysser hverandre. Ved hjelp av en stereotaktisk ramme festet til pasientens hode, kan vi plassere det område vi ønsker å behandle (målpointet) slik at dette faller sammen med krysningspunktet for strålene og derved oppnår vi en meget høy stråledose i det område vi ønsker å behandle. Kort utenfor dette område er stråledosen liten.

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Aktiviteten har fra 343 pasienter i 2011 til 376 pasienter i 2012.

Evaluerings

Trenden gjennom flere år er at antall pasienter som behandles øker. Som tidligere år er tilbudet ikke likt benyttet i de ulike helseregioner.

En fast ansatt lege og 3 sykepleiere.

Nøkkeltall 2012

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Annen tilhørighet: 0
 - Helse Vest RHF: 187
 - Helse Sør-Øst RHF: 100
 - Helse Midt-Norge RHF: 56
 - Helse Nord RHF: 33

De pasienter som vi har behandlet fra vår egen helseregion ville også ha blitt vurdert og behandlet om de var henvist fra annen helseregion.

ICD-10 koder: D79.3/D33.3/D32.0/D71.0/Q28.2/D35

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 10 timer

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 20 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 4,00
- 4 vitenskapelige artikler
- 1 forskningsprosjekter
- 1 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningsprosjektrapport.aspx?reportId=1049>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

Roar Kloster (kloster.roar@helse-nord.no), Helse Nord RHF

Geirmund Unsgård (geirmund.unsgard@ntnu.no), Helse Midt-Norge RHF

Eirik Helseth (Eirik.Helseth@oslo-universitetssykehus.no), Helse Sør-Øst RHF

Paal-henning Pedersen (phpe@helse-bergen.no), Helse Vest RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning, og gruppens vurdering er tilgjengelig senest 1. mars på nettportalen for nasjonale tjenester.

Helsedirektoratets vurdering av aktiviteten i rapporteringsåret er tilgjengelig på samme nettsted senest 1. mai.

Nasjonal behandlingstjeneste NK-HB3:

Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling

Ansvarlig: **Guro Vaagbø** (guro.vaagbo@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Den nasjonale tjenesten omfatter behandling for stråleskader i hode/hals-regionen og bekkenregionen, kronisk behandlingsrefraktær osteomyelitt, og kronisk behandlingsrefraktær diabetisk fotsår.

www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/yrkesmedisinsk-avdeling/Sider/seksjon-for-hyperbarmedisin.aspx

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

I 2012 hadde seksjonen totalt 4272 konsultasjoner (HBO-behandling og kontroll ved lege). Det ble gitt 3622 HBO-behandlinger totalt (elektive og akuttbehandlinger). 172 av enkeltpasientbehandlingene ble foretatt i flermanns trykkammer, mens de resterende 3450 behandlingene ble foretatt i enmannskamre. I 2012 behandlet Seksjon for hyperbarmedisin 172 elektive pasienter. Median alder på pasientene var 65 år med variasjonsbredde 22-83 år. 33 % var kvinner. Pasientene fikk til sammen 3466 behandlinger i trykkammer.

De elektive pasientgruppene består hovedsakelig av pasienter med stråleskader etter kreftbehandling (90 %) I tillegg gis HBO-behandling som adjuvant behandling til pasienter med behandlingsrefraktær kronisk osteomyelitt, og til enkelte pasienter med kroniske sår etter at mikrosirkulasjonsvurdering er foretatt på forhånd. Mest aktuelt i denne gruppen er nevropatiske diabetiske fotsår hvor det foreligger mikroangiopati men hvor makrosirkulasjonen er rimelig adekvat.

Hoveddiagnoser hos de elektive pasientene (%):

Tannbehandling av bestrålt kjeve	20,9
Osteoradionekrose kjeve	12,2
Xerostomi	9,8
Øvrig stråleskade hode/halsregionen	10,5
Tarm stråleskade	18,0
Blære stråleskade	8,1
Osteoradionekrose utenom kjeve	2,9
Annen stråleskade	7,5
Kron. osteomyelitt	2,9
Diabetessår	7,0

Ventetiden ligger helt opp mot garantitid for start av behandling. For 79,4 % av pasientene, som har kroniske tilstander, dreier dette seg om en ventetid på 6 mnd. 20,6 % av pasientene har hatt garanti for start av behandling innen tre mnd. Da seksjonen har fått tilbakemelding om at de ventetider vi fremlegger ikke stemmer overens med den ventetid som fremkommer fra NPR-uttrekk, har vi bekymret oss for hvorvidt vi har registrert ventende pasienter feil. Man har ikke funnet feil ved kontroll av det pasientadministrative systemet. Det viser seg imidlertid at den ventetid som oversendes NPR, er tid fra pasienten settes på venteliste til vedkommende får tilbud om behandling og ikke til behandling starter. Da pasienter som skal til behandling hos oss må være borte hjemmefra i seks uker, pleier vi å sende dem innkalling svært tidlig og gjerne 100 dager før behandling starter. Av denne grunn ble det første halvår 2012 registrert at våre pasienter i gjennomsnitt ventet 84 dager på behandling mens den gjennomsnittlige ventetiden til behandling faktisk startet i realiteten var på 149 dager. Pasientene blir behandlet tett opptil garantitid for start av behandling, som for de fleste kroniske tilstander er på seks mnd. Vi har, takket være at mange pasienter takket nei til oppstart av behandling i juli, klart å unngå brudd på ventelistegarantien. Det er imidlertid vanskelig å finne behandlingstid til pasienter som har utsatt behandling når det er så mange ventende som har ventet så lenge at de nærmer seg fristbrudd. Leder av referansegruppen har ikke innkalt til møte i 2012. Helse Midt-Norge og pasientorganisasjon er kontaktet for oppnevning av representanter til referansegruppen, men har

ikke svart. Da referansegruppen ble sammensatt for mange år siden, ble ikke medlemmene formelt utnevnt av de respektive helseforetakene. Man vil i 2013 kontakte de ulike RHF og aktuell pasientorganisasjon for formell oppnevning av representanter til referansegruppen.

Evaluerings

Pasientgruppene er klart avgrenset. Vi forventer at antallet med senskader etter strålebehandling vil øke. Dette er i tråd med konklusjonene i rapporten fra Helsedirektoratets arbeidsgruppe for oppfølging av kreftoverlevende med særlig fokus på seneffekter (2010). Da stråleskader involverer mange ulike organsystemer, er det mest naturlig at pasienten utredes og følges opp av spesialist på hjemstedet. Det hadde vært ønskelig med en nasjonal standard for utredning og behandling av senskader etter strålebehandling. Ant diabetikere øker og antallet med komplikasjoner i form av fotsår forventes å øke. Vi har et sterkt ønske om å få ventetiden ned og avventer beslutning om økning av ant trykkamre. Ny referansegruppe bør utnevnes av RHF ene i 2013. Kunnskapsoppsummering pågår i regi av Kunnskapssenteret. Pasientregister vil bli søkt opprettet i 2013. Resultatmål og kompetansespredningsplan er ikke utarbeidet. Vi anser at den nasjonale behandlingstjenesten bør videreføres.

Fra starten av 2012 har det kun vært én lege med erfaring fra hyperbarmedisin på fulltid. Én lege har redusert sin stilling til 20 % og én har sagt opp. Året har således gått med til opplæring av nye leger. Hyperbarmedisin er ikke en egen spesialitet. Dette vanskeliggjør legerekuttering. Frem til september hadde vi en vikar i halv stilling og fra september har vi hatt ny vikar i full stilling. I februar ble det ansatt overlege i fast stilling som arbeider 50 % ved seksjonen. I gjennomsnitt har vi hatt 2,36 legeårsverk i 2012. Det er ansatt vedlikeholdskoordinator for trykkammeranlegget i 30 % stilling. Tolv spesialsykepleiere deler 5,37 stillinger som kammeroperatør i trykkammeranlegget på Haukeland Universitetssykehus. Én nyansatt sykepleier har fagutviklingsansvar. Kammeroperatørene har i hovedsak deltidsstillinger, noe som gir lite kontinuitet. Ved nyansettelser vil man søke å få fulltidsstillinger i størst mulig grad.

Nøkkeltall 2012

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Helse Vest RHF: 33
 - Helse Sør-Øst RHF: 84
 - Helse Midt-Norge RHF: 19
 - Helse Nord RHF: 26

Alle pasienter med godkjent indikasjon og fravær av kontraindikasjon får tilbud om behandling uavhengig av hvor i landet de bor. Forskjellen i antall behandlede pasienter speiler forskjellen i antall henviste pasienter.

Antall pasienter behandlet pr 100.000 innbyggere

Helseregion Sør-Øst	3,01
Helseregion Vest	3,16
Helseregion Midt-Norge	2,76
Helseregion Nord-Norge	5,52

Prosentvis fordeling etter helseregion:

Sør-Øst	51,8
Vest	20,4
Midt-Norge	11,7
Nord-Norge	16,0

Vi mottok totalt 187 henvisninger i 2012. 76 % av henvisningene kom fra spesialisthelsetjenesten, 18 % fra primærhelsetjenesten og 4 % fra oralkirurger/tannleger. 24 henvisere sto for 46 % av de henviste pasientene, mens 121 henviste én pasient hver. 54 av de henviste pasientene har i år blitt avvist, 43 % fordi det ikke var godkjent indikasjon for behandlingen og 19 % på grunn av kontraindikasjon. 37 % ble avvist på grunn av mangelfulle opplysninger i henvisningen som gjorde at man ved utløp av garantitid for behandling av henvisningen ikke kunne vurdere om det var indikasjon og fravær av kontraindikasjon. Dette tross forsøk på innhenting av spesifiserte tilleggsopplysninger. Henvisningsrutinene er publisert på Helse-Bergens hjemmesider: <http://www.helse-bergen.no/fagfolk/henvisningsrutiner/Sider/hyperbar-oksygenbehandling.aspx>

ICD-10 koder:

E104,E107,E114,E115,E117,K028,K045,K053,K081,K083,K102,K117,K520,K627,K604,L598,L97,M798,M866, M869,M878,M968,

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 7 timer

Flere regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 1 timer

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 10 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 8,03
- 1 vitenskapelige artikler
- 7 forskningsprosjekter
- 2 kvalitetsverktøy

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1054>.

Referansegruppe - faglig forankring**Referansegruppen har bestått av:**

Olav Sivertsen (olav.m.sivertsen@unn.no), Helse Nord RHF

Geir Støre (gstore@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF

Lene Mathisen (mathisen_lene@hotmail.com), Helse Sør-Øst RHF

Erik Jansen (erik.jansen@rh.regionh.dk), Annen tilhørighet

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning, og gruppens vurdering er tilgjengelig senest 1. mars på nettportalen for nasjonale tjenester.

Helsedirektoratets vurdering av aktiviteten i rapporteringsåret er tilgjengelig på samme nettsted senest 1. mai.

Nasjonal behandlingstjeneste L-HB5:

Nasjonal behandlingstjeneste for yrkesmedisinsk utredning av yrkesdykkere

Ansvarlig: **Marit Grønning** (marit.gronning@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Den nasjonale tjenesten omfatter første gangs utredning av helseeffekter av yrkesdykking, og samarbeid om videre oppfølging med primær- og spesialisthelsetjeneste der dykkeren bor. Tjenesten skal gi yrkesdykkere en enhetlig, tverrfaglig høyt kompetent utredning med tanke på mulige langtidseffekter av dykking, og sikre at alle får tilbud om et strukturert oppfølgings- og behandlingsprogram.

Dykkere eksponeres for en rekke faktorer som potensielt kan gi akutt og langtids helseskade. Dekompresjonsstress kan gi akutt trykfallssyke med affeksjon av nervesystemet (hodepine, konsentrasjonsvansker, lammelser), ledd og hud. Alvorlige hendelser i forbindelse med dykking kan gi akutte og kroniske psykiske plager. Langtidseffektene av dykking og sekveler av trykfallssyke omfatter også redusert lungefunksjon og skader i hjerne og ryggmarg.

www.dykkemedisin.info

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Aktiviteten følger av de oppgaver som er gitt til Nasjonal behandlingstjeneste. Vi utreder pasienter som angitt og samarbeider med Seksjon for hyperbamedisin i oppfølgingen av pasienter behandlet for trykfallssyke. Overvåker og formidler behandlingsresultater ved blant annet tilbakemelding til de individuelle dykkere og informasjon på vår hjemmeside. Deltar i forskning og etablering av forskernettsverk gjennom samarbeid med Universitetet i Bergen, Dykkerutdanningen ved Høgskolen i Bergen, Dykke og froskemannsskolen på Haakonssvern, NTNU (seksjon for billeddiagnostikk og sirkulasjonsfysiologi) OG NUI. Ett forskningsprosjekt kom ikke med i rapporten ovenfor pga sannsynlig programmeringsfeil. "Økning av S-100B og nevrone spesifikk enolase i veneblod som mulige indikatorer for påvirkning av sentralnervesystemet ved trykfallssyke og ved hyperbar oksygenbehandling". Prosjektleder: Marit Grønning. Deltagende helseregion: HV. Prosjektperiode: 2008-2020. Bidrar til relevant undervisning på flere nivåer.

Sørger for veiledning, kunnskaps- og kompetansespredning til helsetjenesten, andre tjenesteytere og brukere ved å arrangere resertifiseringskurs for dykkerleger og andre interesserte i dykkemedisin, aktivt delta i møter med Arbeidstilsynet, Petroleumstilsynet og Dykkerutdanningen ved Høgskolen i Bergen. Samarbeider også med Dykkerkontakten i Oslo ved rehabiliterings-/ mestringskurs for tidligere Nordsjødykkere.

Vi har iverksatt tiltak for å sikre likeverdig tilgang til vår nasjonale behandlingstjeneste ved informasjon om tjenesten til STAMI, de arbeidsmedisinske avdelinger og vår hjemmeside.

Vi bidrar til implementering av nasjonale retningslinjer og kunnskapsbasert praksis. På bestilling fra Petroleumstilsynet har vi gjort en "Vurdering av behov for revurdering av Retningslinjer for helseundersøkelse av yrkesdykkere IK-2708" som ledd i utarbeidelse av oppdatering av helsekravene som gjelder yrkesdykkere. Vi har også deltatt i NORSOK U-103 som er et arbeid for bedre sikkerhet for dykkere i petroleumsindustrien. Fra 2013 er også leder med i European Diving Technology Committee (EDTC) som er et samarbeid mellom europeiske land for bedring av sikkerhet innen dykking og hyperbar oksygenbehandling.

Vi deltar i to eksterne referansegrupper: for Dykkefysiologisk forskningsprosjekt ved NTNU og for Helseovervåking av dykkere i offshoreindustrien ledet av dr John Ross ved universitetet i Aberdeen.

Vi har etablert egen referansegruppe. For tiden er det imidlertid uavklart hvem som blir representant for Helse Vest i referansegruppen.

Evaluerings

Etter vår vurdering er aktiviteten i tråd med mandatet. Omfanget av vår aktivitet gjenspeiler de begrensede ressurser vi har tilgjengelig. I 2012 har vi kun 2 publiserte vitenskapelige arbeider. Dette året har mye tid gått med til å organisere databasene og analysere data fra de to store prosjektene som er gjort med utgangspunkt i Arbeidstilsynets sertifikatdatabase. Det er for tiden 3 artikler som er nærmest klar for publisering og sannsynligvis vil ytterligere 3 komme i løpet av året. Vi fokuserer på helseeffekter av dykking og yrkesdykkernes arbeidsforhold hvilket er et "smalt" felt. Det er relativt lavt antall aktive yrkesdykkere, ca 600. Vår studie av mortalitet, rapport fra Scanpower samt en studie fra UK viser imidlertid at dette er et høyrisikoyrke spesielt med tanke på død på grunn av yrkesrelaterte ulykker og selvmord. Vi mener det er behov for og et godt grunnlag for å videreføre denne behandlingstjenesten ved Yrkesmedisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus.

Marit Grønning, 80 % stilling, leder, spesialist i nevrologi, professor UiB

Kari Troland, 80 % stilling, forsker, spesialist i klinisk psykologi/ nevropsykologi

Ågot Irgens, 50 % stilling, statistiker

Endre Sundal, 20 % stilling, overlege, spesialist i nevrologi

Einar Thorsen, 20 % stilling, overlege i bistilling, professor i hyperbarmedisin

Nøkkeltall 2012

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Helse Vest RHF: 13
 - Helse Sør-Øst RHF: 6
 - Helse Midt-Norge RHF: 8
 - Helse Nord RHF: 1

Alle henvisninger behandles likt uavhengig av hvilken region de er henvist fra. Det er bare en pasient fra Helse Nord RHF hvilket indikerer at vi må gjøre tjenesten enda bedre kjent for sannsynligvis både dykkere og deres behandlere i helsevesenet.

ICD-10 koder: T70.3, G93.4, G82.2, G83.2, G44.8, R24,

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 10 timer

Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 17 timer

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 10 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 2,30
- 2 vitenskapelige artikler
- 2 forskningspublikasjoner i 2012
- 3 forskningsprosjekter
- 4 kvalitetsverktøy
- 1 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningsprosjektrapport.aspx?reportId=1075>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

Svein Ivar Bekkelund (Svein.Ivar.bekkelund@unn.no), Helse Nord RHF

Håkon Lasse leira (hakon.lasse.leira@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF

Tor Erik Danielsen (TOEDAN@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF

Leif Johansen (leif.johansen@indutrienergi.no), Annen tilhørighet

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning, og gruppens vurdering er tilgjengelig senest 1. mars på nettportalen for nasjonale tjenester.

Helsedirektoratets vurdering av aktiviteten i rapporteringsåret er tilgjengelig på samme nettsted senest 1. mai.

Nasjonal behandlingstjeneste L-HB6:

Nasjonal behandlingstjeneste for gynekologiske fistler

Ansvarelig: **Torvid Kiserud** (torvid.kiserud@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Gynekologiske fistler hos voksne (uro-vaginal eller enterovaginal fistel) er sjeldne komplikasjoner etter fødsel, kirurgi, stråleterapi, traumer, infeksjon og unntaksvis medfødte tilstander. Diagnostikk og behandling kan være alt fra enkel til svært utfordrende. Diagnostikk, valg av operasjonstidspunkt, forbehandling og operasjonsstrategi er viktig for å oppnå helbredelse. Behandlingstjenesten omfatter kirurgi ved fistler fra kvinnelige kjønnsorganer til urinveier, tarm, hud eller bukhule, og rådgiving ved valg av behandlingsmetode og ved konservativ behandling.

<http://www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/kvinneklippen/nasjonalt-senter-for-gynekologiske-fistler>

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Dette første året har gått med til å få på plass i avdelingen logistikk ved henvendelse og pasientløp, prioritert operasjonskapasitet, etablering av fast lege- og sykepleierteam og nettverk med ressurspersoner i gastrokirurgisk, urologisk og gastroenterologisk miljø. Det er rekruttert en ny fisteloperatør for å øke kapasiteten. Det er også etablert en spesialservice for gravide med fistel, tidligere fistel eller risiko for fistel med henblikk på fødsel. Anbud på utstyr til diagnostikk og til operasjonsavdelingen.

Det er blitt etablert møter for teamet med eksterne foredragsholdere og det er arrangert workshop i klassifisering og operasjonsstrategi. Det er også opprettet nettsted. Pasienttilstrømningen har vært omtrent som før, bortsett fra en mulig økning mot slutten av året som resultat av at tjenesten er blitt bedre kjent. Det er blitt flere urovaginale fistler, og det har vært hovedmålet for senterfunksjonen, da denne pasientgruppen vil ha den mest umiddelbare nytten av å bli behandlet ved senteret. Det har vært arbeidet med registeretablering; godkjenning foreligger ikke enda. Det er etablert en referansegruppe hvor en representant fra brukergruppen enda ikke er på plass, men forventes å være på plass innen de første ukene av 2013. Det arbeides med planer om vitenskapelig prosjekt for å bedre billediagnostikken i forbindelse med fistler og venter på innkjøp av utstyr, og planer om randomisert studie av tidligkirurgi av urovaginale fistler. I løpet av dette første året har vi fått en stabil rutine og funksjon, og regner med å ha på plass alle nødvendige detaljer av strukturer og krav i løpet av de første månedene i 2013.

Evaluering

Ved hjelp av prioritert operasjonskapasitet har vi kunnet ta pasienter inn tidlig og optimalisere tidspunkt for operativ behandling. På en travel avdeling har det vært god forståelse for pasientgruppen og vi har fått et godt team av leger og sykepleiere som fortsatt genererer erfaring. Behandlingsresultatene har vært gode og pasienttilfredsheten virker høy ut fra tilbakemeldingene deres. Det planlagte medisinske kvalitetsregisteret er ikke helt på plass enda, men vi regner med at registerfunksjonen er godkjent innen de nærmeste månedene. Referansegruppen er etablert, mangler enda en brukerrepresentant før HF-godkjenning forhåpentligvis tidlig 2013. Anskaffelse av spesialutstyr i ultralyd til bruk i diagnostikk og forskning har gått langsomt og vil derfor ikke belaste budsjettet før 2013. Deler av teamet trenger mer erfaring med vanskelige fistler. Det er gjort avtale med fistelkirurg Mulu Muleta om besøksordning til Etiopia. To erfarne fistelkirurger med bakgrunn i obstetrikk og gynekologi. Ytterligere én gynekolog med gode operative ferdigheter er rekruttert til gruppen. Spesialtrening er en viktig del av opplæringen. Dette vil sikre service gjennom hele året og dekke overganger ved naturlig avgang. En obstetriker med spesialoppgave å vurdere gravide med tarmsykdommer med henblikk på fødsel og risiko for skade, er knyttet til senterfunksjonen.

Fem sykepleiere er knyttet til teamet som ressurspersoner (gynekologisk avdeling, dagkirurgisk avdeling, stomiterapeut, operasjonssykepleier). Merkantil personell har spesialoppgave i administrativ logistikk (pasientløp i avdelingen). Indremedisiner med gastroenterologi som subspecialitet er tilknyttet

senterfunksjonen. Gastrokirurgisk og urologisk ekspertise er knyttet til senterfunksjonen. En svært erfaren fistelkirurg fra Addis Ababa, Etiopia, er ekstern ekspertkonsulent.

Vi arbeider med å tilsette i deltidsstilling merkantilt personell med ansvar for registerføringer og logistikk.

Nøkkeltall 2012

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Helse Sør-Øst RHF: 2
 - Helse Midt-Norge RHF: 1
 - Helse Nord RHF: 5
 - Helse Vest RHF: 22

Det høye antallet fra egen region i forhold til resten av landet beror på flere årsaker:

1. Behandlingsfunksjonen har vært godt etablert i flere år og er best kjent i vår egen region.
2. Vi får flere primærhenvisninger fra egen region, mens andre regioner sender først etter selv å ha utredet og dermed filtrert vekk noen.
3. Nasjonalfunksjonen er ny av året og har ikke vært allment kjent utover landet før på slutten av året. Årsskiftet 2012-13 ser vi en økning av henviste pasienter og regner med at forskjellene mellom helseforetakene vil jevne seg ut.
4. Mens urovaginale fistler er en mer enhetlig gruppe med raskere behandlings regime, vil enterovaginale fistler være en svært sammensatt gruppe med tildels svært langt behandlingsløp. Mange av disse pasientene har kompetente team rundt seg til medikamentell og gastrokirurgisk intervensjon (f.eks. Morbus Crohn). Det vil derfor gjerne være recidiverende fistler eller vanskelig traktable tilstander som kommer fra de andre regionene, mens i bergensregionen vil fistelsenteret være en ressurs for alle fistelpasienter gastroenterologene ser.

ICD-10 koder: N82.0, N82.1, N82.2, N82.3, N82.4, N82.5, N82.8

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 4 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 5 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 1,50
- 3 forskningspublikasjoner i 2012
- 2 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1077>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

Margareta Verelst (margareta.verelst@unn.no), Helse Nord RHF
Merete Myklebost (merete.myklebost@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF
Anny Elisabeth Spydsaug (anny.spydsaug@gmail.no), Helse Sør-Øst RHF
Astrid Betten Rygh (astrid.rygh@sus.no), Helse Vest RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning, og gruppens vurdering er tilgjengelig senest 1. mars på nettportalen for nasjonale tjenester.

Helsedirektoratets vurdering av aktiviteten i rapporteringsåret er tilgjengelig på samme nettsted senest 1. mai.

Nasjonal behandlingstjeneste L-HB7:

Nasjonal behandlingstjeneste for vestibularisschwannom

Ansvarelig: **Erling Myrseth** (erling.myrseth@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Vestibularisschwannomer er godartede, langsomtvoksende svulster på en av balansenervene. Alternativer er observasjon, behandling med strålekniv og kirurgi. Vurderinger vil i mange tilfelle kunne baseres på radiologi, og ikke nødvendigvis forutsette personlig oppmøte ved en behandlingstjeneste. Behandlingstjenesten omfatter kirurgi og stråleknivsbehandling, og diagnostikk knyttet til behandlingsindikasjon og behandlingsplanlegging.

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Alle henvisninger blir behandlet på et tverrfaglig "Acusticus-møte" hvor nevrokirurger, ØNH-leger og radiologer deltar. Det har vært holdt 9 møter i 2012, 192 henvisninger er vurdert. 250 pasienter er vurdert ved ØNH poliklinikk. Ca halvparten av nyhenviste pasienter blir ikke behandlet (små svulster), men inngår i et standardisert kontrollopplegg. Pasienter som er blitt behandlet kontrolleres også etter et standardisert kontrollopplegg. Disse pasientene møter til poliklinisk kontroll (lokale pasienter) eller et kortvarig avdelingsopphold i nevrokirurgisk avdeling (pasienter fra andre regioner). I kontrollopplegget inngår vanligvis MR-undersøkelse, audiometri og balansetest på balanseplattform. Siden pasientenes symptomer og plager oftest er kroniske og uavhengig av behandlingsmodalitet tilbys de deltagelse på et mestringskurs.

Evaluerings

Tjenesten er nyetablert i 2012, og alt er ikke helt på plass enda. Undervisning av helsepersonell i andre regioner er under planlegging. Brukerrepresentant i referansegruppen er ikke klar. Forventes besatt snarlig. Vi har gjennom flere år hatt meget god oppfølging av pasientene, og de er meget tilfreds med vårt kontrollopplegg. En sykepleier og en halv hjelpepleier er tilknyttet behandlingstjenesten. Merkantil hjelp på ca 20 %. Faglig leder og nestleder er hhv en overlege ved nevrokirurgisk avdeling og ØNH-avdeling. Disse to overlegene utøver sin funksjon som en del av den øvrige virksomheten ved avdelingene.

Nøkkeltall 2012

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Helse Vest RHF: 15
 - Helse Sør-Øst RHF: 32
 - Helse Midt-Norge RHF: 15
 - Helse Nord RHF: 7
 - Helse Vest RHF: 6
 - Helse Sør-Øst RHF: 6
 - Helse Midt-Norge RHF: 5
 - Helse Nord RHF: 5

69 pasienter er behandlet i Gammakniven (de 4 øverste registreringene). Fordelingen er svarende til befolkningsgrunnlaget. 22 pasienter er operert (de 4 nederste registreringene). Jevn fordeling, men Helse Sør-Øst er underrepresentert i forhold til befolkningsgrunnlag. Alle pasientene fra egen region ville blitt behandlet hvis de var henvist fra annen region.

ICD-10 koder: D 33,3

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 1 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 4 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 1,50
- 3 vitenskapelige artikler
- 1 doktorgrad er avlagt i 2012

- 1 forskningsprosjekter
- 2 kvalitetsverktøy
- 1 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1078>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

Roar Kloster (roar.kloster@unn.no), Helse Nord RHF
Haakon Arnesen (haakon.arnesen@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF
Greg Jablonski (Greg.Jablonski@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF
Morten Lund-Johansen (mljo@helse-bergen.no), Helse Vest RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning, og gruppens vurdering er tilgjengelig senest 1. mars på nettportalen for nasjonale tjenester.

Helsedirektoratets vurdering av aktiviteten i rapporteringsåret er tilgjengelig på samme nettsted senest 1. mai.

Nasjonal behandlingstjeneste L-HB8:

Nasjonal behandlingstjeneste for funksjonsforbedrende kirurgi på

Ansvarlig: **Leiv M. Hove** (Leiv.Hove@kir.uib.no), Helse Bergen HF

Tjenesten omfatter pasienter med tverrsnittslammelse på cervikalt nivå etter traume eller sykdom i ryggmargen, der det er gjenværende funksjon i et begrenset antall muskler i armene. Trafikkulykker, fallskader, stupeulykker og idrettsulykker er de vanligste årsaker til nakkeskader med mer eller mindre komplett lammelse av alle ekstremiteter (tetraplegi). Noen pasienter får også respiratorisk besvær. Behandlingstjenesten omfatter kirurgi for funksjonsforbedring av armer ved tetraplegi, samt utredning for å kunne stille behandlingsindikasjon og for behandlingsplanlegging. Tjenesten krever tett samarbeid med alle spinalenheter for å sikre sammenhengende pasientforløp og for å unngå unødvendig pasienttransport.

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Virksomheten startet ved HUS i 1999 etter etablering av Spinalenheten ved Nevrologisk avdeling. Vi startet med et operativt tilbud til pasienter innlagt ved HUS. I 2003 etablerte vi et faglig samarbeid med Sunnaas Sykehus HF om også å operere deres pasienter. Landsfunksjon (Nasjonal Behandlingstjeneste) siden 1. januar 2012 som innebærer også faglig samarbeid med Spinalskadeenheten ved St Olavs Hospital som behandler pasienter fra Helse Midt-Norge og Helse Nord. Den nasjonale behandlingstjenesten ble etablert med et faglig en-dags-symposium med deltakelse av nøkkelpersonell fra Sunnaas, St Olav og HUS. I løpet av året har vi fått tildelt 6 operasjonsdager til 8 pasienter. Det operative tilbudet består av 1) rekonstruksjon av albuefunksjon som er en forutsetning for senere rekonstruksjon av gripefunksjon, og 2) rekonstruksjon av forskjellige typer håndgrep. I løpet av vårt første driftsår som nasjonal behandlingstjeneste har vi utført 4 albuerekonstruksjoner og 4 omfattende grepsrekonstruksjoner.

Overlegene Hove og Strandenes har deltatt på et ukelangt internasjonalt kurs i funksjonsforbedrende kirurgi i Sveits med praktiske operasjonsøvelser i "wet-lab" på anatomisk institutt. Overlege Strandenes har hatt studieopphold en uke ved Nasjonal behandlingsenhet for ryggmargsskade i Sveits (Nottwill). Overlege Gudmundsdottir har hatt en ukes studieopphold med operasjonsassistanser ved Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. Tre fysioterapeuter har vært sammen sted. Tre sykepleiere ved HUS er øremerket for studieopphold 2013. Vi har i vårt første driftsår hatt omfattende utadrettet virksomhet mot media, pasientgrupper og annet helsepersonell. Vi har revidert våre behandlingsprotokoller og fått etablert en hjemmeside som fortsatt er under oppbygging. Undertegnede tok initiativet til en nordisk nettverksgruppe av kirurger og fysio- og ergoterapeuter som direkte er involverte i den operative og postoperative behandlingen. Vi hadde vårt første 2 dagers nettverksmøte i Göteborg med 25 deltakere fra de fem nordiske landene. Overlegene Hove og Gudmundsdottir har deltatt med foredrag på pasientkonferanser i regi av Landsforeningen for ryggmargsskade (LARS). Hove og Strandenes har deltatt som forelesere ved videre og etterutdannelseskurs innen Dnlf (kurs i Håndkirurgi Trondheim, og kurs i Fysikalsk medisin og rehabilitering Sunnaas). De tre legene har deltatt som undervisere på interne fagmøter ved Helse Bergen HF. Hove har presentert virksomheten ved foredrag for styret i Helse Bergen HF.

Evaluerings

Det operative tilbudet er godt og er nå etablert som et sikkert behandlingstilbud med stor grad av forutsigbarhet og få komplikasjoner. De tre kirurgene behersker nå alle den operative virksomheten og alle de forskjellige tekniske prosedyrene som skal til for å kunne gi et differensiert tilbud til pasientene. De tre kirurgene representerer et aldersspenn (39, 45 og 64 år) som garanterer kontinuitet for virksomheten i årene fremover. Vår unge LIS-lege (30 år) (lege i spesialisering) har dessverre vært sykemeldt og i svangerskapspermisjon de siste henimot 2 år, så hennes kompetanse bør nok bygges opp fra bunnen igjen.

Den operative virksomheten er fortsatt basert på "bytte til seg ledige operasjonsstuer". I løpet av 2013 bør virksomheten få egne, øremerkete operasjonsstuer så vi slipper å måtte konkurrere med de andre seksjonene for å få operasjonsstueressurser. Samarbeidet med de regionale spinalskadeenheter fungerer meget godt. Leder: seksjonsoverlege professor Leiv M. Hove, 20 % klinisk stilling Ortopedisk avdeling, knyttet til den nasjonale behandlingstjenesten. 64 år. Overlege Rakel Gudmundsdottir, Ortopedisk avdeling, prosjektansatt i Nasjonal behandlingstjeneste 100 % stilling, 39 år. Overlege Eivind Stranden, Knyttet til prosjektet. 100 % stilling ved Plastikkirurgisk avdeling. Deltar i utredning og operativ behandling av disse pasientene, ved siden av full stilling på P.kir.avd. Belaster ikke prosjektet med lønnsmidler. Fysioterapeut Anett Myhre Kallevik, knyttet til prosjektet i 20 % stilling ved siden av ordinær stilling ved HUS.

Nøkkeltall 2012

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Helse Vest RHF: 2
 - Helse Sør-Øst RHF: 5
 - Helse Midt-Norge RHF: 1

I tillegg til disse 8 pasientene som er opererte, har vi hatt spesialistkonsultasjoner ved spinalenhetene ved St Olav (8 pasienter), Sunnaas Sykehus (22 pasienter) og Haukeland Universitetssykehus (6 pasienter), til sammen 36 pasienter, fordelt på tre heldagsbesøk ved Sunnaas og ett heldagsbesøk ved St Olav. Ved Haukeland vurderer vi enkeltpasienter ved behov, etter internhenvisning.

Samme antall pasienter ville blitt behandlet fra egen region.

ICD-10 koder: T91.3, G82.4

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 8 timer
 Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 3 timer
 Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 3 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 1,40
- 1 forskningspublikasjon i 2012
- 2 forskningsprosjekter
- 1 kvalitetsverktøy
- 8 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1079>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

Tonje Okkenhaug Johansen, overlege St Olav (tonje.okkenhaug.johansen@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF
 Ingebjørg Irgens, overlege Sunnaas, leder (ingebjorg.irgens@sunnaas.no), Helse Sør-Øst RHF
 Janna Midelfart Hoff, overlege HUS (janna.midelfart.hoff@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
 Roy Helge Aaberg, brukerrepr. Sogndal (rulleroy@hotmail.com), Annen tilhørighet

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning, og gruppens vurdering er tilgjengelig senest 1. mars på nettportalen for nasjonale tjenester.

Helsedirektoratets vurdering av aktiviteten i rapporteringsåret er tilgjengelig på samme nettsted senest 1. mai.

Flerregional behandlingstjeneste F-HB2:

Flerregional behandlingstjeneste for episkleral brachyterapi

Ansvarlig: **Jørgen Krohn** (jkro@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Den flerregionale behandlingstjenesten episkleral brachyterapi deles mellom Helse Vest RHF og Helse Sør-Øst RHF og omfatter behandling av intraokulære maligne svulster (kreft i øyet).

Episkleral brachyterapi er en form for lokal bestråling som benyttes til behandling av bakre uveale maligne melanomer (lokalisert til corpus ciliare eller chorioidea). Metoden kan også brukes til å behandle melanomer i conjunctiva og iris, metastaser og andre mer sjeldne øyesvulster. Vi benytter en plate som inneholder små sylindere av radioaktivt jod (I-125) eller en plate av radioaktivt ruthenium (Ru-106). Platen festes til sclera nøyaktig svarende til det området hvor svulsten er lokalisert i øyet. Svulstens eksakte lokalisasjon er påvist med oftalmoskopi, ultralyd, CT/MR og angiografi. Stråledosen beregnes ved hjelp av et avansert dataprogram med tredimensjonal billedfremstilling og er avhengig av svulstens størrelse og beliggenhet. Etter noen dager fjernes platen fra øyet. Deretter fortsetter pasientene med regelmessige kontroller ved Øyeavdelingens poliklinikk. Man vurderer da regresjon av tumor og kontrollerer pasienten med hensyn til synsfunksjon, strålerelaterte komplikasjoner og metastasering.

www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/augeavdelinga/Sider/episkleral-brachyterapi.aspx

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

I løpet av 2012 har til sammen 18 nyhenviste pasienter blitt innlagt og behandlet for uvealt malignt melanom ved Øyeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus. Etter utredning og doseplanlegging fikk 12 av disse pasientene utført episkleral brachyterapi og 6 pasienter ble operert med enukleasjon (fjerning av øyet). I tillegg har flere pasienter blitt henvist fra ulike helseregioner for behandling av konjunktivalt malignt melanom, intraokulær metastaser og andre former for kreft i øyet.

Vi har utført episkleral brachyterapi fra begynnelsen av 90-tallet og en stor andel av de pasientene som har blitt behandlet med denne metoden, går fortsatt til regelmessige kontroller ved Øyeavdelingens poliklinikk. I løpet av 2012 ble det utført 135 polikliniske konsultasjoner av pasienter som vi tidligere har behandlet for uvealt malignt melanom. I samme periode har vi også utredet et stort antall innlagte og polikliniske pasienter som har blitt henvist pga. mistanke om malignt melanom eller annen intraokulær tumor. Noen av disse pasientene har blitt operert med transvitreal biopsi og de fleste følges videre med forskjellige behandlingsformer eller regelmessig observasjon.

Vi underviser ulike grupper av helsepersonell (medisinstudenter, leger, sykepleiere og fysikere) både når det gjelder episkleral brachyterapi og behandling av maligne øyesvulster generelt. Vår målsetting er at det til enhver tid skal være tilgjengelig personale, både ved Øyeavdelingen og ved Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, som har kunnskap og erfaring til å gjennomføre episkleral brachyterapi. Pasienter og deres pårørende får nøye informasjon når det gjelder prognose, ulike behandlingsalternativer og den praktiske gjennomføringen av behandlingen. De siste årene har vi benyttet et internettbasert informasjonsskriv, "Kreft i øyet (uvealt malignt melanom)", som er tilgjengelig på Helse Bergen sine nettsider med kontaktinformasjon og telefonnummer til de ansvarlige leger. Vi er også registrert i "The Eye Cancer Network" som er en internasjonal database med informasjon til pasienter og pårørende om øyekreft og episkleral brachyterapi, med direkte lenker til våre e-postadresser og Helse Bergen sine hjemmesider.

Med støtte fra Kreftforeningen og Det regionale samarbeidsorganet mellom Helse Vest RHF og Universitetet i Bergen har vi gjennomført flere studier av pasienter som har blitt behandlet for uvealt malignt melanom. Forskningen har gitt verdifull informasjon om våre behandlingsresultater (synsfunksjon, komplikasjoner, overlevelse, etc.) samt generelle og epidemiologiske data når det gjelder forekomsten av uveale maligne melanomer i Norge. I løpet av de siste årene har vi startet flere

forskningsprosjekter bl.a. "Spektroskopi av okulære svulster", hvor vi sammen med forskere fra Biophotonics Group ved Lunds Universitet har utviklet såkalt transskleral optisk spektroskopi til en non-invasiv metode for diagnostikk av øyesvulster. Videre pågår det forskning når det gjelder transilluminasjon og fotografisk dokumentasjon av intraokulære svulster, prognostiske faktorer ved uvealt malignt melanom med særlig vekt på genetiske analyser og utvikling av nye metoder for korrekt plassering av strålekilden ved episkleral brachyterapi. I henhold til Helsedirektoratets anbefalinger om forløpstider for kreftpasienter, har vi løpet av 2012 utviklet et kvalitetssystem med elektronisk monitorering av pasientforløpet for denne pasientgruppen.

Evaluerings

Behandling av øyesvulster ved Øyeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus, følger internasjonalt aksepterte retningslinjer. Gjennom de siste årene har vi hatt en gradvis økning i pasienttallet. Den flerregionale behandlingstjenesten medfører at et stort antall pasienter blir henvist til sykehuset og utredet pga. mistanke om uvealt melanom eller andre maligne øyesvulster. Episkleral brachyterapi er en veletablert behandlingsmetode ved Øyeavdelingen. Vi har utviklet effektive rutiner for pasientinformasjon og oppfølging, og det er et godt samarbeid mellom de involverte avdelingene. Behandling og resultatmål blir fortløpende evaluert og kvalitetssikret, og vi har dokumentert gode behandlingsresultater. Det gjøres regelmessig kunnskapsoppsummering og metodevurdering, og vi bidrar til kompetansespredning både nasjonalt og internasjonalt. Flere pågående forskningsprosjekter tar sikte på å utvikle nye og bedre metoder for diagnostikk og oppfølging av pasienter med ulike typer øyesvulster.

Et høyt antall polikliniske og innlagte pasienter kombinert med aktiv forskning har ført til behov for økt bemanning. I dag tilsvarer dette ca. 1 årsverk fordelt på øyelege, onkolog og stråleterapeut/fysiker. Det er vanskelig å beregne nøyaktige tall for bemanningsbehovet og trolig er den samlede arbeidsinnsatsen som er knyttet til denne flerregionale behandlingstjenesten, høyere enn angitt. Både ved Øyeavdelingen og ved Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk er det til enhver tid personer som har nødvendig kunnskap og erfaring til å gjennomføre episkleral brachyterapi, og vi driver kontinuerlig opplæring av medarbeidere for å sikre fremtidig rekruttering.

Nøkkeltall 2012

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Helse Vest RHF: 8
 - Helse Midt-Norge RHF: 4

I løpet av 2012 ble det påvist uvealt malignt melanom hos i alt 18 nyhenviste pasienter. Av disse pasientene var 5 pasienter henvist fra Helse Midt-Norge RHF, og de øvrige 13 pasientene var fra Helse Vest RHF (hvorav 6 var bosatt i Rogaland, 6 i Hordaland og 1 i Sogn og Fjordane). Tolv pasienter fikk utført episkleral brachyterapi, og 6 pasienter ble enukleert fordi svulstenes størrelse og lokalisasjon gjorde at bestråling var kontraindisert. I tillegg har et stort antall pasienter blitt henvist fra egen helseregion og Helse Midt-Norge RHF for utredning og behandling av andre benigne og maligne øyesvulster inkl. konjunktivalt malignt melanom. Alle pasienter som har blitt henvist til Øyeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus, har fått tilbud om rask utredning og behandling uavhengig av hvilken helseregion de er bosatt i. For 2012 har behandlingsforløpet til samtlige pasienter vært godt innenfor Helsedirektoratets anbefalinger om forløpstider for kreftpasienter. Ingen pasienter har hatt behov for fornyet vurdering.

ICD-10 koder: ICD-10: C69.3, C69.4, C69.2, C69.9, C69.0

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 15 timer
 Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 5 timer
 Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 5 timer
 Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 3 timer
 Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 3 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 1,00
- 3 vitenskapelige artikler
- 3 forskningspublikasjoner i 2012
- 1 doktorgrad er avlagt i 2012

- 4 forskningsprosjekter
- 3 kvalitetsverktøy
- 8 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1050>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

Kristian Fossen (Kristian.Fossen@unn.no), Helse Nord RHF

Kjell-Morten Moen (Kjell-Morten.Moen@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF

Nils Eide (Nils.Andreas.Eide@oslo-universitetssykehus.no), Helse Sør-Øst RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning, og gruppens vurdering er tilgjengelig senest 1. mars på nettportalen for nasjonale tjenester.

Helsedirektoratets vurdering av aktiviteten i rapporteringsåret er tilgjengelig på samme nettsted senest 1. mai.

Flerregional behandlingstjeneste F-HB4:

Flerregional behandlingstjeneste for usikker somatisk kjønnsutvikling

Ansvarlig: **Robert Bjerknes** (robert.bjerknes@mofa.uib.no), Helse Bergen HF

Den flerregionale tjenesten som deles med Helse Sør-Øst RHF, omfatter diagnostikk og behandling der det ved fødsel er vanskelig å fastslå barnets kjønn, eller der det senere fremkommer tegn på feil i kjønnsdifferensieringen. Tjenesten omfatter også perineale hypospadier, pasienter med kjønnskromosommosaikker (for eksempel undergrupper av Turner syndrom), pasienter med medfødte syndromer som innbefatter genitale misdannelser, pasienter med manglende eller ufullstendig utvikling av pubertet som følge av feil i somatisk kjønnsutvikling og sent-debuterende congenitt binyrebarkhyperplasi (CAH) hos jenter. Behandling og oppfølging vil i de fleste tilfeller gå helt til voksen alder. Det er opprettet fast samarbeid i et team, koordinert av barnelege. Her inngår barneleger, plastikkirurger, barnekirurg, gynekolog, barnepsykiater, barnepsykolog og sykepleier. I tillegg er det etablert fast samarbeid med genetiker. Behandlingen inkluderer ofte meget spesialisert utredning og kirurgi, og det er derfor opprettet nært samarbeid med fagmiljøer i utlandet, bl.a. i Stockholm og Paris, i tillegg til den samhandling som skjer med teamet på Rikshospitalet i Oslo.

www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/barneklubben/Sider/intersex.aspx

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Hoveddelen av virksomheten i 2012 har som de siste år vært klinisk virksomhet, men også en noe undervisningsvirksomhet og deltagelse forskningsprosjekt inngår.

Kompetanseoverføringsprogrammene i DSD-kirurgi i Etiopia (Addis Abeba) er videreført i 2012. Som ledd i dette har fagfolk fra teamet i Helse Bergen både hatt undervisning og veiledning, samt aktivt bidratt i utredning og behandling av pasienter. Tidsbruken med dette kompetanseoverføringsprogrammet er ikke rapportert. Endelig har flere av behandlingsteamets medlemmer hospitert ved andre behandlingsinstitusjoner og deltatt på internasjonale kongresser som ledd i kompetanseoppbygging. Det har vært til sammen rundt 150 konsultasjoner (nyhenviste og kontroller) i 2012 der pasienter er behandlet ved innleggelser eller poliklinisk. Mange av disse gjelder pasienter som følges over mange år.

Evaluerings

Virksomheten har lang tradisjon i fagmiljøet i Bergen, med erfarne medarbeidere som både kjenner pasientgruppen som arbeider etter internasjonalt etablerte retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av slike tilstander. Pasientbehandlingen er organisert i et DSD-team bestående av de nødvendige fagpersoner og etter internasjonal modell, og det er over lang tid etablert meget gode samarbeidsrelasjoner med DSD-teamet på Rikshospitalet og med tunge internasjonale fagmiljø. Dette mener vi sikrer god kvalitet på arbeidet som blir gjort. Kapasiteten på tilbudet som tilbys vurderes som god. Det relativt lave antallet pasienter fra de andre helseregionene avspeiler trolig bl.a. at vi som får i stor grad baserer oss på at kontroller etter nyfødt/spebarnsalder og fram til pubertet foregår på lokal barneavdeling. Dermed kan informasjon utveksles mellom fagfolk, og pasient og familie kun reise til Bergen når det er medisinsk nødvendig. Det vil typisk være i de første to leveår og fra starten av puberteten til voksenalder. Det er et meget godt samarbeid med de andre avdelingene.

Vi arbeider som nevnt over i et DSD-team bestående av to barneleger, to plastikkirurger, gynekolog, barnepsykiater og barnepsykolog med lang erfaring i feltet. I tillegg er det etablert samarbeid med genetiker og urolog lokalt, og med andre sentrale fagmiljø nasjonalt og internasjonalt.

Det er vanskelig å gi et samlet estimat over årsverksbruk siden innsatsen er så spredt på flere fagfolk og avdelinger og på konsultasjoner og aktivitet gjennom hele året. Trolig er årsverksbruken underestimert.

Nøkkeltall 2012

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Helse Vest RHF: 29
 - Helse Sør-Øst RHF: 1
 - Helse Midt-Norge RHF: 3
 - Helse Nord RHF: 0

Antall nyhenviste pasienter er 33 med de diagnosekoder som er spesifisert under. Den polikliniske virksomheten er i hovedsak tverrfaglige konsultasjoner. Alle pasienter fra egen region ville trolig blitt behandlet om de var henvist fra annen region. Tilstandene har som tidligere vært spredt over hele diagnosespekteret, mens alvorlige hypospaditilstander dominerer innenfor den kirurgiske virksomheten. Gruppen penoskrotale hypospadier (Q54.2) utgjør i tillegg 25 pasienter i 2012. Som tidligere år har vi heller ikke rapportert penile og glandulære hypospadier (hvv. Q54.0 og Q54.1) uten kjent årsak og behandlingen av disse som en del av virksomheten, selv om milde former for f.eks. androgensinsensitivitet og gonadedysgenesier kan presentere seg slik. Det samme gjelder for testisretensjon (Q53), der testisretensjon av ukjent årsak ikke er rapportert, selv om dette er et underviriliseringsstegn som kan være knyttet til udiagnostisert underviriliseringsstilstand.

ICD-10 koder: ICD-10: E25.0-9, E29.1, E34.5, Q50, Q51, Q52.0, Q52.1, Q52.4, Q52.6-9, Q54.3-9, Q55, Q56, Q64.1, Q96.3 og Q96.4, Q97, Q98, Q99.0

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 6 timer
 Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 2 timer
 Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 5 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 1,00
- 1 forskningsprosjekter
- 1 kvalitetsverktøy

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1051>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

Arild Leknessund (arild.leknessund@unn.no), Helse Nord RHF
 Torstein Baade Rø (leder) (torstein.baade.ro@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF
 Anne Grethe Myhre (amyhre@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF
 Robert Bjerknes (robert.bjerknes@helse-bergen.no), Helse Vest RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning, og gruppens vurdering er tilgjengelig senest 1. mars på nettportalen for nasjonale tjenester.

Helsedirektoratets vurdering av aktiviteten i rapporteringsåret er tilgjengelig på samme nettsted senest 1. mai.

Flerregional behandlingstjeneste F-HB5:

Flerregional behandlingstjeneste for leppe-kjeve-ganespalte

Ansvarlig: **Hallvard Vindenes** (havi@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Den flerregionale tjenesten som deles med Helse Sør-Øst RHF, omfatter kirurgisk behandling og andre behandlingstiltak knyttet til bl.a. ernæring, språk og hørsel for barn født med leppe-kjeve-gane-spalte (LKG).

LKG er en av de vanligste misdannelsene som vi kjenner og den som er mest vanlig i ansiktet og opptrer hos ca. 2 per 1000 levende fødte.

Norge har i mer enn 60 år hatt sentralisert behandlingsopplegg for LKG pasienter. Behandlingen er sentralisert til Haukeland universitetssjukehus og Rikshospitalet. Barn henvist til behandling for LKG blir innkalt innen første levemåned. Foreldre får informasjon av plastikkirurg, kjeveortoped, logoped og øre-nese-hals lege. Barna blir undersøkt og plastikkirurg lager en individuell behandlingsplan for hvert barn fra nyfødtp perioden og til voksen alder. Behandlingen følger internasjonalt anerkjente behandlingsprotokoller. Resultatene registreres og det gjennomføres en tverrfaglig evaluering til faste tider. Kliniske studier gjennomføres og behandlings protokoller endres når total resultat kan forbedres.

www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/kvalitetsregister-leppe-kjeve-ganespalte/Sider/om-oss.aspx

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Spalteteamet behandler barn med LKG, skjulte ganespalter og barn med talevansker som kan ha behov for kirurgi. Behandling av pasienter med LKG er tverrfaglig og foregår for de fleste fra nyfødtp perioden og til om lag 20 års alder. Kjeveortopedene hadde 1502 pasienter til undersøkelse/behandling. Det ble gjennomført veiledning av videreutdanningskandidater i fagområdet kjeveortopedi. Utredning av pasienter og oppfølging av tidligere vurderte pasienter ble gjennomført.

Logopedene hadde 370 klienter til utredning, rådgiving og /eller konsultasjoner. Utredning ble ofte gjennomført i Spalteteamet på Haukeland Universitetssjukehus sammen med ØNH-leger og/ eller plastikkirurger for 26 pasienter. Det ble gjennomført 8 dagskurs for foreldre med barn som har LKG. En del foreldre hadde også adoptert barn med LKG og deltok på informasjonsmøtene. Det ble holdt Fellesklinikker for 6 åringer og 16 åringer i til sammen 6 hele dager. Fiberoscopiundersøkelser ble gjennomført 10 dager i samarbeid med ØNH-leger og plastikkirurger Det ble gjennomført 2 videofluoroscopiundersøkelser i samarbeid med røntgenlege ved Barneklubben. Resultatene brukes som supplement til fiberoscopiundersøkelse for å utrede nasaleringsproblemer. Dette er en tverrfaglig undersøkelse der røntgenlege og logoped er til stede når barna gjennomfører svelge- og taleøvelser. Resultatene av undersøkelsen sammenholdes med fiberoscopiundersøkelser. Behandlingsplan blir lagt. Operasjonstid blir bestilt eller andre tiltak f. eks. logopeditrening ved PPT tjeneste på hjemsted eller spesialtrening på Statped Vest blir bestilt.

Arbeidet med etablering av LKG-registeret har vært tidkrevende både med utforming av registreringsskjema og etablering av IT-funksjoner. Det er nå oppnådd kontakt mellom Rikshospitalet og Helsenet slik at registreringen kan gjennomføres derfra etter etablerte prosedyrer. Det gjenstår fortsatt etablering av kontakt mellom Kjeveortopedene i Bergen og registeret og mellom Statped Vest og registeret. Det arbeides med å få disse datatekniske løsningene etablert.

Primærkirurgi for leppeoperasjoner ble utført hos 22 barn og disse var innlagt på Barneklubben og operert i Sentraloperasjonsavdeling (SOP). 3 pasienter fikk gjennomført sekundær nese-leppe korreksjon som ledd i totalbehandlingen og 52 barn fikk utført bentransplantasjon til kjevene. 49 andre pasienter med LKG fikk ganelukninger, gane og svelgoperasjoner. Det ble operert 40 pasienter som dagkirurgiske prosedyrer. Spalteteamet i Bergen er med i Scandicleft studien. Både kjeveortopeder, logopeder og kirurger samarbeider for å evaluere resultatene etter disse behandlingene som startet i

1997. En rekke resultater fra denne prospektive, randomiserte studien skal legges frem på internasjonal LKG konferanse i Orlando i 2013. Det er akseptert 3 foredrag og 3 postere der representanter fra LKG teamet i Bergen medvirker. Timing of primary surgery (TOPS) startet opp i 2012. Dette er en internasjonal studie der en ønsker å se om talen blir best ved operasjon av ganespalten ved 6 mnd alder eller ved 12 mnd alder.

Det er sentra fra England, Scandinavia og Bauru i Brasil som skal gjennomføre denne prospektive, randomiserte kliniske studien. Endepunktet for studien er å evaluere talen ved 5 års alder. To logopeder var i den forbindelse til oppgradering av Good Clinical Practice (GCP)kurs.

Spalteteamet i Bergen er kontaktet av styringsgruppen i REBORNE som er en del av European Commission 7th Framework Program. Det har vært møter i Norge, Nederland og Italia angående videre samarbeid. Utarbeidelse av avtaler og endelige prosjektbeskrivelser foregår i samarbeid med involverte parter.

I anledning besøk fra Sri Ramachandra Medical College & Research Institute (Deemed University) Porur, Chennai, India, avholdt Plastikkirurgisk avdeling sammen med Nasjonalt kvalitetsregister for leppe-kjeve-ganespalte (LKG-registeret) seminar 4.oktober 2012. 40 personer fra Oslo og Bergen deltok. Professor Jyotsna Murthy (Director –Cleft & Craniofacial Center) og Associate Professor Syad Syad Altaf Hussain (Oral & maxillofacial Surgeon)foreleste. Styreleder i LKG-registeret, seniorforsker v/ FHI og UIB, Astanand Jegessur holdt et spennende foredrag om genetiske studier i Norge. (se vedlagt program under <http://innsiden.helse-bergen.no/SiteDirectory/kirurgisklinikk/plastikk>) Helsedirektoratet har innkalt til møte om akseptabel ventetid innen de forskjellige behandlingsseansene for LKG pasienter i januar 2013.

Evaluering

Behandling av barn med LKG i Bergen følger internasjonalt aksepterte retningslinjer. Det er standardiserte tidsintervaller for de forskjellige operasjonene. Behandlingsresultatene evalueres i fellesundersøkelser ved 6 og 16 år og for noen spaltetyper 25 år etter første operasjon. På internasjonale LKG møter er resultatene fra Bergens teamet bedømt til å være gode. Slik vi ser det må funksjonen med flerregionsoppgave for behandling av barn med LKG fortsette i Bergen. Det foreligger et godt fungerende samarbeid mellom Statped Vest (logopedi), Fylkestannlegen i Hordaland (kjeveortopedi) og Helse Bergen (sykehusoppgaver). Økt tid i operasjonsavdeling er nødvendig for å tilfredsstille oppgaven med flerregional funksjon for behandling av pasienter med LKG. Dette gjelder særlig den avstuttede behandling for å rette opp nesetetthet/neseskjevhet og ujevnheter på leppe. Pasienter med slike medfødte forandringer trenger denne behandlingen til rett tid i ungdomstiden. Plastikkirurgene hadde 2,5 legestilling knyttet til oppgaven med LKG behandling. En sekretær i 50 % stilling er knyttet til funksjonen. Nyhenviste pasienter registreres, fastlege og helsestasjon føres opp og informasjonsmøter organiseres. Informasjonsmøter til nye foreldre som har fått barn med LKG holdes på Barnekliviken. Deltagere i spalteteamet kalles inn og behandlingsplan for videre pasientforløp legges opp. Kjeveortopedene som hører til Folketannrøkta i Hordaland Fylkeskommune hadde i 2012 to spaltetannleger i 50 % og 60 % stilling og to tannlegesekretærer i 50 % og 60 % stilling knyttet til LKG behandlingen. Logopedene fra Statped Vest hadde 2 stillinger i 100 %, en stilling i 60 % og en stilling i 50%. En lege fra ØNH avdelingen er knyttet til LKG behandlingen behandling på deltid. Spalteteamet i Bergen arbeider aktivt for å få en psykolog knyttet til behandlingsfunksjonen. Det er tatt kontakt både med Folketannrøkta, Statped Vest og Haukeland universitetssykehus for å løse dette.

Nøkkeltall 2012

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Helse Vest RHF: 23
 - Helse Sør-Øst RHF: 1
 - Helse Midt-Norge RHF: 7

Alle nye pasienter med LKG som hadde blitt henvist også fra andre helseregioner ville fått sin primærbehandling. Det vil si de hadde fått operert leppespalten ved 3-4 mnd alder og fått gjennomført ganeoperasjon ved 12 mnd alder. Dersom de hadde vært inkludert i forskningsprosjektet timing of primary surgery (TOPS) kunne barn med spalte i bløte eller også spalte inn i den harde gane fått operasjon enten ved 6 mnd alder eller ved 12 mnd alder. Endemålet er å se hvilken gruppe pasienter som har best taleresultat ved 5 års alder.

ICD-10 koder: ICD-10. Q36.9,Q37.0,Q37.1,Q37.4,Q37.5,Q35.1,Q35.5,Q35.9,R49.2,D82.1, D87.3

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 8 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 4 timer
Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 8 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 40 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 8 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 9,60
- 4 forskningsprosjekter
- 2 kvalitetsverktøy
- 6 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1052>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

Erling Bjordal (Erling.Bjordal@unn.no), Helse Nord RHF
Hallvard Vindenes (hallvard.vindenes@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Pål Kruger (paal.kroger@sus.no), Helse Vest RHF
Bjørn Terje Andersen (bjorntandersen@gmail.com), Annen tilhørighet

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning, og gruppens vurdering er tilgjengelig senest 1. mars på nettportalen for nasjonale tjenester.

Helsedirektoratets vurdering av aktiviteten i rapporteringsåret er tilgjengelig på samme nettsted senest 1. mai.

Flerregional behandlingstjeneste F-HB7:

Flerregional behandlingstjeneste for allogene stamcelletransplantasjon

Ansvarlig: **Malvin Steinar Sjø** (malvin.sjo@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Den flerregionale tjenesten som deles med Helse Sør-Øst RHF, omfatter reetablering av beinmargsfunksjon etter høydosert, beinmargssødeleggende medikamentell behandling. Kjernegruppen omfatter kreftpasienter der medikamentell behandling som ikke er tolerabel for beinmarg, men for kroppens øvrige organer, gir helbredelse eller vesentlig bedre prognose enn konvensjonell medikamentell behandling uten stamcelletransplantasjon, og også ulike former for beinmargssvikt på genetisk grunnlag eller som komplikasjon til medisinsk behandling eller miljøpåvirkning.

www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/medisinsk/Sider/standard-allogene-beinmargstransplantasjon.aspx

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Pasienttilgangen gjennom året har vært rel. jevn med 1 - 2 pasienter pr. mnd. En har hatt maks. 4 pasienter inne i avdelingen samtidig og det er omtrent det en kan klare på tilgjengelige arealer med disponibelt personell. Slike opphopninger er noe en må regne med p.g.a. forskjellige forløp med ulike komplikasjoner for de ulike pas. Det har vært en mer "normal" tilgang på andre pasientgrupper og dette har selvsagt gjort sitt til at transplantasjonsaktiviteten har kunnet holde tritt med behovet. En har imidlertid i perioder vært nødt til å "låne" arealer i andre seksjoner over kortere perioder. Dette gjelder da andre kategorier hematologiske pas. En årsak til at en har fått utnyttet kapasiteten bedre og behandlet flere pasienter er at en har åpnet opp for behandling med "reduert intensitet av kondisjoneringen" før selve transplantasjonen noe som gjør at pasienter med diverse komorbiditeter og noe eldre aldersgrupper kan tilbys behandl. Disse legger også mindre beslag på spesialisolatene.

Evaluerings

Aktiviteten har gjennom året vært drevet etter retningslinjer for "beste kliniske praksis" og resultatene er på linje med det en ser andre steder i Europa med tilsvarende pasientgruppe. Samarbeidet med andre institusjoner er godt og bidrar til en god pasientflyt. Aktiviteten ved HUS gjør at ventetid for pasienter blir kortere eller eliminert. Mer organisert undervisning av personellet kunne kanskje vært ønskelig, men ved denne type aktivitet er det oftest mer hensiktsmessig at opplæring veves inn i det daglige arbeidet. Klinisk forskning er vanskelig å få i gang p.g.a. pasientvolumet, men det gjøres en del basalforskning med utgangspunkt i biobank.

Det er vanskelig å angi eksakt bemanning i antall årsverk da ingen av personalet er utelukkende dedikert til denne oppgaven. Det gjelder både leger, sykepleiere, fysioterapeuter etc. Alle deltar i behandlingen også av andre pasientgrupper som behandles ved hematologisk seksjon. Da en fra starten av året har fått utvidet arealet sammenholdt med tidl. år, spesielt mht. enerom og spesialisolater, har det vært enklere å få til en bedre pasientflyt selv om en fortsatt i hektiske perioder har måttet ty til kompromisser f.eks. når det gjelder krav til isolasjon, men da først og fremst for andre pasientkategorier (akutte leukemier i aplasifase, pasienter med agranulocytose av andre årsaker etc.) Det har også i perioder vært vanskelig å dekke opp med erfarne sykepleiere ved alle vaktskift. Et større tilfang av erfarne sykepleiere er ønskelig. Koordinatorfunksjonen bør styrkes. Dette er viktig for kontakten med pasienter og pårørende og andre institusjoner.

Nøkkeltall 2012

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Helse Vest RHF: 7
 - Helse Sør-Øst RHF: 4
 - Helse Midt-Norge RHF: 5
 - Helse Nord RHF: 1

Alle pasienter som er henvist, uansett region, er blitt tatt imot fortløpende uten unødig ventetid og uten at en har behovd å lage prioriteringslister. Sistnevnte kan være nødvendig der en har medisinske tilstander som haster mer enn andre. Tilflyten av pasienter har imidlertid spredt seg relativt jevnt utover året slik at en ikke har fått opphopninger som nødvendiggjør at en har måttet ta i bruk slike prioriteringskriterier. Det understrekes imidlertid at når dette er nødvendig er det kun medisinske kriterier som legges til grunn. Regionstilhørighet spiller ingen rolle ved slike vurderinger.

ICD-10 koder: C92.1, C92.0, C91.0, C91.1, D47.1, D46

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 0 timer
 Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 3 timer
 Flere regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 0 timer
 Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 0 timer
 Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 0 timer
 Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 8 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 12,00
- 2 vitenskapelige artikler
- 1 doktorgrad er avlagt i 2012
- 3 kvalitetsverktøy
- 2 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1056>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

Anders Vik (anders.vik@unn.no), Helse Nord RHF
 Anders Waage (anders.waage@medisin.ntnu.no), Helse Midt-Norge RHF
 Anders Glomstein (aglomste@ous.hf.no), Helse Sør-Øst RHF
 Torstein Egeland (tegeland@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF
 Lorentz Brinch (lbrinch@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF
 Peter Albert Meyer (mepe@sus.no), Helse Vest RHF
 Øystein Bruserud (oystein.bruserud@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
 Malvin Sjo (malvin.sjo@helse-bergen.no), Helse Vest RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning, og gruppens vurdering er tilgjengelig senest 1. mars på nettportalen for nasjonale tjenester.

Helsedirektoratets vurdering av aktiviteten i rapporteringsåret er tilgjengelig på samme nettsted senest 1. mai.

Flerregional behandlingstjeneste F-HB8:

Flerregional behandlingstjeneste for kirurgi ved bensarkom

Ansvarlig: **Clement Trovik** (clement.trovik@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Tjenesten omfatter bensarkom (skjelettsarkom), ikke øvrig sarkomkirurgi som fortsatt skal behandles i alle fire regionale helseforetak.

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Diagnostikk og kirurgisk behandling av primære beinsvulster.

Evaluerings

2012 var oppstartsåret for ordningen med delt nasjonalt behandlingsansvar for beinsarkomkirurgi mellom Radiumhospitalet og Haukeland. Det vil ta noen år før denne ordningen har satt seg, og man kan lese noe ut av henvisningsflyten. En ortoped og en koordinator er heltids ansatt for sarkomvirksomhet. Den nasjonale del av virksomheten gjelder beinsarkompasienter og utgjør ca 30 %. De øvrige stillingsandeler fylles til sammen av en rekke spesialiteter innen onkologi, barneonkologi, kirurgi, infeksjonsmedisin, plastikkirurgi, patologi og radiologi

Nøkkeltall 2012

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Helse Midt-Norge RHF: 10
 - Helse Sør-Øst RHF: 1
 - Helse Nord RHF: 37
 - Helse Vest RHF: 593

Begrepet "behandlet" oppfattes å omfatte det totale antall henvendelser vedrørende sarkompasienter fra de ulike regioner. Skillet mellom bein og bløtvevslokalisererte svulster kan være vanskelig på det prediagnostiske nivå. De fleste av disse pasienter har fått diagnostiske råd og kan være kirurgisk behandlet på hjemstedssykehuset. De kunne imidlertid ikke fått denne behandlingen uten vår medvirkning. På nivået ferdig diagnostikk utgjør beinsarkompasienter ca 30 % av det totale antall.

Ca. 20 % av alle henvendelser fra egen region resulterer i kirurgisk inngrep på Haukeland universitetssykehus. Mange av disse er benigne. Totalt ble 9 pasienter primæroperert for primært beinsarkom i 2012. Nedenfor er bare de behandlede beinsarkomkodene tatt med

ICD-10 koder: c40.0,c40.1,c40.2,c41.2,c41.3,c41.4

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 2 timer
 Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 3 timer
 Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 5 timer
 Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 4 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 7,00
- 6 vitenskapelige artikler
- 6 forskningsprosjekter
- 1 kvalitetsverktøy
- 6 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1080>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

Odd Inge Solem (Odd.Inge.Solem@unn.no), Helse Nord RHF

Eivind Smeland (Eivind.Smeland@unn.no), Helse Nord RHF
Heidi Knobel (Heidi.Knobel@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF
'Bråten, Martinus' (Martinus.Braten@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF
Kirsten Sundby Hall (KSH@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF
Olga Zaikova (OLGAZ@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF
Sigmund Skjeldal (SSK@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF
Nina Jebsen (nina.louise.jebsen@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Clement Trovik (clement.trovik@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Pål Nedrelid (paned@hotmail.no), Annen tilhørighet

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning, og gruppens vurdering er tilgjengelig senest 1. mars på nettportalen for nasjonale tjenester.

Helsedirektoratets vurdering av aktiviteten i rapporteringsåret er tilgjengelig på samme nettsted senest 1. mai.

Nasjonal kompetansetjeneste NK-HB2:

Nasjonal kompetansetjeneste for hjemmerespiratorbehandling

Ansvarlig: **Ove Fondenes** (ofon@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Den nasjonale tjenesten omfatter kompetanse i diagnostikk og behandling av barn og voksne som grunnnet kronisk underventilering behøver hjemmerespiratorbehandling.

Hovedoppgaver er: Bygge opp, ivareta og formidle kompetanse om diagnostikk og behandling av barn og voksne med kronisk underventilering. Planlegge og gjennomføre kurs, konferanser og seminarer. Legge til rette for hospiteringsvirksomhet. Utarbeide kursmaterieill til bruk i grunn-, videre og etterutdanning. Utarbeide informasjon til pasienter og pårørende. Etablere og kvalitetssikre nasjonalt register. Drive rådgivning og faglig veiledning av helsepersonell. Følge nasjonal og internasjonal utvikling innenfor fagfeltet. Etablere faglige standarder og retningslinjer. Drive forskning og utvikling. Tjenesten er organisert som en sentral stab ved Haukeland universitetssjukehus med et tverrfaglig, landsomfattende nettverk av medarbeidere som utgjør regionale ressursgrupper. Hver gruppe ledes av en regional koordinator. Vår hovedmålsetting er å fremme økt livskvalitet og lik tilgang til behandling for aktuelle pasientgrupper med basis i kunnskap og beste praksis.

www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/heimerespiratorbehandling/Sider/enhet.aspx

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

1. Veileder og retningslinje for langtidsmekanisk ventilasjon (LTMV).

I januar 2012 ble veileder for LTMV publisert og i juni 2012 kom kortversjonen i form av en faglig retningslinje. Mye undervisningsaktivitet i løpet av 2012 har handlet om å spre kjennskapet til disse sentrale publikasjoner og begge dokumentene danner grunnlaget for NKHs videre arbeid. LTMV veileder kap 14.5 og 17.1 samt retningslinjenes implementeringskapittel understreker at NKH vil være en sentral aktør i implementeringen av veilederen.

2. Regionale ressursgrupper.

Omstruktureringen i 2011 med etablering av regionale ressursgrupper hadde som mål bl.a. å gi en sterkere forankring i det regionale HF. Vi har ansett det som en vesentlig forutsetning for å bedre kvaliteten på tjenesten og redusere de nasjonale ulikhetene. I løpet av 2012 ble det utarbeidet regionale statusrapporter som i detalj kartlegger tilgjengelig kompetanse på utredning og behandling innenfor hver region. Dette er et nødvendig grunnlag for utarbeidelse av regionale handlingsplaner som blir arbeidsredskapet for implementering av den nasjonale veileder og retningslinje for LTMV.

3. NKH Registerdata.

I 2012 ble nasjonalt register for LTMV oppgradert til nasjonal status. Det ble avholdt 2 møter i styringsgruppen og planlagt en forskningskonferanse i 2013. Overgang til elektronisk register er ennå ikke implementert, men senter for klinisk dokumentasjon og evaluering (SKDE) jobber med en løsning for dette i OpenQreg basert på vårt svenske søsterregisters oppsett. Pga dette har vi ikke oppdaterte prevalenstall for 2012. Forekomsten ved siste årsrapport var 26,5/ 100 000. Prevalens barn og ungdom under 18 år var 8,1 / 100 000. Andelen av trakeostomerte har holdt seg stabil omkring 7%. Hovedgrupper av pasientkategorier er beskrevet tidligere i rapporten.

4. Utdanning av helsepersonell

Det er avholdt omkring 209 faglige undervisningsmøter i 2012, alt fra kurs eller dagseminar og temadager, til enkeltstående presentasjoner. I tillegg kommer hospitering med grupper eller enkeltpersoner i varierende målestokk samt veiledning pr tlf og e-post. Senteret har for tredje år på rad organisert og gjennomført obligatorisk grunnkurs for lungespesialiteten: «Intensiv lungemedisin inkludert respiratorbehandling Akutt og kronisk respirasjonssvikt» med meget god evaluering.

5. Forskning

Stipendmidler ble utlyst nasjonalt i 2012 og vi fikk inn 6 søknader som alle ble vurdert eksternt. På bakgrunn av evalueringen ble det tildelt 3 stipender i 50 % over 2 år. Prosjekttitler og ledere er oppgitt i rapporten. Hovedtema har vært - livskvalitet med hjemmerespirator; Larynxfunksjon og sekretmoblisering hos ALS pasienter; Monitorering ved non-invasiv ventilasjon. Det nasjonale registeret utgjør en viktig ressurs for forskning og kvalitetsmål vedrørende hjemmerespirator. To artikler er publisert tidligere på bakgrunn av data fra registeret i 2011 og 1 artikkel i 2012. I 2012 ble det også opprettet en 20 % forskerstilling knyttet til registeret. NKH har også tilknyttet og finansierer en 20 % 1.amanuensis stilling ved institutt for indremedisin UiB med hovedansvar for veiledning av forskningsprosjekter tilknyttet senteret.

Det er behov for økt kunnskap på mange områder og det ble planlagt utlysning av nye stipender avhengig av budsjettammer i 2013. Vi har spesielt ønske om forskning knyttet til følgende tema:

- Hva karakteriserer pasienter som får NIV, diagnoser, hjelpebehov, bosted, etc.
- Hvem er de komplekse og ressurskrevende pasientene?
- Effekt av behandling på ulike pasientgrupper, særlig i forhold til livskvalitet
- Innenfor det organisatoriske området behov for mer kunnskap om:
 - Gode organisasjonsmodeller for å gjennomføre behandlingen i kommunene
 - Fastlegenes rolle og oppgaver ved LTMV
 - Lokalmedisinske sentre som intermedisærtilbud og kompetansebase for pasienter som behandles med LTMV

6. Undervisning og opplæring av pasienter og pårørende

Senteret har vært engasjert i opplæring av pasient og pårørende i avdeling, poliklinikk, hjemmesituasjon samt på kurs og seminarer, ofte sammen med grupper av helsepersonell eller team av pleiere eller brukerorganisasjoner. Totalt estimert har mer enn 100 pasienter og nærmere 500 pårørende eller hjelpere og helsepersonell vært i kontakt med nettverket i løpet av året.

Evaluering

2012 har vært et fremgangsrikt år for NKH etter en omfattende omorganisering i 2011. To sentrale publikasjoner, veileder og retningslinjer for LTMV er utgitt og de regionale ressursgruppene har gjort en omfattende og detaljert kartlegging av status for fagfeltet innenfor hver region. Dette danner grunnlag for regionale handlingsplaner som skal forbedre kvaliteten på tjenestetilbudet. Grunnlaget for en sterkere forankring i de regionale helseforetak er også lagt. De regionale ressursgruppene står sentralt i implementeringsstrategien for veilederen. Til tross for redusert stillingsprosent har NKH nettverket opprettholdt en høy aktivitet når det gjelder undervisning, kompetansespredning og behandling. Forutsetningene for en god samhandling med førstelinjetjenesten er også forbedret. Det ble avsatt økte ressurser til forskning i 2012 og 3 stipendier ble tildelt med ramme på 2 år. Ett av disse prosjektene har også internasjonal tilknytning av en fremtredende forsker i fagfeltet.

Senteret er organisert som et tverrfaglig og nasjonalt nettverk med hovedsakelig deltidsansatte. I 2011 ble hele nettverket omorganisert og består nå av Regionale ressursgrupper som styres av en koordinator (lungelege) og prosjektmedarbeidere (tverrfaglig) samt ulønnede ressurspersoner.

Nevrologisk og pediatrik kompetanse i tillegg til førstelinjetjeneste er også representert i gruppene. Sentralt ved HUS er senterleder (lungelege) i 80 % stilling, barnelege, 2 sykepleiere, fysioterapeut og sekretær. Fra 2009 dessuten en registeransvarlig lege i 40 % stilling. Enn videre 20 % førsteamanuensis stilling tilknyttet UiB. De fleste medarbeiderne har sitt virke ved lunge- og/eller barneavdelinger men også innen rehabilitering og intensivavdeling.

Sentral stab NKH,(7 pers): 3,4 årsverk.

Register og Forskning,(2 pers): 0,6 årsverk.

Regionale koordinatore,(4 pers): 0,9 årsverk.

Prosjektmedarbeidere,(24 pers): 2,9 årsverk.

Nettverksressurs,(14 pers): Ulønnet

Referansegruppen,(6 pers): Ulønnet

Nøkkeltall 2012

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Helse Vest RHF: 76
 - Helse Midt-Norge RHF: 17
 - Helse Sør-Øst RHF: 67
 - Helse Nord RHF: 10

Antall nye hjemmerespiratorpasienter har de siste fem årene ligget mellom 150 og 200 pr år nasjonalt. Regionale forskjeller i forekomst av behandlingstilbudet er blitt mindre de siste årene, særlig gjelder det neuromuskulære pasienter. Handlingsplanen som ble utarbeidet i 2011 har som hovedmålsetting å oppnå geografisk utjevning og likeverd i tilgang på behandling for befolkningen. I 2012 ble nasjonal veileder og nasjonale retningslinjer for LTMV publisert. Disse sentrale dokumentene er utgangspunktet for vårt videre arbeid. Regionale handlingsplaner er under utarbeidelse i tråd med de føringer som er gitt i veilederen. Per dags dato er pasientsammensetningen grovt sett slik at 4 av 10 pasienter har en nevrologisk grunnsykdom. 2 av 10 er lungesyk men tilveksten av KOLS pasienter har avtatt de siste par årene. I henhold til veilederen er LTMV ved KOLS ikke en anbefalt behandling og det er derfor i tråd med anbefalinger at denne pasientgruppen er synkende. 1 av 4 pasienter har adipøs hypoventilasjon. Behovet for second-opinion eller spesialkompetanse er størst innenfor den tiendedelen av pasientene som har 24 timers respiratoravhengighet og tre fjerdedeler av disse pasientene har nevrologiske grunnsykdommer. En grunntanke i den nettverksbaserte kompetansesentermodellen er å overføre også mest mulig av spisskompetanse til regionale sentra, noe vi mener registerdata underbygger at vi har bidratt til.

ICD-10 koder:

B90.9,B91,M41.2,M41.4,M41.5,J96.1,J44.8,E84.0,J84.1,G71.0,G71.1,G71.2,G71.3,G71.8,G12.0,G12.1,G12.2,G12.9,S14.1 ,G47.3 ,E66

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 79 timer

Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 227 timer

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 68 timer

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 58 timer

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 290 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 7,80
- 1 vitenskapelige artikler
- 11 forskningspublikasjoner i 2012
- 7 forskningsprosjekter
- 4 kvalitetsverktøy
- 209 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningsprosjektrapport.aspx?reportId=1053>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

Bård Forsdahl (bard.forsdahl@unn.no), Helse Nord RHF

Randi Birgitte Solheim Salvesen (randi.salvesen@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF

Vasvija Lejlic (vasvia.lejlic@sshf.no), Helse Sør-Øst RHF

Britt Torunn Skadberg (britt.skadberg@helse-bergen.no), Helse Vest RHF

Asbjørg Kleiveland (asbjorg_kleiveland@hotmail.com), Annen tilhørighet

Johnny Guttorm Johansen (johgut@online.no), Annen tilhørighet

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning, og gruppens vurdering er tilgjengelig senest 1. mars på nettportalen for nasjonale tjenester.

Helsedirektoratets vurdering av aktiviteten i rapporteringsåret er tilgjengelig på samme nettsted senest 1. mai.

Nasjonal kompetansetjeneste NK-HB8:

Nasjonal kompetansetjeneste i vestibulære sykdommer

Ansvarelig: **Stein Helge Glad Nordahl** (shno@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Nasjonal kompetansetjeneste for vestibulære sykdommer omfatter sykdommer i balanseorganet i det indre øret, balansenerven og dens forbindelser til hjernen.

Vestibulære sykdommer er en viktig årsak til svimmelhet og balanseforstyrrelser, symptomer som er svært vanlige og som fører til redusert livskvalitet, tap av arbeidsevne og store samfunnsutgifter. Det er fortsatt et stort behov i de forskjellige fagmiljøene i Norge å bygge opp realkunnskap om denne viktige pasientgruppen når det gjelder utredning og behandling.

Kompetansetjenesten driver forskning i samarbeide med andre sentra i Norge og kunnskapsformidling til hele landet. Kompetansetjenesten er tilknyttet til selv Balanselaboratoriet på ØNH avdelingen på Haukeland universitetssykehus og tilbyr i dag landets mest omfattende kunnskapssenter med egen internettportal for både pasienter og terapeuter (www.balanselaboratorie.no). I tillegg tilbys utredning av vertigopasienter fra hele landet. En av tre undersøkte pasienter kommer fra andre helseregioner. Tjenesten er også en viktig del av det dykkermedisinske fagmiljøet i Norge og har nært samarbeid med de nasjonale behandlingstjenestene for yrkesdykkere og for vestibularisschwannomer.

www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/vestibulaere-sjukdommar/Sider/enhet.aspx

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Vi har i 2012 hatt en høy aktivitet innen undervisning. Vi har avholdt Lærings- og mestringskurs for pasienter med vestibularisschwannomer fra hele landet, i tillegg har vi gitt utdanning / opplæring og hospitering av helsepersonell fra hele landet ved laboratoriet. Vi har undervist fire kull av medisinske studenter, holdt foredrag for pasienter, leger i utdanning, legespesialister og annet helsepersonell på kurs over hele Norge.

Vi har ikke hatt så mange publiserte artikler i år som i tidligere år, da en dr. grad ble slutført i 2011. Men vi har startet opp tre større, nye forskningsprosjekter i 2012:

- Et doktorgradsprosjekt omfatter vertigo og balanseforstyrrelser hos pasienter fra hele landet med vestibularisschwannomer. Første artikkel er under sammenskriving. Preliminære resultater ble presentert på internasjonalt møte i juni (Barany Society Meeting, Uppsala). Et mulig delprosjekt med Rikshospitalet i Oslo om VEMP (Vestibulært utløst Myogent Potensial) er under planlegging.
- Et nytt og revidert medisinsk nasjonalt kvalitetsregister er under oppretting og vil omfatte alle pasienter undersøkt ved Balanselaboratoriet. Resultater fra dette forventes å kunne inngå i utvidelse av vår opplæringsportal på internett og kunne gi grunnlag til flere fremtidige doktorgradsprosjekter også fra andre regioner enn vår egen.
- Den biaksiale rotasjonsstolen for behandling av pasienter med benign paroksysmal posisjonsvertigo brukes i behandlingen av pasienter i dag, og det planlagte doktorgradsprosjektet har gått fremover. En assistentlege har fått avsatt tid til å starte opp prosjektet i 2013.

Balanselaboratoriet informasjonsprosjekter for pasienter, pårørende og helsearbeidere er under stadig revidering og utbygging og vår opplæringsportal, informasjonsfoldere og kurs benyttes stadig av flere fagarbeidere og pasienter fra hele landet.

Vi har publisert nasjonale retningslinjer for Menières sykdom og arbeider med retningslinjer for andre sykdommer og for rehabilitering.

Tjenesten vil i 2013 markere seg enda sterkere i undervisning av pasienter, fysioterapeuter, manuell terapeuter, brukerorganisasjoner og leger gjennom foredrag og kurs over hele landet. Flere prosjekter er allerede satt opp i Oslo, Trondheim, Tromsø og Bergen.

Vi regner med å bli ferdig med Norges første lærebok om svimmelhet i 2013/14.

I løpet av 2012 har fysioterapeutene hatt 418 konsultasjoner (836 behandlingssenheter), mot 486 konsultasjoner (972 behandlingssenheter) i 2011. (1 behandlingssenhet = hver påbegynte 30 min.) I 2012 var 301 av disse konsultasjonene nye pasienter (mot 311 nye pasienter i 2011).

Laboratoriet hadde i 2012 over 1.000 pasienter fra hele landet til utredning.

Evaluerings

Pasienter med svimmelhet utgjør en stor gruppe med symptomer som hemmer livskvalitet og arbeidsevne. Utredning og rehabiliteringstilbudet i Norge er noe bedret i de senere år, men avhenger fortsatt av pasientens bosted.

Forskning på svimmelhet drives i liten grad utenom ved vårt laboratorium. Men vi har de siste 3 årene fått i gang samarbeid med forskningsmiljøer både i Oslo (RH og Fysioterapi Høgskolen) og i Trondheim (St.Olav).

Det er i Norge fortsatt et sterkt behov for et ekspansivt kompetansetjeneste innen fagområde. Balanselaboratoriet driver informasjonsprosjekter for pasienter, pårørende og helsearbeidere, og har publisert nasjonale retningslinjer for Menière. Det arbeides med retningslinjer for andre sykdommer og for rehabilitering. Balanselaboratoriet underviser pasienter og leger gjennom foredrag, nettsider, artikler, lærebokkapitler og bøker. I 2012-13 sluttføres vårt nasjonale register for svimle pasienter og vi slutfører Norges første lærebok om svimmelhet.

Kompetansetjenesten har to lab assistenter / hjelpepleiere i til sammen 100 % stilling. Laboratoriet er bemannet alle ukedager

Vi har tilknyttet 2 fysioterapeuter i en 120 % stilling for rehabilitering. Vi har 2 leger fast tilknyttet Kompetansetjenesten, begge med dr. grad. I tillegg er vi nært knyttet opp mot Nevrokirurgisk avdeling, Yrkesmedisinsk avdeling og Nevrologisk avdeling. Kompetansetjenesten har tilknyttet 2 ørekirurger og 2 ass leger med forskningsprosjekter.

Nøkkeltall 2012

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Annen tilhørighet: 376
 - Helse Vest RHF: 742

Antall behandlede pasienter har økt fra 2011 til 2012. Pasienter med vestibularisschwannomer utgjør en viktig gruppe, som omfattes av den nye nasjonale kompetansetjenesten for vestibularisschwannomer. Fortsatt kommer omtrent en tredjedel av pasientene fra de andre helseregionene.

De fleste henvisningene fra egen region blir akseptert. Et mindretall av henvisningene fra andre regioner blir av og til returnert på grunn av mangelfull informasjon om tidligere gjennomgått utredning og behandling. Søknadene blir oftest akseptert så snart denne informasjonen er ettersendt.

ICD-10 koder: H81, H82, H83, D33, T70, R42

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 23 timer
 Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 36 timer
 Flere regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 12 timer
 Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 12 timer
 Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 46 timer
 Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 30 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 4,00
- 3 forskningspublikasjoner i 2012
- 6 forskningsprosjekter
- 1 kvalitetsverktøy
- 11 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1055>.

Referansegruppe - faglig forankring**Referansegruppen har bestått av:**

Niels Christian Stenklev (niels.christian.stenklev@unn.no), Helse Nord RHF

Dag Sunde (sunde.dag@gmail.com), Helse Midt-Norge RHF

Karl Fredrik Nordfalk (karl.fredrik.nordfalk@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF

Otto Inge Molvær (marinmed@frisurf.no), Helse Vest RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning, og gruppens vurdering er tilgjengelig senest 1. mars på nettportalen for nasjonale tjenester.

Helsedirektoratets vurdering av aktiviteten i rapporteringsåret er tilgjengelig på samme nettsted senest 1. mai.

Nasjonal kompetansetjeneste NK-HB4:

Nasjonal kompetansetjeneste for Multippel sklerose

Ansvarelig: **Kjell-Morten Myhr** (kjmy@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Nasjonal kompetansetjeneste for multippel sklerose arbeider etter tildelt mandat med fokus på kompetansebygging på diagnostikk og behandling av multippel sklerose og veiledning, undervisning og kompetansespredning til helsetjenesten og brukerne. Tjenesten er ansvarlig for et nasjonalt kvalitetsregister som understøtter kvalitetssikring og implementering av nasjonale retningslinjer og kunnskapsbasert praksis for diagnostikk og behandling av sykdommen. Registeret er et unikt redskap for multippel sklerose forskning og kvalitetssikring av helsetjenesten. Kompetansetjenesten har også etablert nasjonale og internasjonale forskernettverk og bidrar gjennom disse til viktig forskning innen årsaksforhold, sykdomsmekanismer og behandling av sykdommen.

www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/ms/Sider/enhet.aspx

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Nasjonal kompetansetjeneste for MS arbeider med kompetansebygging og formidling gjennom inkluderende og effektive fag- og forskernettverk. Norsk MS Register og Biobank er etablert og vil bidra til overvåking og formidling av behandlingspraksis og resultater, samt generere grunnlag for god MS-forskning. Tjenesten arrangerer og deltar i relevant undervisning for helsepersonell, andre tjenesteytere, brukere/brukerorganisasjon og pårørende. Likeverdig tilgang til tjenesten sikres gjennom kurs, seminar og webbasert tjenester, informasjonsbrosjyrer og -filmer for brukerne. Mye av arbeidet mot brukerne og allmennheten gjøres i samarbeid med MS-forbundet.

Faglige retningslinjer for diagnostikk og sykdomsmodulerende behandling er etablert og implementert. Retningslinjer for symptombehandling og rehabilitering er under utarbeiding. Kunnskapsoppsummeringer og medisinsk metodevurderinger gjøres i forbindelse med dette arbeidet. Siste året har tjenesten i tillegg gjort særskilt oppsummering av CCSVI ved MS, og en oppsummering av autolog benmargstransplantasjon ved særlig aktiv MS under utarbeiding. I forskernettverksamarbeid med Holmøy og medarbeidere er det også gjort evaluering av grunnlag for vitamin D inntak ved MS (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23278659>).

Nasjonale og internasjonale forskernettverk er sentrale bidragsytere i pågående prosjekter innen både basal- og klinisk forskning. Dette inkluderer biomarkørstudier i ryggmargsvæske, dyremodeller og hjernevev, samt deltakelse i genetikk prosjekter. Det er tidligere gjennomført intervensjonsstudier innen rehabilitering (CIOPIMS) og flerumettede fettsyrer (OFAMS). Dette har generert vellykkede nasjonale forskernettverk med deltakelse fra et stort antall nevrologiske og radiologiske avdelinger. Andre studier inkluderer kartleggingsundersøkelse av pasient motivasjon for MS-behandling (MOMS) og epidemiologiske studier av risikofaktorer (offshore- /fødselsmåned-/kjønnsratio- kohortanalyser). Basert på denne brede aktiviteten med utstrakt samarbeid fikk Nasjonal kompetansetjeneste for MS gradering "excellent" i den nylige NFR-evalueringen av klinisk forskning. Aktiviteten har også siste året gitt flere nasjonale og internasjonale utmerkelser/forskningspriser.

Forskningsproduksjonen i 2012 viser at gruppen var hoved- eller medforfatter på totalt 32 PubMed indekserte vitenskapelige artikler i 2012. I alt 25 var direkte MS-relatert (1 som «collaborator») og 7 var relatert til metodeutvikling eller metodebidrag fra faggruppen. Senteret var også hoved- eller medforfatter på 43 andre forskningspublikasjoner og deltar i 46 store og små prosjekter – dels med nasjonal og internasjonal deltakelse/ledelse.

Forskernettverkene er også sentrale i klinisk kompetansebygging og effektive for kompetansespredning i fagmiljøene. Kompetansetjenesten bidrar også i utdanning av helsepersonell og med informasjon rettet mot helsetjenesten, helsepersonell, pasienter, pårørende og publikum. To «storsatsninger» trakk mye resurser i 2012. Dette inkluderte utvikling av MS-registeret til webbasert onlineregistrering, inkludert organisering av et internasjonalt seminar med deltakelse av om lag 120 helsearbeidere og forskere fra samtlige helseregioner, Nasjonalt folkehelseinstitutt, nasjonalt

registtermiljø (SKDE), MS-forbundet samt forskere fra Europa, USA og Canada (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ane.2012.126.issue-s195/issuetoc>).

I tillegg ble det produsert 7 informasjonsfilmer om MS som fortrinnsvis er rettet mot pasienter og pårørende. Dette var et samarbeid med MS-forbundet og TakePart Media & Science (Køln), med finansieringsstøtte fra ExtraStiftelsen. Filmene er distribuert på egne og MS-forbundets nettsider og på sosiale medier.

Plan for kompetansespredning i 2013 inkluderer kurs i videre og etterutdanning for leger, bidrag på «MS-konferansen» som er et årlig arrangement i regi av MS-forbundet, deltakelse på årsmøtet i Norsk Nevrologisk Forening, samt bidrag på lokale, regionale og nasjonale kurs/seminar.

Det vil også tilbys opplæring og informasjonsmøter i forbindelse med omlegging av Norsk MS-register til web-basert registrering. Det arbeides også med pasientversjon av nasjonale faglige retningslinjer, samt veileder for symptomatisk behandling og rehabilitering. I tillegg er det satt i gang et prosjekt for etablering av modeller for pasientforløp i samhandling mellom spesialist- og kommunehelsetjenesten, som vil inngå i kompetansespredningsplanen for 2013-2014.

Evaluering

Tjenestens innhold er beskrevet. Likeverdig tilgjengelighet sikres gjennom plan for kompetansespredning som vil bli utvidet i samråd med referansegruppen. Kunnskapsoppsummeringer gjennomføres ved faglige retningslinjer. Kvalitetssystemer som Norsk MS Register og Biobank er etablert og faglige retningslinjer er utarbeidet og implementert. Forskning og forskningsnettverk gir betydelig kompetansebygging og forskningsproduksjon

Kompetansespredning sikres med bidrag i utdanning av helsepersonell og informasjon rettet mot helsetjenesten, helsepersonell, pasienter, pårørende og publikum. Tjenesten bidrar også til å utvikle og spre nasjonale retningslinjer.

Kostnadseffektivitetsvurdering vil gjennomføres i samråd med Helseforetak/Hdir. Overordnede resultatmål for tjenesten er under utarbeiding og vil defineres i samråd med referansegruppen.

Referansegruppe med regionrepresentanter og brukerrepresentant er etablert – og medvirkning fra primærhelsetjenesten vurderes.

Nasjonal kompetansetjeneste for MS og Norsk MS Register og Biobank (MS-senteret) har fast ansatt overlege (100 %), daglig leder (100 %), statistiker (100 %), to sykepleiere (100 %), laboratorium ingeniør (80 %), og i tillegg en seniorforsker/ statistiker og en sykepleier i bistillinger (20 %).

Senteret har knyttet til seg en rekke forskere i eksterntfinansierte prosjekter. I løpet av 2012 har senteret gjennom pågående prosjekter hatt hovedveilederansvar for 9 stipendiater, 2 forskerlinjestudenter og medveilederansvar for ytterligere 2 stipendiater. Disse er finansiert via Helse Vest (2), Helse-Bergen (4), Innvest (1), Universitetet i Bergen/KG Jebsen (5) og annet helseforetak (1). I tillegg har kompetansesenteret gjennom eksternt finansiering (Helse Vest/UiB/KG Jebsen) tilknyttet 6 postdoc-/forskerstillinger, 1 laboratorium tekniker (Helse-Bergen), samt 2 to seniorforskere i bistilling (40 % og 20 %).

Nøkkeltall 2012

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
- Annen tilhørighet: 0

Pasientbehandling:

Nasjonalt kompetansetjeneste for MS har ikke behandlingsansvar for pasienter. Senterets leger og sykepleiere er imidlertid involvert i pasientbehandling, både for kompetansebygging og deltakelse i klinisk rettede forskningsprosjekt. Aktiviteten omfatter i all vesentlig grad pasienter fra eget helseforetak/region med noen «second opinion» vurderinger, og omfatter diagnostikk, informasjon og behandling. Totalt dreier det seg om lag 1300 konsultasjoner (MS-sykepleier + nevrolog).

I tillegg har MS-sykepleierne en nasjonal telefontjeneste som omfatter om lag 1200 konsultasjoner, hvorav 400 av disse er fra annen helseregion.

Kompetansetjenesten bidrar også via MS-forbundet med webbasert svartjeneste (nevrolog og MS-sykepleier) – som omfatter om lag 500 «e-post-konsultasjoner».

Laboratoriumtjenester:

Nasjonalt kompetansetjeneste for MS har nasjonal service for analyser av nøytraliserende antistoffer (NAB) mot interferon-beta (Avonex®, Betaferon®, Extavia® og Rebif®) og natalizumab (Tysabri®). For 2012 utgjorde dette om lag 650 analyser for NAB mot interferon-beta og 575 analyser for NAB mot natalizumab.

Det arbeides også med å få etablert en nasjonal (norsk) analysetjeneste for JC-virus screening - som per dags dato utføres på sentralt laboratorium i Danmark (via Biogen Idec).

ICD-10 koder: G35

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 16 timer
 Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 12 timer
 Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 15 timer
 Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 10 timer
 Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 36 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 6,20
- 32 vitenskapelige artikler
- 43 forskningspublikasjoner i 2012
- 1 doktorgrad er avlagt i 2012
- 46 forskningsprosjekter
- 3 kvalitetsverktøy
- 181 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1057>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

Svein Ivar Mellgren (svein.ivar.mellgren@uit.no), Helse Nord RHF
 Rune Midgard (rune.midgard@helse-mr.no), Helse Midt-Norge RHF
 Harald Hovdal (harald.hovdal@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF
 Trygve Holmøy (trygve.holmoy@medisin.uio.no), Helse Sør-Øst RHF
 Elisabeth Gullowsen Celius (uxelgu@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF
 Astrid Edland (astrid.edland@vestreviken.no), Helse Sør-Øst RHF
 Elisabeth Farbu (elisabeth.farbu@sus.no), Helse Vest RHF
 Christian Vedeler (christian.vedeler@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
 Mona Enstad (mona@ms.no), Annen tilhørighet
 Antonie G. Beiske (tone.beiske@mssenteret.no), Annen tilhørighet

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning, og gruppens vurdering er tilgjengelig senest 1. mars på nettportalen for nasjonale tjenester.

Helsedirektoratets vurdering av aktiviteten i rapporteringsåret er tilgjengelig på samme nettsted senest 1. mai.

Sjeldensenter NK-HB6:

Nasjonal kompetansetjeneste for porfyrisykdommer (NAPOS)

Ansvarlig: **Sverre Sandberg** (sverre.sandberg@isf.uib.no), Helse Bergen HF

Porfyrier er en gruppe relativt sjeldne sykdommer som vanligvis er arvelige. Plagene ved disse sykdommene skyldes en økt mengde porfyrier i kroppen. Nasjonal kompetansetjeneste for porfyrisykdommer (NAPOS) har som mål at personer med porfyri skal bli diagnostisert, behandlet og fulgt opp på en optimal måte og i samsvar med pasientens behov. Personer med porfyri skal få likt tilbud uansett hvor i landet de befinner seg.

Porfyrisykdommer består av seks forskjellige sykdommer. NAPOS diagnostiserer alle porfyripasienter i Norge og tilbyr genetisk veiledning og prediktiv diagnostikk. NAPOS driver utstrakt klinisk veiledning av pasienter og helsepersonell over hele landet og har et nettverkssamarbeid med andre sykehusavdelinger og primærleger. NAPOS har en referansegruppe med bred faglig og geografisk sammensetning og har årlig møte med brukerforeningene og referansegruppen.

NAPOS har ansvar for Norsk porfyriregister som er et nasjonalt medisinsk kvalitetsregister. NAPOS driver med FoU arbeid og er med i styringsgruppen for European Porphyria Network (EPNET). I EPNET har NAPOS ansvar for utvikling og drift av European Porphyria Registry (EPR – www.porphyraregistry.org), kvalitetskontrollprogrammet EPNET EQAS samt en internasjonal legemiddeldatabase (www.drugs-porphyrria.org). NAPOS er lokalisert til Haukeland universitetssykehus.

www.napos.no

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Tilgjengelighet:

NAPOS tilbyr rådgivning ang. diagnostikk og behandling til helsepersonell og pasienter over hele landet, både per telefon, e-post og brev. Det besvares totalt 5-6 henvendelser daglig (telefoner, e-poster, brev) fra leger, pasienter og pårørende. I 2012 besvarte senterets leger ca. 100 telefoner og 22 e-poster fra leger og annet helsepersonell. Totalt 71 legemiddelspørsmål (fra 43 pasienter, 23 helsepersonell, 5 andre) ble besvart av farmasøyt ved NAPOS i 2012. 57 nye pasienter fikk porfyridiagnose i 2012 (25 fra Helse Sør-Øst, 13 fra Helse Midt-Norge, 9 fra Helse Vest, 8 fra Helse Nord og 2 bosatt utenlands). NAPOS utførte i 2012 til sammen 78 genetiske veiledningssamtaler, 45 sykepleiefaglige samtaler og 12 polikliniske konsultasjoner med pasienter fra alle landets helseregioner. Totalt 1100 rutineprøver fra 877 ulike pasienter er analysert, 2995 biokjemiske og 68 genetiske analyser er utført. 15 ulike mutasjoner ble funnet.

Kunnskapsoppsummering og medisinsk metodevurdering:

NAPOS foretar kontinuerlig kunnskapsoppsummeringer og har utarbeidet flere faglige retningslinjer og pasientinformasjoner som er publisert på www.napos.no eller www.porphyrria-europe.com, og som også distribueres direkte til pasienter og helsepersonell. Se også punktet "Etablerte kvalitetsverktøy" nedenfor.

Forskning og forskningsnettverk:

I 2012 ble 1 doktorgrad avlagt og 2 vitenskapelige artikler publisert, 5 postere og foredrag på nasjonale og internasjonale kongresser og 2 rapporter i EPNET. Fire doktorgradsstudenter, 1 mastergradsstudent og 1 medisinstudent var tilknyttet NAPOS i 2012. NAPOS er aktivt med i internasjonale forskningsnettverk og sitter i styringsgruppen for European Porphyria Network (EPNET). Over 40 land er involvert og NAPOS deltok på 3 styringsgruppemøter i 2012. NAPOS leder ekstern kvalitetskontroll i EPNET (EPNET EQAS), og i 2012 hadde vi to utsendinger til 33 ulike laboratorier i Europa. NAPOS har også ansvar for utvikling og drift av European Porphyria Registry

(EPR – www.porphyriaregistry.org) samt en internasjonal legemiddeldatabase (www.drugs-porphyrria.org).

Kompetansespredning:

NAPOS distribuerer brosjyrer, ID-kort og annen informasjon til både pasienter og leger. Nettsiden www.napos.no hadde 17749 besøk fra 10590 unike besøkende i 2012, og oppdateres jevnlig med nyhetssaker og annen informasjon. Det ble i 2012 sendt ut 5 nyhetsvarslinger per e-post til 426 personer hver gang, hvorav 237 pasienter og 173 leger.

I oktober 2012 arrangerte NAPOS et todagers kurs om kutane porfyrier for 110 pasienter og pårørende jevnt fordelt fra hele landet. Vel 70 000 søk i medikamentdatabasen fra ca. 100 land ble registrert i 2012. NAPOS hadde totalt 11 t. undervisning for pasienter og pårørende i 2012. NAPOS holdt foredrag for leger og ulike grupper av helsepersonell omkring i landet, i alt 7 timer. Kompetansespredningsplan er utarbeidet.

Veiledning og rådgivning

NAPOS tilbyr veiledningsmøter med enkeltpasienter. Et team fra NAPOS reiser da til pasientenes hjemkommuner og informerer om den aktuelle porfyri sykdom. Målgruppen er foreldre til barn med porfyri sykdom, barnehageansatte, skoleledelse, kontaktlærere, SFO, helsesøstre, fysio- og ergoterapeuter, PPT og BUP. Det ble i 2012 planlagt ett slikt møte som vil finne sted i februar 2013. Det ble arrangert ett samarbeidsmøte mellom NAPOS og Norsk porfyriforening (NPF) i 2012. NAPOS bidro med tre innlegg i NPF sitt medlemsblad "Porfyrynytt". Brukerforeningene har representanter i kurskomiteen for de årlige pasientkursene.

Kostnadseffektivitet:

NAPOS er landsdekkende og har pasienter jevnt fordelt i alle landets helseregioner og fylker. Alle norske porfyri pasienter får altså samme tilbud i form av kurs og informasjon til pasienter og helsepersonell, diagnostikk, rådgivning og oppfølging mm. Dette fører til en økt nasjonal kostnadseffektivitet når det gjelder denne pasientgruppen, uten at en kan tallfeste dette.

Resultatmål og dokumentasjon:

Med utgangspunkt i HODs veileder for nasjonale tjenester, har NAPOS i 2012 startet arbeidet med å utarbeide resultatmål for tjenesten. Disse resultatmålene vil være tjenestens overordnede mål i forhold til kompetanseoppbygging, kunnskapsformidling og likeverdig tilgang til kompetanse.

Referansegruppe og ledelse:

NAPOS har etablert referansegruppe med deltakelse fra alle regionale helseforetak. Brukerforeningene har tre representanter i referansegruppen. Gruppen hadde ett møte i 2012.

Evaluerings

NAPOS har en fordeling av pasienter som stort sett tilsvarer befolkningsfordelingen, bortsett fra opphoping av pasienter noen steder der en mutasjon har oppstått. Det er 1017 pasienter tilknyttet NAPOS. NAPOS har holdt internundervisning på flere sykehus over hele landet og har etablert kontaktpersoner ved disse. Det holdes årlige kurs for leger og for pasienter og pårørende. Norsk porfyriregister ble i 2012 godkjent som et nasjonalt medisinsk kvalitetsregister. Brukerforeningene deltar i referansegruppen, kurskomité, trykderettighetskomité og har egne møter med NAPOS. Nyhetsvarsling per e-post til pasienter og helsepersonell er en stor suksess. NAPOS er med i styringsgruppen for EU-prosjektet European Porphyria Network og har ansvar for 2 av 4 hovedprosjekter. Det europeiske porfyriregisteret ble i 2011 lagt til NAPOS. NAPOS er totalt sett fornøyd med arbeidet i 2012 som har vært drevet mer pasientrettet enn tidligere.

NAPOS har en gruppe ansatte bestående av personer med forskjellig yrkesbakgrunn. Dette gjør det mulig å tilby ulike tjenester til pasientgruppen som oppfølging av enkeltpasienter, diagnostikk og monitorering, råd om medikamenter som utløser symptomer, lysbeskyttelse, trykderettigheter, genetisk veiledning, medisinsk kvalitetsregister, webinformasjon, elektronisk nyhetsbrev, NAPOSen, forskningsprosjekter og EU-prosjekter. NAPOS driver pasientrettet og har aktivitet i hele landet. I 2012 har det bl.a. vært arbeidet med å etablere et Europeisk porfyriregister. Senteret dekker de funksjoner som er beskrevet i forskriften. Det hadde imidlertid vært ønskelig å få en 0,5 klinisk overlegestilling tilknyttet senteret samt en person som kunne arbeide mer spesifikt med pasientrettet arbeid.

Nøkkeltall 2012

NAPOS har i 2012 utført 78 genetiske veiledningssamtaler med pasienter fra hele landet. 43 av disse samtalene medførte reising (til Oslo, Arendal, Kristiansand, Haugesund, Trondheim, Tromsø, Bodø og Alta). Som en integrert del av den genetiske veiledning er informasjon om de medisinske, psykologiske og familiære følgene av det å ha porfyri sykdom. NAFOS utførte 45 sykepleiefaglige samtaler og 12 polikliniske konsultasjoner i 2012. Ved en sykepleiefaglig samtale kan pasientene få svar på spørsmål rundt sin porfyridiagnose, hvordan forholde seg til symptomer/forebygging, hvordan forholde seg i møte med lokalt helsepersonell og hjelpeapparat, osv.

NAPOS har utviklet et hjelpemiddel (i form av et ansiktsvisir med en gul spesialfilm) for personer med EPP som kan bestilles hos NAFOS. I 2012 benyttet 5 personer seg av dette tilbudet.

ICD-10 koder: E80.0, E80.1, E80.2

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 3 timer

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 1 timer

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 3 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 9,82
- 2 vitenskapelige artikler
- 9 forskningspublikasjoner i 2012
- 1 doktorgrad er avlagt i 2012
- 18 forskningsprosjekter
- 12 kvalitetsverktøy
- 31 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningsprosjektrapport.aspx?reportId=1058>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

Geir Tollåli (Geir.Tollali@Nordlandssykehuset.no), Helse Nord RHF
 Arne Sandvik (arne.sandvik@ntnu.no), Helse Midt-Norge RHF
 Guro Sunniva Bjørnevaagen (gurbra@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF
 Olav Sandstad (olav.sandstad@ullevål.no), Helse Sør-Øst RHF
 Arne Hjemmen (ahjemmen@gmail.com), Helse Sør-Øst RHF
 Torunn Fiskerstrand (torunn.fiskerstrand@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
 Sverre Sandberg (sverre.sandberg@isf.uib.no), Helse Vest RHF
 Aasne K. Aarsand (aasne.aarsand@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
 Per Anders Nygaard (pan.nyg@online.no), Annen tilhørighet
 Ingvild Karin Henden Langøy (angelfish3@mac.com), Annen tilhørighet

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning, og gruppens vurdering er tilgjengelig senest 1. mars på nettportalen for nasjonale tjenester.

Helsedirektoratets vurdering av aktiviteten i rapporteringsåret er tilgjengelig på samme nettsted senest 1. mai.

Nasjonal kompetansetjeneste NK-HB7:

Nasjonal kompetansetjeneste for trope- og importsykdommer

Ansvarlig: **Kristine Mørch** (kristine.morch@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Den nasjonale tjenesten har kompetanse innenfor forekomst, diagnostikk, behandling og forebygging av tropiske infeksjonssykdommer, og driver utadrettet helseopplysning og veiledning i Norge. Aktiviteten foregår bl.a. innenfor forskning og undervisning, og ved samarbeid innenfor disse feltene med helseinstitusjoner nasjonalt og med partnere i tropiske deler av verden. Driften drives i tråd med sentrale retningslinjer for nasjonale tjenester.

www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/tropiske-infeksjonssjukdommar/Sider/enhet.aspx

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Kompetansetjenestens mandat er å bygge opp og spre kompetanse om tropiske infeksjonssykdommer i Norge. Dette gjør vi ved undervisning, veiledning og forskning i samarbeid med andre helseregioner i Norge og med land i Sør. Den nasjonale kompetansetjenesten som tidligere var delt mellom Oslo og Bergen, ble i 2012 lagt til Bergen.

Fra 2007 har vi årlig arrangert kurs for leger i tropiske infeksjonssykdommer ved det anerkjente sykehuset Christian Medical College i India, og mer enn 60 norske leger har deltatt hittil. Kurset holder høy internasjonal standard og har CME godkjenning.

I tillegg arrangerer Kompetansetjenesten årlig obligatorisk kurs i Norge for spesialistutdanningen til infeksjonsleger og mikrobiologer i tropiske infeksjoner eller parasittologi.

Ansatte ved tjenesten har i 2012 forøvrig forelest ved kurs og konferanser nasjonalt og internasjonalt med tema innenfor tropiske infeksjonssykdommer.

Kompetansetjenesten støtter utveksling av helsepersonell til Mnazi Mmoja sykehus på Zanzibar, Singida sykehus i Tanzania og Christian Medical College i India, dette ble videreført også i 2012. Forskning og metodeutvikling foregår hovedsakelig innenfor feltene giardiasis, malaria, tuberkulose og antibiotikaresistens og fra 2011 også innenfor leishmaniasis. Disse prosjektene ble videreført også i 2012. Prosjekter innenfor malaria og sepsis foregår i samarbeid med andre helseregioner i Norge og med India og Tanzania.

Kompetansetjenesten er faglig leder for reisepoliklinikk ved Haukeland Universitetssykehus, og driver reisemedisinsk rådgivning via hjemmesiden og direkte ved henvendelser fra leger og fra media. Kompetansetjenestens hjemmeside er nyttig for at kontaktinformasjon skal være tilgjengelig for helsepersonell i Norge og for å kunne spre helseopplysning nasjonalt, og det vil bli prioritert å utvikle denne aktiviteten videre i 2013.

Kompetansetjenesten har godkjenning for registrering av kliniske opplysninger for kvalitetskontroll og forskning i "Register for tropiske infeksjonssykdommer". Arbeidet med kvalitetsregisteret er i oppstartfasen og vil bli videreført, og man vil arbeide for et samarbeid med andre helseregioner i registrering og kvalitetssikring av diagnostikk og behandling av sjeldne tropiske infeksjonssykdommer.

Evaluerings

Kompetansetjenesten driver forskning, undervisning, veiledning og helseopplysning i tråd med Helsedepartementets mandat. Kompetansen vi har på forekomst, diagnostikk, behandling og forebygging av tropiske infeksjonssykdommer er nyttig for helsearbeidere nasjonalt da disse tilstandene ofte er sjeldne, men når de opptrer kan være akutte og kreve rask adekvat behandling. Hjemmesiden med kontaktinformasjon gjør at vi er tilgjengelige og kan konsulteres ved behov fra helsearbeidere fra hele landet. Samarbeidet med India og Tanzania er viktig for kompetansebyggingen i Norge. Det årlige etterutdanningskurset i tropiske infeksjonssykdommer og parasittologi i India har til nå utdannet mer enn 60 norske leger. Metodeutvikling innenfor malaria og

Giardia diagnostikk fører til økt tilgang til avansert diagnostikk og kunnskap om disse sykdommene i Norge. Utstasjonering av norske helsearbeidere til India og Afrika gir tropemedisinerfaring til den enkelte som i neste omgang sprer kompetanse innenfor tropiske infeksjonssykdommer her hjemme.

Kompetansetjenesten har i 2012 hatt følgende bemanning:

4 leger i deltidstillinger, hvorav tre spesialister i infeksjonssykdommer med PhD innenfor tropemedisinske emner. Leder Kristine Mørch, PhD og overlege ved infeksjonsseksjonen, HUS, har hatt 50 % stilling, økt til 68 % i 2012. Overlege ved infeksjonsseksjonen, HUS, Bjørn Blomberg, PhD og første amanuensis ved UiB, har hatt 10 % økt til 30 % stilling i 2012. Kurt Hanevik, infeksjonslege og post-doc har 20 % stilling. Stein Christian Mohn, PhD, med kompetanse innenfor molekylærbiologi, har 10 % stilling. Spesialingeniør Marit Gjerde Tellevik med kompetanse innenfor molekylærbiologisk diagnostikk og metodeutvikling, har full stilling. Lege i spesialisering har hatt 3 mnd ansettelse som utstasjonert ved Mnazi Mmoja sykehus på Zanzibar. Sykepleier og m.phil i internasjonal helse har hatt en mnd ansettelse som forsker.

Nøkkeltall 2012

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 70 timer
 Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 115 timer
 Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 15 timer
 Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 15 timer
 Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 100 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 2,00
- 6 vitenskapelige artikler
- 6 forskningspublikasjoner i 2012
- 1 doktorgrad er avlagt i 2012
- 9 forskningsprosjekter
- 4 kvalitetsverktøy
- 17 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1059>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

Tore Lier, koordinator (Tore.Lier@unn.no), Helse Nord RHF
 Raisa Hannula (Raisa.Hannula@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF
 Even Reinertsen (Even.Reinertsen@sykehuset-innlandet.no), Helse Sør-Øst RHF
 Ottar Hope (Ottar.Hope@HARALDSPLASS.NO), Helse Vest RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning, og gruppens vurdering er tilgjengelig senest 1. mars på nettportalen for nasjonale tjenester.

Helsedirektoratets vurdering av aktiviteten i rapporteringsåret er tilgjengelig på samme nettsted senest 1. mai.

Nasjonal kompetansetjeneste NK-HB9:

Nasjonal kompetansetjeneste i gastroenterologisk ultralyd

Ansvarelig: **Odd Helge Gilja** (odd.gilja@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Den nasjonale tjenesten omfatter kompetanse på ultralyd ved gastroenterologiske sykdommer, herunder ultralydmetodikk i forhold til andre overlappende diagnostiske metoder som konvensjonell røntgenundersøkelse, computertomografi (CT), kjernemagnetisk resonans (MR), PET og isotopscanning.

Gastroenterologisk ultrasonografi (US) har vært et satsningsområde ved Medisinsk avdeling, Haukeland universitetssjukehus (HUS) i over 30 år, og gruppens medarbeidere har utviklet flere nye US-metoder for klinisk og vitenskapelig anvendelse.

Kompetansetjenesten skal fortløpende studere og evaluere nytten av ultralyd ved gastroenterologiske sykdommer, og vurdere ultralydmetodikk i forhold til andre diagnostiske metoder, også med hensyn til cost benefit-forholdet.

www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/gastroenterologisk-ultrasonografi/Sider/enhet.aspx

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

I 2012 har det skjedd store endringer i senterets sammensetning da NSGU's leder gjennom 10 år prof. Svein Ødegaard gikk av med pensjon. Ny leder for senteret er overlege, prof. Odd Helge Gilja. Ny lege ved senteret er Kim Nylund (PhD). Senterets styringsgruppe er også endret og har nå følgende medlemmer:

Odd Helge Gilja, senterleder, prof.dr.med.

Lars Birger Nesje, avd. dir., 1. aman., dr. med.

Trygve Hausken, overlege, prof.dr.med.

Torfinn Taxt, overlege, prof. dr.med.

Georg Dimceviski, seksjonsoverlege

Roald Flesland Havre, konst. overlege

Kim Nylund, lege i spesialisering

Styringsgruppen er nå supplert med radiolog Torfinn Taxt. Man har også brukt en del tid på å endre referansegruppens sammensetning med bevaring av god regional fordeling.

Informasjonsarbeid

NSGU har lagt ned mye arbeid i år på å fornye og oppdatere våre websider <http://www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/gastroenterologisk-ultrasonografi/Sider/enhet.aspx>.

I tillegg til generell informasjon om senteret, finner man hele publikasjonslisten, oversikt over avlagte doktorgrader, bøker utgitt av senteret, innholdet i biblioteket vårt, og info om forskningsprosjekter. Vi er særlig fornøyd med NSGU's kursweb, hvor man også finner PDF-filene av foredrag som ble holdt.

I tillegg har vi informert om senteret ved årsmøtene til NGF og NFUD og ved flere foredrag i andre sykehusavdelinger.

Undervisning, opplæring og spredning av kompetanse

Ultralydundervisning av medisinske studenter har vi i starten og ved slutten av studiet i 3 bolker per år. Hvert år arrangerer vi grunnkurs i ultralyd og hvert annet år spesialkurs i endoskopisk ultralyd for leger under spesialisering og overleger i etterutdanning. I 2012 har vi hatt 2 puljer a 4 leger fra andre helseregioner til UL-hospitering ved NSGU i et skreddersydd opplegg som også inkluderer hands-on training. I tillegg har vi hatt en lege fra Helse Midt-Norge til hospitering i EUS. Dr. Havre er leder i Norsk forening for ultralyddiagnostikk og leder for ultralydgruppen i Norsk gastroenterologisk forening og gjennom dette arbeidet sprer NSGU informasjon og opplæring i gastroenterologisk ultralyd. Vi har i samråd med referansegruppen planer om ambulerende ultralydkurs i andre helseregioner og starte en multisenterstudie på pancreascyster evaluert med EUS.

Forskning og utvikling

I 2012 hadde senteret 4 disputaser. Vi har 5 pågående doktorgradsprosjekter og en forskerlinjestudent. Vi har to personer som har fått post-doc stipend: Mette Vesterhus og Spiros Kotopoulis. Det veiledes pt. 6 leger med ultralydprosjekter i regi av NSGU samt noen særoppgaver og masteroppgaver for studenter. NSGU er partner i MedViz (www.medviz.uib.no) hvor vi samarbeider tett med ingeniører, fysikere, matematikere og informatikere innen medisinsk bildebehandling og visualisering.

Internasjonalt samarbeid

NSGU har et samarbeid med Universitetet i Bologna om hospitering for norske leger. I Hannover deltar vi i planlegging og gjennomføring av Euroson School årlig. Gilja er "Honorary Secretary" i den europeiske ultralydforeningen EFSUMB. Gruppens medlemmer er aktive med undervisning og foredrag (også mange inviterte foredrag) på internasjonale kongresser. På UEGW har vi hvert år medansvar for opplegg og gjennomføring av post-graduate course in GE ultrasound og deltar i hands-on training. Gilja har startet ultralydskole ved Black Lion sykehuset i Addis Abeba og leger ved senteret reiser ned 2 ganger om året for å drive kurs og praktisk opplæring. Vi har fremdeles et godt samarbeid med gruppen i Adelaide i Australia, særlig med innsats fra Hausken og Gilja.

Evaluerings

NSGU har hatt høy aktivitet i 2012 selv om året har båret preg av mye omorganisering. Særlig er vi fornøyd med den vitenskapelige aktiviteten som bl.a. resulterte i 4 doktorgrader i 2012. NSGU har også lyktes i å få inn nyinvesteringer på skannersiden både når det gjelder lett utstyr og high-end skannere. Vi har også lyktes med rekruttering og har god tilgang på nye studenter og doktorgradskandidater. Vårt utstrakte internasjonale nettverk vedlikeholdes på en god måte og åpner for nye muligheter innen forskning, opplæring og utdanning. Vi ser et stigende behov for desentralisert opplæring innen ultralyd og har i samråd med vår referansegruppe lagt planer for mer omfattende spredning av kompetanse.

Senterleder:	Odd Helge Gilja	80 %
Lege:	Kim Nylund	50 %
FoU-sykepl.:	Eva Fosse	60 %

Det bemerkes at Gilja har vært frikjøpt til arbeid i MedViz (www.medviz.uib.no) i gjennomsnittlig 30 % stilling i 2012. I forhold til den høye aktiviteten ved senteret er vi nok underbemannet. Det er ønskelig i tråd med vår strategi å utvide staben med UL-kompetente leger slik at vi blir i stand til å reise oftere rundt i landet og hjelpe til med opplæring, kursvirksomhet og multisenterstudier.

Nøkkeltall 2012

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Helse Vest RHF: 970
 - Helse Midt-Norge RHF: 6
 - Helse Sør-Øst RHF: 4
 - Helse Nord RHF: 5

Fra andre regioner og fra andre sykehus i vår egen region får vi særlig henvist pasienter til ultralydfunksjonsundersøkelser (ULFU, CEUS) og til endoskopisk ultrasonografi. Når det gjelder antall pasienter fra egen region som ville blitt behandlet dersom de var henvist fra en annen region tilsier et overslag 400. Dette skyldes at mange av UL-undersøkelsene vi gjør er ordinær ultralyd som også kan foretas ved en radiologisk avdeling. Imidlertid er disse undersøkelsene viktige for senterets aktivitet med tanke på basal opplæring av leger og undervisning ved kurs.

ICD-10 koder: ICD-10: C15,C16,C22-C26,D37-38,K20-31,K50-51,K55,K58-59,K63,K66,K70-83,F45.3

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 50 timer
 Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 30 timer
 Flere regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 40 timer
 Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 50 timer
 Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 70 timer
 Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 100 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 1,90
- 11 vitenskapelige artikler
- 19 forskningspublikasjoner i 2012
- 4 doktorgrader er avlagt i 2012
- 11 forskningsprosjekter
- 4 kvalitetsverktøy
- 7 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1060>.

Referansegruppe - faglig forankring**Referansegruppen har bestått av:**

Jan Magnus Kvamme (Jan.Magnus.Kvamme@unn.no), Helse Nord RHF
Toril Nagelhus Hernes (Toril.N.Hernes@sintef.no), Helse Midt-Norge RHF
Ragnar Eriksen (Ragnar.Eriksen@helse-mr.no), Helse Midt-Norge RHF
Truls Hauge (truls.hauge@medisin.uio.no), Helse Sør-Øst RHF
Knut Brabrand (kbrabran@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF
Odd Helge Gilja (odhg@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Karen Rosendahl (karen.rosendahl@helse-bergen.no), Helse Vest RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning, og gruppens vurdering er tilgjengelig senest 1. mars på nettportalen for nasjonale tjenester.

Helsedirektoratets vurdering av aktiviteten i rapporteringsåret er tilgjengelig på samme nettsted senest 1. mai.

Nasjonal kompetansetjeneste NK-HB10:

Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd

Ansvarlig: **Lars Birger Engesæter** (lben@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Den nasjonale tjenesten omfatter kompetanse på leddproteser og hoftebrudd, herunder proteser, sement- og festeordninger, og resultater ved den enkelte opererende enhet. Hver operasjon rapporteres av operatøren på et eget skjema til registeret. Registeret omfatter også barnehoftelidelser og korsbåndoperasjoner. Dataene analyseres og publiseres i form av vitenskapelige arbeider og rapporter. Hvert år publiseres en årsrapport for hele landet og en sykehusvis rapport til hvert sykehus. I den sykehusvise rapporten sammenlignes resultatene fra aktuelle sykehus med landsgjennomsnittet. Målsetningen for registrene er å oppdage dårlige proteser, sementer og operasjonsteknikker så tidlig som mulig. Kompetansetjenesten fungerer altså som en kontinuerlig kvalitetskontroll av den ortopediske kirurgien i Norge.

<http://nrlweb.ihelse.net>

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd består av 4 nasjonale registre: Nasjonalt Register for Leddproteser fra 1987, Nasjonalt Korsbåndregister fra 2004, Nasjonalt Hoftebruddregister fra 2005 og Nasjonalt Barnehofteregister fra 2010. Målsetningen er å oppdage dårlige proteser, sementer og operasjonsteknikker så tidlig som mulig slik at de kirurgiske resultatene forbedres.

Registerets årsrapport, med nasjonale resultater, ble i oktober 2012 sendt elektronisk til alle medlemmer i Norsk Ortopedisk Forening, og 260 trykte utgaver ble sendt til deltagende sykehus, myndigheter og leverandører. I desember ble sykehusvise rapporter sendt til alle sykehus. Disse rapportene inneholder sykehusenes egen statistikk, med proteseresultater som er sammenlignet både med gjennomsnittet for resten av landet og med hvert enkelt av de andre sykehusene (anonymisert) i Norge.

Det er gjort en kunnskapsoppsummering i tekst og tabeller for hvert enkelt register i årsrapporten, og kunnskapsoppsummering er også tema på Norsk Ortopedisk Forenings årlige høstmøte.

Videre utarbeides lærebok for "Kurs i protese kirurgi" ved Røros-kurset som blir arrangert for ortopeder annet hvert år. Vi har svart på mer enn 50 større henvendelser om datauttak/analyser fra sykehus, myndigheter etc.

I 2012 er det publisert 15 artikler i internasjonale tidsskrift, flere artikler er innsendt for publisering og 65 vitenskapelige foredrag er holdt i inn- og utland. Kompetansetjenesten har flere vitenskapelige samarbeidsprosjekt både nasjonalt og internasjonalt, jf. nettsiden nrlweb.ihelse.net/.

Riksrevisjonen har i 2012 fått utlevert data og analyseresultater fra Hofteproteseregisteret, Korsbåndregisteret og Hoftebruddregisteret for å studere produktivitet og effektivitet på sykehusene i Norge.

20-22 mai 2012 arrangerte vi i Bergen den første kongressen til International Society of Arthroplasty Registries (ISAR). Kongressen var meget vellykket og samlet over 160 deltagere fra registermiljøene i hele verden. Den ble arrangert i samarbeid med den nordiske proteseforeningen (NARA) og International Consortium of Orthopaedic Registries (ICOR) som amerikanske Food and Drug Administration (FDA) står bak.

Kostnadsvurdering er gjort i vitenskapelige artikler:

Slover, J et al. J.Bone Joint Surg. Am, 2006 Nov;88 (11):2348-55.

Furnes, A et al. Acta Orthop. Scand. 1996, Apr. 67 (2): 115-21.

Evaluerings

Vi har vist at over tid har resultatene for protesekirurgien blitt bedre og at Kompetansetjenesten fungerer som en kontinuerlig kvalitetskontroll av den ortopediske kirurgien i Norge.

Aktiviteten er fortsatt stor. Vi har i 2012 utvidet det gode samarbeidet med andre nordiske og internasjonale registre: The Nordic Arthroplasty Register Association (NARA), International Society of Arthroplasty Registries (ISAR), International Consortium of Orthopaedic Registries (ICOR). Videre har vi startet en prosess med EU-søknad med internasjonalt samarbeid (England, Danmark, Finland).

Vi har i alle år hatt en referansegruppe med representanter fra alle helseregionene. Denne gruppen har vi kalt styringsgruppen, men den vil fra 2013 bli endret til referansegruppe. Valg av leder vil bli gjort på styringsgruppemøte i april.

Videreføring av registrene er for oss åpenbart nødvendig.

Leder, prof/overlege Lars B. Engesæter, klinikkoverlege/prof. Ove Furnes, overlege/prof. Leif Havelin, overlege.dr.med. Bjørg-Tilde S. Fevang, overlege, dr.med. Geir Hallan, overlege, dr.med. Jonas Fevang, overlege. Knut Fjeldsgaard, biostatistiker dr.phil. Valborg Baste, biostatistiker/prof. Birgitte Espehaug, biostatistiker/prof. Stein Atle Lie, biostatistiker Anne Marie Fenstad, It-konsulent Tor Egil Sørås, It-kons. Irina Kvinnesland, adm.konsulent Lise B. Kvamsdal, sekretær Merete Husøy, sekretær Ruth Wasmuth, sekretær Marianne Wiese, sekretær Kari Vågstøl, stipendiat Ingvild Engesæter, stipendiat Eva Dybvik, stipendiat Thomas Kadar, stipendiat Jan Schrama, dr.gradskandidat Håvard Dale, dr.gradskandidat Øystein Gøthesen, dr.gradskandidat Kjell Matre, dr.gradskandidat Tarjei Vinje

Nøkkeltall 2012

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 40 timer

Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 120 timer

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 60 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 12,00
- 14 vitenskapelige artikler
- 1 forskningspublikasjon i 2012
- 19 forskningsprosjekter
- 10 kvalitetsverktøy
- 9 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1061>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

Odd-Inge Solem (odd.inge.solem@unn.no), Helse Nord RHF

Otto Schnell Husby (otto.husby@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF

Ola Wiig (ola.wiig@gmail.com), Helse Sør-Øst RHF

Svein Svenningsen (svein.svenningsen@sshf.no), Helse Sør-Øst RHF

Stefan Röhl (s.m.rohl@medisin.uio.no), Helse Sør-Øst RHF

Lars Engebretsen (lars.engebretsen@medisin.uio.no), Helse Sør-Øst RHF

Leif I. Havelin (leif.ivar.havelin@helse-bergen.no), Helse Vest RHF

Ove Furnes (ove.furnes@helse-bergen.no), Helse Vest RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning, og gruppens vurdering er tilgjengelig senest 1. mars på nettportalen for nasjonale tjenester.

Helsedirektoratets vurdering av aktiviteten i rapporteringsåret er tilgjengelig på samme nettsted senest 1. mai.

Nasjonal kompetansetjeneste NK-HS12:

Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB)

Ansvarlig: **Jan Petter Larsen** (jpl@sir.no), Helse Stavanger HF

Den nasjonale kompetansetjenesten for bevegelsesforstyrrelser (NKB) har ansvar for sykdomsgruppene Parkinsons sykdom, dystoni og tremor. NKB skal arbeide for et bedre og likt helsetjenestetilbud over hele landet til disse pasientgruppene. Dette skal skje gjennom å oppnå tjenestens resultatmål og vedlikeholde og utvikle det nasjonale helsetilbudet til beste for pasientgruppene.

www.sus.no/nkb

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Nasjonal Kompetansetjeneste for Bevegelsesforstyrrelser (NKB) har arbeidet med å definere resultatmål for virksomheten. Disse er foreløpig ikke behandlet av tjenestens referansegruppe og derfor heller ikke sendt til godkjenning hos Helse Vest RHF. Aktivitetsbeskrivelsen er allikevel basert på de foreslåtte aktivitetsmål.

a. NKB skal drive nasjonal kompetanseoppbygging om Parkinsons sykdom, dystoni og tremor gjennom egen forskning og ved etablering av/deltakelse i nasjonale og internasjonale forskernettverk.

NKB skal tilrettelegge for at ansatte vedlikeholder og utvikler faglig kompetanse på høyt nivå. Utføres kontinuerlig.

NKB skal stimulere til og utvikle forskning på fagområdet nasjonalt. NKB er pådriver for nasjonal forskning på ulike plan.

NKB skal drive egen forskning på høyt internasjonalt nivå og være en fremtredende forskningsgruppe som genererer ny og viktig kunnskap på sitt tjenesteområde innen pasient nær klinisk forskning og innen translasjons- og basalforskning som kommer pasientene, de pårørende og samfunnet til gode. NKB driver ett og deltar i ett nasjonalt forskernettverk. NKB deltar i 3 internasjonale nettverk.

b. NKB skal formidle kunnskap om disse sykdomsgruppene til aktører i hele helsetjenesten. Formidling rettet mot helsepersonell.

NKB driver et nasjonalt nettverk for Parkinsons sykdom med representanter for alle landets nevrologiske avdelinger og arrangere ett felles møte for nettverket per år.

NKB utgir to ganger per år et tidsskrift på kompetansetjenestens fagområde og distribuere dette til helsepersonell rundt i hele landet som arbeider med pasientmålgruppene.

Medarbeidere ved NKB har i 2013 bidratt med 3 populærvitenskapelige artikler.

NKB sørger på egen hjemmeside for tilgjengelig informasjon for helsepersonell og andre tjenesteytere om pasientmålgruppene (www.sus.no/nkb).

NKB skal tydeliggjøre fastlegers funksjon og ansvar i utredning av de relevante pasientgruppene mht. tidlig diagnostikk. Ikke utført.

NKB skal arbeide aktivt med å styrke kompetansen til helsepersonell som arbeider med pasienter med Parkinsons sykdom på sykehjem. Under planlegging.

Formidling rettet mot pasienter og pårørende

Medarbeidere ved NKB har i 2012 gjennomført foredrag i pasientforeninger nasjonalt og deltatt i regionale fagmøter utenfor eget ansvarsområde.

NKB skal arbeide for etablering og gjennomføring av lærings- og mestringskurs om Parkinsons sykdom i hver helseregion. Ikke utført.

NKB skal drifte brukerforumet som et samarbeidsorgan mellom pasientorganisasjonene og NKB. Utført.

c. Arbeidet ved NKB skal gi merverdi i forhold til pasientbehandling/behandlingskjeden. NKBs virksomhet skal gi bedre kvalitet i pasienttilbudet, samt økt generell forskningskompetanse nasjonalt og fremme nye og bedre tilnærminger til arbeidsprosesser i helsetjenesten. Under planlegging.

d. Arbeidet ved NKB skal fremme en bedre nasjonal kostnadseffektivitet i helsetjenesten. Årlige merkostnader ved økt bruk av sykehjem for pasienter med Parkinsons sykdom er ca. 1 milliard kroner i Norge. Utsettelse av behovet for sykehjem med 3 måneder vil gi innsparinger på ca. 120 millioner kroner. Det er mål for arbeidet ved NKB å oppnå en slik reduksjon i bruk av sykehjem. Under planlegging.

NKB skal arbeide for tidligere diagnostisering og behandling av pasienter med dystoni for å redusere kostnadene ved langvarige og unødvendige sykemeldinger. Utarbeidet artikkel som fremmer dette.

e. NKB skal arbeide for likeverdig tilgjengelighet til kompetanse for pasientmålgruppene i hele landet. NKB arbeider for at alle landets nevrologiske avdelinger har parkinsonsykepleier. Pågår.

NKB skal gjennom et nasjonalt lege- og sykepleiernetverk for Parkinsons sykdom sikre et godt pasienttilbud i hele landet. Er etablert.

NKB skal drive overvåking av Parkinsons sykdom og dystoni ved etablering av et nasjonalt kvalitetsregister. Planlegger først et regionalt kvalitetsregister med ambisjon om at dette kan bli et nasjonalt register.

NKB skal utrede muligheten for et telemedisinsk tilbud for poliklinisk oppfølging av pasienter med Parkinsons sykdom. Ikke utført.

NKB skal samarbeide med relevante pasientforeninger for å sikre disse målene. Pågår.

Evaluering

Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB) har i 2012 under etablering resultatmål for virksomheten. NKB legger i sin virksomhet vekt på å være en nasjonal tjeneste som arbeider for å oppnå et godt og likt helsetilbud i hele landet for pasienter med Parkinsons sykdom, dystoni og tremor. Tjenesten arbeider først og fremst mot spesialisthelsetjenesten, men erkjenner at spesielt i forhold til Parkinsons sykdom at det er nødvendig å sette større fokus på tilbudet ved norske sykehjem. Tiltak for å oppnå resultatmål for dette er under planlegging. Videre vil det være nødvendig å etablere kvalitetsregistre for Parkinsons sykdom og dystoni for å overvåke at en oppnår et godt og likt tilbud nasjonalt. Dette er også under planlegging. Forøvrig har tjenesten et godt og fruktbart arbeid for å oppnå de fleste av sine andre resultatmål.

NKB har ved årsskiftet 2012/2013 10 ansatte: 50 % Leder/forskningssjef, en 80 % og en 50 % stilling for overlege i nevrologi, 2 fag- og forskningssykepleiere, psykolog, statistikker, laboratorieforsker, en 20 % stilling for professor i biologi og en adm. leder. I tillegg er det flere forskere som er tilknyttet senteret i eksternt finansierte stillinger eller fra andre avdelinger ved SUS.

Nøkkeltall 2012

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 30 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 6,50
- 22 vitenskapelige artikler

- 1 forskningspublikasjon i 2012
- 17 forskningsprosjekter
- 4 kvalitetsverktøy
- 9 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1062>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

Svein Ivar Bekkelund (Svein.Ivar.Bekkelund@unn.no), Helse Nord RHF
Jan Aasly (jan.aasly@ntnu.no), Helse Midt-Norge RHF
Antonie Beiske (agbeiske@gmail.com), Helse Sør-Øst RHF
Espen Dietrichs (espen.dietrichs@medisin.uio.no), Helse Sør-Øst RHF
Ole-Bjørn Tysnes (ole-bjorn.tysnes@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Jan Petter Larsen (jan.petter.larsen@sus.no), Helse Vest RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning, og gruppens vurdering er tilgjengelig senest 1. mars på nettportalen for nasjonale tjenester.

Helsedirektoratets vurdering av aktiviteten i rapporteringsåret er tilgjengelig på samme nettsted senest 1. mai.

Nasjonal kompetansetjeneste NK-HB13:

Nasjonal kompetansetjeneste for søvn sykdommer (SOVno)

Ansvarlig: **Bjørn Bjorvatn** (bobj@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Den nasjonale tjenesten omfatter kompetanse på alle typer søvnforstyrrelser. Viktige oppgaver er forskning og fagutvikling innen søvn. Dette innebærer både å drive forskning i egen regi, samt bidra til forskning og fagutvikling i andre fagmiljøer for å bygge opp nasjonal kompetanse. Kompetansetjenesten følger med i internasjonal fagutvikling, samt bidrar til etablering og kvalitetssikring av nasjonale faglige retningslinjer. Det gis undervisning i grunn-, videre- og etterutdanninger, og veiledning/rådgivning på nasjonalt nivå, for å sikre spredning av kompetanse til landet for øvrig. Det drives ikke pasientbehandling ved SOVno. Slik behandling foregår ved kliniske avdelinger/sentre/fastleger. Flere av medlemmene arbeider klinisk ved slike avdelinger/sentre, og behandler pasienter med alle typer søvn sykdommer. Flere hundre pasienter får utredning/behandling årlig. SOVno rettleider pasienter i valg av behandlingssted.

www.sovno.no

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Forskning:

Det er stor forskningsaktivitet. Vi har her kun rapportert publikasjoner hvor SOVno sine medlemmer er forfattere. Men SOVno har vært med å stimulere til økt forskningsaktivitet i hele landet. SOVno bidrar i flere forskningsnettverk hvor andre helseregioner deltar. SOVno publiserer vitenskapelige arbeider innen mange ulike fagområder, fra forskning innen basalfag, klinikk, epidemiologi og forskning av translasjonell karakter. Det gis veiledning på doktorgrads-, mastergrads- og bachelorgradsnivå. 4 PhD-kandidater med veiledning av SOVno-medlemmer disputerte i 2012. 2 av disse doktorgradene var innen søvn, mens de 2 andre omhandlet tilgrensete fagfelt. Rundt 20 doktorgradskandidater er under veiledning av SOVno sine medlemmer. Flere mastergrads-, medisins- og psykologistudenter er under veiledning. Det avholdes månedlige forskningsmøter for alle forskningsinteresserte.

Utdanning av helsepersonell:

Det undervises i grunn-, videre- og etterutdanning. I rapporten har vi kun rapportert undervisning utgått fra medlemmer av SOVno, noe som betyr at i grunnutdanning er det i hovedsak gitt undervisning i egen region. Flere i SOVno har stillinger ved Universitetet i Bergen, og er involvert i den vanlige studentundervisningen. SOVno har også stimulert til økt undervisning i de andre helseregionene, bl.a. gjennom undervisning gitt av referansegruppens medlemmer. I videre- og etterutdanningen bidrar SOVno med utdanning av helsepersonell i alle helseregioner. SOVno gir en rekke råd i forbindelse med henvendelser fra leger og annet helsepersonell, til alle helseregioner. Slike henvendelser fordeler seg relativt likt mellom de fire helseregionene. SOVno utgir Tidsskriftet "SØVN" to ganger årlig. Tidsskriftet er et viktig formidlingsorgan for helsepersonell i alle helseregioner. Det formidles også til media og helsemyndigheter. Tidsskriftet er gratis. Det trykte opplaget er på 2500 per nummer, i tillegg formidles "SØVN" i pdf format på våre nettsider og til en abonnementsliste. SOVno har laget tre brosjyrer om søvn og behandling av søvnproblemer. Disse formidles gratis til helsepersonell over hele landet, og er populære brosjyrer på legekontorer og sykehusavdelinger. Over 6000 brosjyrer ble sendt ut i 2012. Læreboken "Søvn sykdommer" ble utgitt i 2012, så langt er over 1100 bøker solgt. Det ble avholdt 2-dagers kurs for allmennleger/psykiatere/annet helsepersonell om søvnmedisin i 2012. 34 deltok. Det ble avholdt 2-dagers kurs for psykologer om søvnmedisin i 2012 hvor 13 deltok. To 2-dagers kurs (et avansert og et grunnleggende kurs) om polysomnografiskåring av søvn ble også avholdt, med til sammen 13 deltakere. Alle disse kursene har deltakelse fra flere helseregioner.

Undervisning av pasienter/pårørende:

SOVno sine medlemmer er svært aktive formidlere gjennom foredrag, aviser, TV, radio etc, slik at vi når ut til personer i hele landet. Formidling til publikum skjer også i direkte kontakt med kompetansetjenesten på telefon, e-post eller gjennom søvn sidene til SOVno (www.sovno.no), "SØVN" eller brosjyrene SOVno gir ut. SOVno har besvart en rekke henvendelser fra pasienter og pårørende (fra alle helseregioner). Hjemmesidene våre er svært godt besøkt, og tall mottatt fra

kommunikasjonsavdelingen viser at våre sider er de hyppigst besøkte i Helse Bergen for 2012. Antall besøkende øker; 9460 treff i 2009, 15722 treff i 2011, og 36035 treff i 2012. Slike tall tyder på at SOVno når ut til et stort antall personer rundt om i hele landet. En interaktiv spørreundersøkelse om de forskjellige søvn sykdommene ble lagt ut på hjemmesidene i februar 2012. Over 47000 personer har så langt deltatt i undersøkelsen, med svar fra hele landet. Her får deltakerne forslag til diagnose og behandling.

Kunnskapsoppsummering: Hjemmesidene oppdateres jevnlig med ny vitenskapelig kunnskap. Oppsummeringer over søvnfeltet utgis i Tidsskriftet SØVN.

Kvalitetssystemer: Eget kvalitetsregister og biobank er opprettet ved Haukeland sykehus. Et narkolepsiregister er under etablering (NK).

Kostnadseffektivitet: Høy mht antall stillinger og bevilgning i forhold til resultater/aktivitet.

Resultatmål: Er utarbeidet, og innfridd for 2012.

Plan for aktivitetene ved SOVno: Er utarbeidet.

Evaluerings

SOVno ble kåret til den beste kompetansetjenesten i Helse Vest i 2011. Det betyr at vi gjør mye bra. Det er stor aktivitet innen forskning, undervisning og formidling. Vi dekker hele søvnfeltet. I NFRs evaluering (2011) ble vi gradert "Very good". Vi har månedlige møter i arbeidsgruppen og årlige møter med referansegruppen. Hjemmesidene oppdateres regelmessig. Hovedpunkter på www.sovno.no: interaktiv spørreundersøkelse (>47000 deltakere), informasjonssider om søvn/søvnlidelser, forskningsnyheter, aktuelle spørreskjemaer, kurs/kongresser, publikasjonsliste og en liste over behandlingssteder. www.sovno.no var den hyppigst besøkte hjemmesiden i Helse Bergen i 2012 med over 36000 treff (fra hele landet). Søvnmedisin er et ungt fagfelt, og mange ulike disipliner er involvert i håndteringen av pasientene. SOVno har lyktes i å spre kunnskap til alle helseregioner, men for å være i front kreves det kontinuerlig overvåking av fagfeltet. En videreføring av SOVno vil sørge for det. Den faste bemanningen av kompetansetjenesten består av en 20 % stilling som senterleder, en 50 % stilling som senterkoordinator og en 50 % stilling som sekretær/konsulent. I 2012 har vi i tillegg ansatt to seniorforskere med hver sin 10 % stilling. Arbeidsgruppen tilknyttet SOVno består av 8 personer. Disse får ikke lønn direkte fra kompetansetjenesten, men mottar møtegodtgjørelse. Kompetansetjenesten består av både leger, psykologer og basalforskere. Vi har personer med forskjellige interesseområder, slik at alle aspekter av søvnfeltet blir dekket, som for eksempel lungemedisin, ØNH, nevrologi, klinisk nevrofysiologi, psykiatri, psykologi, arbeidsmedisin og basal søvn. I 2012 har SOVno lønnet en stipendiat (100 % fra 2010) med midler fra Helse Vest. I tillegg har SOVno finansiert to postdoktorstipendiater med hver sine 3 måneders forskningsperioder. I tillegg har vi flere andre stipendiater tilknyttet kompetansetjenesten, med midler blant annet fra NFR, UiB, Helse Vest.

Nøkkeltall 2012

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 199 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 83 timer
Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 199 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 83 timer
Flere regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 2 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 178 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 2,40
- 36 vitenskapelige artikler
- 45 forskningspublikasjoner i 2012
- 2 doktorgrader er avlagt i 2012
- 48 forskningsprosjekter
- 10 kvalitetsverktøy
- 187 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1063>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

Trond Bratlid (trond.bratlid@unn.no), Helse Nord RHF
Trond Sand (Trond.Sand@ntnu.no), Helse Midt-Norge RHF
Hanne Berdal (hanne.berdal-sorensen@lds.no), Helse Sør-Øst RHF
Per Monstad (per.monstad@gmail.com), Helse Sør-Øst RHF
Michaela Dreetz Gjerstad (gjmi@sus.no), Helse Vest RHF
Margaret Ramberg (stramber@online.no), Annen tilhørighet

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning, og gruppens vurdering er tilgjengelig senest 1. mars på nettportalen for nasjonale tjenester.

Helsedirektoratets vurdering av aktiviteten i rapporteringsåret er tilgjengelig på samme nettsted senest 1. mai.

Nasjonal kompetansetjeneste NK-HB14:

Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten

Ansvarlig: **Stig Harthug** (stig.harthug@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Formålet for den nasjonale tjenesten er å støtte spesialisthelsetjenesten i arbeidet med å styre antibiotikabruken. Rasjonell antibiotikabruk er nødvendig for å hindre utvikling og spredning av antibiotikaresistens. Senteret oppgaver omhandler bruk av antibiotika i klinisk praksis og vil være rettet mot sykehusavdelinger/sykehusledelse, men også mot den enkelte forskriver og mot allmennheten. Senteret skal utvikle og evaluere metoder for implementering av kunnskapsbaserte retningslinjer for antibiotikabruk, og ta initiativ til relevant forskning. Virkemidler vil være nettverksbygging, undervisning/kompetanseheving og formidling av informasjon, inklusiv statistisk rapportering av antibiotikabruk. Sentrale samarbeidspartnere for senteret er Norsk overvåkingssystem for resistente mikrober (NORM) ved Universitetssykehuset i Nord-Norge og Antibiotikasenteret for primærmedisin (ASP) ved Universitetet i Oslo.

www.helse-bergen.no/antibiotika

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Deltaker i redaksjonsgruppe og kapittelforfatter (4 kapitler) i de nye nasjonale faglige retningslinjene for antibiotikabruk i sykehus. Retningslinjene forventes ferdigstilt 1. halvår 2013.

Planlegging av aktiviteter i forbindelse med implementering av nye nasjonale retningslinjer for antibiotikabruk i sykehus. Utvikling av modell for styring av antibiotikabruk i sykehus. Planlagt spørreundersøkelse til landets helseforetak, sendes ut januar 2013.

Påbegynt utvikling av modulbasert e-læringskurs om antibiotikabruk. E-læringskurset vil gjøres tilgjengelig for alle sykehus/helseforetak.

Utstrakt formidlingsarbeid om antibiotikabruk, rasjonell forskriving og antibiotikaresistens gjennom innlegg på nasjonale møter (Vår møtet infeksjonssykdommer og mikrobiologi, Norsk forum for sykehushygiene, Primærmedisinsk uke, Indremedisinsk høstmøte, Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn, nasjonalt RELIS-møte etc.), og nasjonale kurs i legers videreutdanning.

Planlagt forskningsprosjekt om rasjonell antibiotikabruk og implementering av retningslinjer. Rekruttert erfaren klinisk farmasøyt til prosjektet som startet opp ultimo 2012. Eksternt finansiert i 2 år etter søknad om konkurranseutsatte midler (Apotekene Vest).

Planlagt forskningsprosjekt om legers antibiotikaforskriving. Rekruttert spesialist i infeksjonssykdommer til prosjektet som startet opp ultimo 2012. Finansiert av Helse Vest i 2 år.

Møte med Folkehelseinstituttet for etablering av forskningssamarbeid og samarbeid om nasjonal norm for rapportering av antibiotikabruk i sykehus.

Etablert kontakt med forskningsgruppe ved Imperial College London mht. mulig forskningssamarbeid.

Utvikling og etablering av nettside www.helse-bergen.no/antibiotika.

Medlem i AFA, Helsedirektoratets Arbeidsgruppe for antibiotikabruk. Gruppen samarbeider med NordicAST som hvert år publiserer brytningspunkter og andre retningslinjer for mikrobiologiske laboratoriers resistensbestemmelse.

Kapittelforfatter/medforfatter i revidert utgave av "Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten".

Veileder for kvalitetsforbedringsprosjekt mht. mer rasjonell antibiotikabruk ved Sykehuset Innlandet

Prosjektledelse for del av kvalitetsprosjekt i Helse Vest: Antibiotikaprofylakse ved kirurgi, ferdigstilt med rapport i 2012.

Påbegynt arbeidet med tilgjengeliggjøring av antibiotikaforbruksdata ved hjelp av Sykehusapotekenes database (kuben)

Tre deltakere på Workshop: Antimicrobial Stewardship arr. av ESGAP, London, april 2012. En representant til STRAMA-dagen i Stockholm. Deltakelse i antibiotikakomiteen (Folkehelseinstituttet).

Evaluering

Helse Midts representant til referansegruppen ble først klar i desember 2012. Det har ikke lyktes å få til et fulltallig møte i løpet av 2012, men en vil prioritere et telefonmøte med referansegruppen tidlig i 2013.

Administrativ leder (spes indremedisin og infeksjonssykdommer, professor II) 10 % stilling

Overlege (spes indremedisin, infeksjonssykdommer og geriatri) 50 % stilling.

Overlege (spesialist indremedisin og infeksjonssykdommer og dr. med.) 65 % stilling + 20 % stilling som førsteamanuensis tilknyttet Universitetet i Bergen.

Farmasøyt 20 % stilling, planlagt økt til 50% i 2013.

Nøkkeltall 2012

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 12 timer

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 5 timer

Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 17 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 1,75
- 1 vitenskapelige artikler
- 2 forskningspublikasjoner i 2012
- 2 forskningsprosjekter
- 1 kvalitetsverktøy
- 1 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1076>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

Gunnar Skov Simonsen (Gunnar.Skov.Simonsen@unn.no), Helse Nord RHF

Andreas Radtke (Andreas.Radtke@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF

Jon Birger Haug (jobhau57@gmail.com), Helse Sør-Øst RHF

Hans Johan Breidablik (hans.johan.breidablik@helse-forde.no), Helse Vest RHF

Morten Lindbæk (morten.lindbak@medisin.uio.no), Annen tilhørighet

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning, og gruppens vurdering er tilgjengelig senest 1. mars på nettportalen for nasjonale tjenester.

Helsedirektoratets vurdering av aktiviteten i rapporteringsåret er tilgjengelig på samme nettsted senest 1. mai.

Regionalt kompetansesenter RK-HB1:

Regionalt kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri

Ansvarlig: **Siri Nome** (snom@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Kompetansesenteret har sin bakgrunn i St.meld. nr. 25 (1996-97) «Åpenhet og helhet» og St.prp. nr. 63 (1997-98) «Om opptrappingsplan for psykisk helse», og er ett av tre slike kompetansesentre med tilknytning til de regionale sikkerhetsavdelingene.

Kompetansesentret har ansvar for forskning, fagutvikling, veiledning og undervisning innenfor fagfeltene sikkerhets-, fengsels- og rettspsykiatri i Helseregion Vest, og skal være et knutepunkt i de faglige nettverkene.

www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/sikkerhet-fengsel-rettspsykiatri/Sider/enhet.aspx

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Det er fire pågående PhD-prosjekt ved kompetansesenteret.

Kompetansesenteret hadde flere fagdager og kurs for regionen. Det ble holdt arbeidsseminar om risikovurdering og psykopati.

Fem ansatte ved kompetansesenteret har engasjement som professor-II ved Det psykologiske fakultet, UiB. De bidrar der med undervisning og deltakelse i forskningsgruppen "The Forensic Research Group".

Det har i 2012 blitt fullført instruktør opplæring i TERMA i helseregion vest, med deltakere fra andre helseregioner i tillegg. Det har også blitt videreført instruktør opplæring i Sverige, dette inkluderer Stockholm, region Skåne, Östergötland og Västerås.

Kompetansesenteret bidrar i det pågående arbeidet rundt c-kursene i rettspsykiatri.

Kompetansesenteret mottar jevnlig henvendelser om veiledning og rådgivning. Vi mottar ukentlig henvendelser fra psykisk helsevern angående juridiske spørsmål.

Det pågår et prosjekt rundt videreutvikling av kvalitetsregister ved klinikk for sikkerhetspsykiatri.

I 2012 ble det ferdigstilt en norsk oversettelse av manualen til "PATRIARK - Vurdering av risiko for æresrelatert vold".

Det er gjennomført en kartlegging av situasjonelle risikofaktorer for vold ved hjelp av PRISM ved Klinikk for sikkerhetspsykiatri, Haukeland Universitetssjukehus, og i Bergen Fengsel. Dette inngår i PRISM prosjektet.

Kompetansesenteret er med i et samarbeidsprosjekt for kartlegging av omfang av voldtekt i Norge. Dette er et samarbeidsprosjekt mellom de tre kompetansesentrene i regi av Helsedirektoratet og Justisdepartementet.

Kompetansesenteret i Bergen har videreført samarbeidet med de to andre kompetansesentrene om et nasjonalt kompetansenettverk. Felles nettsider er nå lansert på www.SIFER.no.

En fra kompetansesenteret er med i EViPRG (European Violence in Psychiatry Research Group).

En fra kompetansesenteret er med i et forskningsnettverk knyttet til CAPP (Comprehensive Assessment of Psychopathic Personality).

Kompetansesenteret har flere pågående prosjekter innen fengselspsykiatri:

- Prosjektet "Ernæring og mental helse" i Bergen fengsel.
- Prosjektet "Oppfølgingsprogram for personer som er løslatt etter dom for seksuelle overgrep" i Bergen Fengsel.
- Prosjektet "Nevrologisk personlighetsavvik risiko "
- Prosjektet "PTSD" (posttraumatic stress symptoms among inmates)

Kompetansesenteret deltar også i samarbeidsprosjektet "Narkotikaprogram med domstolskontroll".

Evaluering

Rammetilskuddet har vært det samme i 2012 som foregående år. Tilskudd til forskning og kompetansehevende tiltak bevilget direkte over statsbudsjettet var i 2012 ca 2,8 millioner fordelt på videreføring og igangsetting av nye tiltak. Til sammen var den økonomiske rammen for Kompetansesenteret på ca 10,5 millioner.

Det har i 2012 vært høy aktivitet på undervisning og kompetansehevende tiltak.

Økt aktivitet på forskningsområdet de siste årene har ført til flere publikasjoner enn tidligere.

Flere publikasjoner er i tillegg In Press og innsendt. Tre doktorgrader forventes å bli sluttført i 2013.

Innsamling av data til flere store prosjekt pågår. Arbeid med å analysere og tilrettelegge data til skriveprosjekt har vært gjennomført. Flere skriveprosjekt er pågående. Det forventes derfor en fortsatt økning i forskningsproduksjonen for 2013.

Kompetansesenteret har 11 ansatte i ulike stillingsbrøk knytt til ordinær drift. Til sammen 7,4 årsverk. De ansatte kommer fra ulike fagfelt som psykiatri, psykologi, juss og sjukepleiefaglig bakgrunn. Det finansieres 5 20 % professor II stillinger knytt til det psykologiske fakultet ved UiB, og en 20 % lektor stilling knyttet til Institutt for klinisk medisin - det medisinsk-odontologiske institutt ved UiB og 1 20% professor II stilling knytt til det juridiske fakultet ved UiB. Dette utgjør til sammen 1,4 årsverk. 5 prosjektstillinger er finansiert gjennom kompetansesenteret. Til sammen utgjør disse 2,6 årsverk

Nøkkeltall 2012

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 28 timer

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 5 timer

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 83 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 11,40
- 5 vitenskapelige artikler
- 9 forskningspublikasjoner i 2012
- 10 forskningsprosjekter
- 24 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningsprosjektrapport.aspx?reportId=1064>.

Regionalt kompetansesenter RK-HB2:

Regionalt kompetansesenter i lindrende behandling

Ansvarlig: **Dagny Faksvåg Haugen** (dagny.haugen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Kompetansesenter i lindrende behandling (KLB) skal fremme palliasjon i hele Helseregion Vest ved å styrke kompetanse bygget på et helhetlig menneskesyn og gode fagkunnskaper. Dette skal skje gjennom å fremme klinisk arbeid i palliasjon på alle nivåer, fremme forskning og fagutvikling, fremme organiseringen av et helhetlig tjenestetilbud, fremme etisk refleksjon og øke kunnskapen om palliasjon i befolkningen generelt. Arbeidet i KLB skal være preget av kompetanse, samarbeid, respekt og engasjement. KLB ble opprettet i 2001 over Nasjonal kreftplan, og er fra 2004 videreført som en integrert del av den ordinære virksomheten i Helse Vest.

Senteret har følgende hovedoppgaver: 1. Forskning og fagutvikling 2. Undervisning og opplæring, både overfor sykehus og kommunehelsetjenesten 3. Pådriver og koordinator for en prosess som fører til bedre kompetanse i lindrende behandling i regionen.

www.helse-bergen.no/palliasjon

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Forskning og prosjektarbeid:

I 2012 har KLB deltatt i flere forskningsprosjekt og EU-prosjektet IMPACT koordinert fra European Palliative Care Research Centre (PRC) ved NTNU. Lege Katrin Sigurdardottir er phd-stipendiat ved PRC. Helsedirektoratet har gitt midler til et samarbeidsprosjekt mellom Utviklingssenter for sykehjem og hjemmetjenester i Hordaland og KLB om nettverkskoordinator for Liverpool Care Pathway (LCP). Arbeidet med LCP er også støttet fra Legeforeningen og Haraldsplass Sykehus. Nettverkskoordinator gir støtte til brukersteder i hele landet. Det er opprettet et nasjonalt team og referansegruppe for LCP. Flere medisinstudenter skriver særoppgave ved KLB innen omsorg ved livets slutt.

Undervisning og formidling:

KLB hadde i 2012 150 oppdrag innen undervisning/formidling, med i alt ca 4900 deltakere. I tillegg kommer 277 etterutdanningstimer i nettverkene (se også nøkkeltall). KLB samarbeider med høyskoler om kurs, nettverk og prosjekter og er medarrangør for videreutdanning i lindrende behandling ved Høgskulen i Sogn og Fjordane.

Annen informasjons- og veiledningsvirksomhet:

KLBs nettsider er blant Helse Bergens tre på topp. Det er stor etterspørsel etter etterlattemappene til sykehus og kommuner. Kompetansesentrene i lindrende behandling drifter www.pallreg.no, et åpent register over palliative virksomheter. KLBs ansatte kontaktes jevnlig for råd og veiledning. Sentral enhet registrerte i 2012 721 løpende henvendelser. I 2012 var det 15 medieoppslag om eller med henvisning til KLB.

Nettverksarbeid:

Nettverk i kreftomsorg og lindrende behandling i Helseregion Vest omfatter ca 400 sykepleiere og 50 fysio- og ergoterapeuter. I 2012 ble nettverk for fysioterapeuter etablert i Stavangerområdet. Nettverksarbeidet er et samarbeid mellom helseforetak/sykehus, kommuner, høyskoler, Kreftforeningen og KLB, forankret i forpliktende avtaler som er tilpasset det nye avtaleverket under samhandlingsreformen. Det er utarbeidet ny, felles strategi for nettverkene, og kompetanseplanen er revidert. Nettverkene har felles resultatrapportering. I 2012 er det etablert et nasjonalt nettverk av prester og diakoner i palliasjon. KLB deltar også i et nasjonalt forskningsnettverk for palliativ kardiologi.

Kontakt med kommunene:

Kontakt med kommunene er knyttet til undervisning, planarbeid, prosjektarbeid, rådgiving og hjelp til tilrettelegging rundt enkeltpasienter. Flere kommuner har lindrende senger og/eller tverrfaglige ressursgrupper for palliasjon. 12 kommuner i vår region fikk i 2012 statlige midler til palliative prosjekt.

KLB har arrangert en samling for prosjektlederne og er involvert i flere prosjekt. KLB har bistått i planleggingen av interkommunal lindrende enhet som høsten 2012 åpnet på Askøy.

Samarbeid med palliative team og enheter:

Alle helseforetak i Helse Vest har palliativt team og Sunniva senter og Helse Førde har også palliativ enhet. KLB er knyttet opp mot alle teamene gjennom felles ansatte, og arrangerer et årlig dagsseminar for teamene. I 2012 er Sunniva senter og Palliativt team i Helse Bergen godkjent som utdanningssted for Kompetanseområde palliativ medisin. KLB skal følge opp godkjente utdanningssteder i regionen.

Samarbeid nasjonalt og internasjonalt:

KLB samarbeider med de andre kompetansesentrene for lindrende behandling om PallReg og prosjekt. Sentrene har et årlig fellesmøte. Ansatte i KLB er med i oppdateringen av de nasjonale handlingsprogrammene for kreft og i skrive- og referansegruppen for ny kreftstrategi. Tone-Lise Frantzen er medlem av Helsedirektoratets arbeidsgruppe for veileder for fysioterapi ved kreft. Dagny F. Haugen og Katrin Sigurdardottir er medlemmer av Helsedirektoratets prosjektgruppe for Kompetanseområde palliativ medisin og Dagny F. Haugen leder arbeidsgruppen som vurderer søknader. Dagny F. Haugen og Sebastian von Hofacker er medlemmer av styringsgruppen og kursledere for Nordic Specialist Course in Palliative Medicine. Dagny F. Haugen er ekstern sensor i palliativ medisin ved University College Dublin. Tone-Lise Frantzen er medlem av EAPC Physiotherapy Task Force. Rae F. Bell er redaktør i Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Collaborative Review Group, samt medlem av ACTINPAIN Writing Group for klinisk metodologi i International Association for the Study of Pain. Som nasjonalt senter for LCP deltar KLB i LCP International Reference Group med årlig møte ved Marie Curie Palliative Care Institute i Liverpool.

Evaluerings

2012 har vært et år med stor aktivitet innen undervisning, nettverksarbeid og forskning. Arbeidet er preget av et godt samarbeid på tvers i hele Helseregion Vest. Vi får stadig tilbakemeldinger fra regionen om at senteret drives etter en god og hensiktsmessig modell. Vi har etablert kontakt med nye samarbeidspartnere og forskningsnettverk, og våre nettsider og veiledningsmateriell brukes svært aktivt.

I 2012 har vi også fått prosjektstilling for nettverkskoordinator for Liverpool Care Pathway i samarbeid med Utviklingssenter for sykehjem og hjemmetjenester i Hordaland. Koordinator har nasjonal funksjon og en stor del av virksomheten utenfor egen region.

Det er vedtatt ny strategi for KLB for 2013-16. Etter å ha satset målrettet på kompetanseheving og nettverksbygging i kommunene, ser vi behov for å styrke palliasjon i spesialisthelsetjenesten i kommende strategiperiode. I tillegg vil vi ha en særlig satsing mot fastlegene, som har en nøkkelrolle for den aktuelle pasientgruppen.

KLB er som tidligere organisert med en sentral enhet ved Haukeland universitetssjukehus tilknyttet et tverrfaglig nettverk av regionale, kliniske medarbeidere i deltidsstilling. I den sentrale enheten arbeider seksjonsoverlege/-leder, undervisningssykepleier, sekretær og nettverkskoordinator for LCP. Leder har bistilling ved NTNU. Det regionale nettverket har i 2012 bestått av sykepleiere, leger, fysioterapeut, prest og farmasøyt. Disse 14 medarbeiderne har sin hovedstilling i spesialist- eller kommunehelsetjenesten i Helseregion Vest. I KLB har de ulike oppgaver innen forskning, drift av nettverk, undervisning og rådgivning.

KLB hadde i 2012 i alt 6,6 årsverk. Fra 2013 får KLBs leder økt sin stilling fra 80 til 100 % ut fra arbeidsmengden ved senteret. Vi mener at KLB trenger minimum 7 årsverk for å rekke over sine oppgaver.

Nøkkeltall 2012

Kompetansesenter i lindrende behandling har ingen egen pasientrettet virksomhet, men noe informasjons- og opplysningsvirksomhet rettet mot pasienter og pårørende.

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 6 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 53 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 393 timer
Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 26 timer
Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 33 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 6,60
- 14 vitenskapelige artikler
- 26 forskningspublikasjoner i 2012
- 15 forskningsprosjekter
- 6 kvalitetsverktøy
- 32 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1065>.

Regionalt kompetansesenter RK-HB4:

Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft

Ansvarlig: **Hildegunn Høberg Vetti** (vehi@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft i Helse Vest (RKAK) har som overordnet målsetning at pasienter og familier med arvelig kreft i regionen skal ha et kvalitetssikret tilbud om genetisk veiledning, utredning, diagnostikk og nødvendig oppfølging.

Virksomheten fokuserer derfor på: 1) Informasjonsvirksomhet og utdanning av helsepersonell, pasienter og befolkningen for øvrig. 2) Nettverksbygging i Helse Vest. 3) Gentesting og metodeutvikling av molekylærgenetiske analyser ved arvelig kreft. 4) Utarbeidelse av kvalitetssikrede protokoller og helseplaner for håndtering av arvelig kreft i samarbeid med andre sentrale fagmiljøer i Norge og internasjonalt. 5) Forskningsvirksomhet innenfor arvelig kreft nært relatert til forbedring av helsetjenestetilbudet.

www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/arveleg-kreft/Sider/enhet.aspx

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

2012 har vært preget av planlegging, etablering og oppstart av to større forskningsprosjekter utgående fra RKAK. Prosjektene ble godkjent av REK i februar/mars 2012.

I det ene prosjektet, DNA-BONus, innfører vi tilbud om BRCA-gentesting på diagnosetidspunkt hos alle pasienter med påvist brystkreft eller eggstokkreft i vår helseregion. Prosjektet innebærer et utstrakt samarbeid med kliniske avdelinger ved sykehusene i Helse Vest, og det stiller store logistiske krav til RKAK. Prosjektet har vært vurdert av Helsedirektoratet (Hdir), som uttalte at det er «ryddig og vil utgjøre et viktig grunnlag i vurderingen av eventuell implementering av gentesting i den kliniske kreftomsorgen». Det førte også til at ca. 20 representanter fra Hdir kom på studiebesøk til RKAK i september 2012, bl.a. for å høre mer om forskningen vår og hvordan vi hadde løst utfordringene med å gi forskningsdeltakerne genetisk informasjon.

I det andre store prosjektet, «Familær kreftopphopning og risiko for kreft hos familiemedlemmer», er en omfattende dataregistrering i full gang ved RKAK. Siktemålet er å frembringe prospektiv kunnskap om fremtidig kreftrisiko hos personer i ulike familier. Vi har hittil inkludert informasjon om ca 750 familier. Prosjektet gjennomføres i samarbeid med Kreftregisteret, og vi har i løpet av året hatt flere prosjektmøter med dem. Vi regner med å starte på analysearbeidet i løpet av høsten 2013, og det kan forventes at resultatene får vesentlig betydning for prioritering av helsetjenestetilbudet for familier med mistenkt arvelig kreft.

I tillegg har vi et pågående prosjekt som innebærer leting etter nye genetiske årsaker til familiær kreft. Vi har også god kompetanse på forskning innenfor psykososiale aspekter ved genetisk veiledning og gentesting, og program for Helsefaglig forskning i Helse-Bergen blir pt ledet av en av våre forskere. Gjeste professor Hoogerbrugges engasjement er videreført i 2012, og bidrar til økt internasjonalt forskningssamarbeid ved senteret.

En genetisk veileder fra RKAK var medlem av scientific comitte og ledet to sesjoner under møtet om psykososiale aspekter av genetisk veiledning ved den årlige vitenskapelige konferansen arrangert av European Society of Human Genetics. På det årlige nasjonale humangenetiske fagmøtet i november i Oslo, arrangert av Norsk Selskap for Human Genetikk (NSHG) og Norsk Forening for Medisinsk Genetikk (NFMG) i felleskap, hadde RKAK tre posterpresentasjoner. På grunn av en bevisst prioritering, med fokus på oppstart av de nye langsiktige forskningsprosjektene, har RKAK ikke egne forskningspublikasjoner i 2012. Vi forventer imidlertid at vi fra ultimo 2013 vil komme over i en meget produktiv publiseringsfase. RKAK deltar i undervisning og veiledning av medisin-, genetisk veileder-, bioingeniør-, og biologistudenter, samt i videreutdanningen av sykepleiere og leger. Vi har holdt innlegg på regionale, nasjonale og flernasjonale faglige møter. Kursvirksomhet for pasienter ble startet opp i 2011, med et økende antall kurs i 2012. Samlet hadde vi ca 70 timer undervisning (eksklusive forberedelse) om arvelig kreft i 2012. To medisinstudenter ved UiB ble veiledet fram til levering og godkjenning av særøppgave om arvelig kreft og leukemi, i samarbeid med professor Gjertsen ved UiB.

RKAK er representert i ulike nasjonale råd og utvalg: Referansegruppen for Polyposeregisteret, Bioteknologinemnda, Hdirs bioreferanseutvalg, styret i NSHG og styret i NFMG. Vi har deltatt i utarbeidelse av en regional plan for diagnostikk og behandling av brystkreft, og har ellers levert eget høringsinnspill til Helse Vest på forslag til ny nasjonal kreftstrategi. Overlege ved RKAK har ledet arbeidet med å lage forslag til nasjonale retningslinjer for bruk av genomsekvensering i diagnostikk og forskning.

Samtidig som vi har hatt økt fokus på forskning har vi opprettholdt en god kvalitet på genetisk veiledning og utredning for pasienter med arvelig kreft. Vi har videreført praksisen med ekstern poliklinikk ved Stavanger Universitetssykehus ca 4 arbeidsdager per måned. Samarbeidet med St. Olavs hospital er også videreført i 2012.

Ved laboratoriet er det gjennomført en omfattende omlegging av arbeidsrutinene, med det resultat at svartiden på større analyser av gener forbundet med arvelig bryst- og eggstokkreft er redusert fra ca 6 mnd til 4 uker. Vi har igangsatt en prosess for etablering av laboratoriediagnostikk ved arvelig tykktarmskreft i Helse-Bergen, i samarbeid med Avdeling for patologi.

Evaluerings

Vi opplever at RKAK er inne i en god utvikling, med egne forskningsprosjekter, forbedring av laboratoriediagnostikken, etablering av lærings- og mestringskurs kurs for pasienter, samt et vedvarende godt tilbud om genetisk veiledning av familier med arvelig kreft. Det foregår nå en omfattende datainnsamling som vil legge grunnlaget for mange vitenskapelige publikasjoner de nærmeste årene. Samtidig jobber vi mye med regional nettverksbygging, og DNA-BONus prosjektet er en viktig del av dette. Kreftgenetikk er et felt i rivende utvikling, og genetiske analyser får stadig større betydning for behandling av kreft. Opprettholdelsen av RKAK er viktig for å sikre et best mulig tilbud til pasienter og familier med arvelig kreft i helseregionen, og for å oppdage og spre kunnskap til alle andre som er involvert i behandling og oppfølging av disse pasientene.

Faste årsverk i 2012 besto av 2 overleger (hvorav en er leder av RKAK), 2 genetiske veiledere, 1 forsker (genetisk veileder), 2 sekretærer, 0,75 genetisk koordinator (v/SUS), 1 IT-konsulent, 0,5 laboratorieassistent og 0,2 gjesteprofessor. I tillegg lønner RKAK en overlege ved kirurgisk avdeling. Denne kirurgen ivaretar behovet for forebyggende operasjoner av kvinner som har arvelig høy risiko for brystkreft. Til sammen utgjør dette 10,45 årsverk. Videre har vi hatt ansatte på prosjektbasis tilsvarende ca. 2 årsverk.

Nøkkeltall 2012

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
- Helse Vest RHF: 1100

Antall pasienter behandlet i Helse Vest kan innbefatte enkelte pasienter fra andre helseregioner fordi vi jobber med familier, og familiemedlemmer kan bo i ulike deler av landet. Diagnostisk lab ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedising gjorde analyser av kreftgener på ca 650 pasienter i 2012.

ICD-10 koder: Z80.0-Z80.9, Z85.0-Z85.9, Z86.0, D00-D48

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 3 timer
 Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 2 timer
 Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 10 timer
 Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 10 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 10,45
- 3 forskningspublikasjoner i 2012
- 9 forskningsprosjekter
- 5 kvalitetsverktøy
- 8 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningsprosjektrapport.aspx?reportId=1066>.

Regionalt kompetansesenter RK-HB5:

Regionalt kompetansesenter i sykehushygiene

Ansvarlig: **Stig Harthug** (stih@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Senteret har i oppgave å samordne smittevernarbeidet, stimulere til aktivitet og fremme fagutvikling og forskning i Helse Vest sine helseinstitusjoner og yte bistand til samarbeid med andre institusjoner i regionen i forbindelse med: smittevernrådgivning, overvåking, kompetansehevede tiltak for personell, forskning og oppklaring av utbrudd i samarbeid med Nasjonalt folkehelseinstitutt.

Kompetansesenteret driver også med: gentesting av multiresistente mikrober, telefonrådgivning til sykehus i og utenfor regionen, utrednings-, komité- og organisasjonsarbeid på nasjonalt nivå, undervisningsoppdrag på regionalt, nasjonalt og nordisk nivå samt mediekontakt.

www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/sykehushygiene/Sider/enhet.aspx

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Regionale aktiviteter

Senteret har ferdigstilt Smittevernplan for Helse Vest RHF 2012 – 2015. Senteret har arrangert to regionale møter for smittevernpersonell og representanter fra Mikrobiologisk avdeling. Smittevernpersonell i regionen som har ansvar for infeksjonsovervåking har i tilknytning til møtene – hatt egne seksjoner for å forbedre rapportering av data til klinisk personell og hvordan disse kan gjøres generelt tilgjengelig i Kvalitetsportalen. I samarbeid med Folkehelseinstituttet har senteret deltatt i en europeisk punktprevalensundersøkelse (PPS). Representanter for senteret har deltatt på nettverksmøter mellom Folkehelseinstituttet og alle regionale kompetansesentre.

Høringer

Senteret har organisert høring om forslag til ny forskrift om håndtering av medisinsk utstyr i Helse Bergen HF på vegne av Helse Vest RHF. Senteret gitt høringsuttalelser angående endringer i MSIS- og Tuberkuloseregisterforskriften og til forslag til Retningslinje om forebygging av helsetjenesteassosierte urinvegsinfeksjoner, utarbeidet av Folkehelseinstituttet.

Hospiteringer

I samarbeid med Infeksjonsseksjonen, Medisinsk avdeling og Mikrobiologisk avdeling har to leger vært tilknyttet seksjonen i tre – måneders periode som ledd i spesialistutdanning. Leder og smittevernlege fra Regionalt kompetansesenter i Helse Midt og seks studenter fra Høgskolen Diakonova har hospitert i seksjonen.

Kurs / undervisning

Senteret har bidratt med undervisning på Norsk Forum for sykehushygiene, Fagdag for NSF's faggruppe av hygienesykepleiere, NSF's faggruppe for operasjonssykepleiere, UiB, HiB, Høgskolen Diakonova og Nordiske høgskolen i folkehelsevitenskap, Göteborg. Kompetansesenteret har arrangert kurs (26t) i Legers videre- og etterutdanning: Sykehusinfeksjoner, kontroll og forebygging vesentlig med egne undervisningskrefter, 30 deltakere. I tillegg er det gjennomført et stort antall interne undervisninger. Senteret har i samarbeid med Fusa videregående skule sendt søknad til NOKUT for godkjenning av en fagskoleutdanning/videreutdanning i spesialrenhold i helsetjenesten. Senteret har bidratt til å opprette og gjennomføre en videreutdanning i sykepleie med fordypning i infeksjon og smittevern (60 stp.) ved HiB. Åtte medarbeidere ved kompetansesenteret har bidratt som kapitelforfattere og medredaktør i den reviderte utgaven av «Smittevern i helsetjenesten» som primært er rettet mot sykepleierutdanningen, men som også er aktuell for andre fagutdanninger/yrkesgrupper, se under publikasjoner.

Deltakelse i nasjonale råd/utvalg

- Medlem Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål (AFA). AFA er oppnevnt av Helsedirektoratet og utarbeider bl.a. årlig brytningspunkter for mikrobiologiske laboratorier i Norge.

- Medlem Helsedirektoratets arbeidsgruppe for «Helsearbeidere som er smittet med blodbåret virus», ferdig rapport sendt på høring desember 2012
- Medlem Helsedirektoratets arbeidsgruppe for utredning av patogeninaktivering av blodprodukter, oppstart august 2012.
- Medlem Kunnskapssenterets metodegruppe for deling av fagprosedyrer
- Medlem av styret i Norsk forum for sykehushygiene
- Leder av Norsk sykepleierforbunds faggruppe av hygienesykepleiere

Prosjekter

• Regionalt kompetansesenter har vært aktiv i den nasjonale pasientsikkerhetskampanjen «I Trygge hender», nasjonalt og regionalt. Kompetansesenteret har gjennomført nasjonalt pilotprosjekt for innsatsområdet «Trygg kirurgi» og bidratt aktivt i nasjonalt pilotprosjekt for innsatsområdet «Urinveisinfeksjoner». Senteret har regionalt pådriver ansvar for innsatsområdet «Infeksjoner ved sentralt venekateter».

• «Kvalitetsprosjekt i Helse Vest - Antibiotikaprofylakse ved kirurgi» ble gjennomført i 2012. Målet med prosjektet var primært å bedre rutinene for administrasjon av antibiotikaprofylakse; dvs. at riktig medikament gis til riktig tid og på riktig indikasjon, ved henholdsvis hofteproteseoperasjon, galleveisoperasjon og keisersnitt. Delmål var å bedre kunnskapen om betydningen av antibiotikaprofylakse blant helsepersonell og å bedre kvaliteten på registreringen av antibiotikaprofylakse som gis. De respektive avdelingene har mottatt og respondert på sluttrapporter for prosjektet.

• Prosjektet «Betre vaksinasjonsdekning mot sesonginfluensa: Implementering av kvalitetsforbedringstiltak i Helse Bergen» startet i 2012 og er ikke avsluttet. Hovedmålet med prosjektet er å bedre vaksinasjonsdekninga mot sesonginfluensa hos helsepersonell. Delmål er å identifisere barrierer mot økt vaksinasjonsdekning og å gi helsepersonell god informasjon om influensa og influensavaksinasjon, slik at de foreta en faglig vurdering om de vil la seg vaksinere eller ikke.

Evaluerings

Kompetansesenteret er fornøyd med utøvelse av nettverksrollen i regionen. Kompetansesenteret organiserer mye av ekstern undervisningsvirksomhet og eksterne kurs for mange ulike faggrupper både regionalt og nasjonalt. Kompetansesenteret bidrar til flere forskningsprosjekter. Vår konklusjon er at leveransene har vært gode i 2012. 1 årsverk er finansiert av Helse Bergen, 1,2 årsverk er allokeret til mikrobiologiske spesialundersøkelser

Hygienesykepleier Jorunn Kleiva har fullført diplomutdanning i smittevern (60 ECTS) ved Nordiska högskolan för folkhälsovetenskap (NHV) i Göteborg.

Hygienesykepleier Jannecke Veim er student ved HiB, videreutdanning i sykepleie med fordypning i infeksjon og smittevern (60 st.p).

Nøkkeltall 2012

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 26 timer
 Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 65 timer
 Flere regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 13 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 1,00
- 2 vitenskapelige artikler
- 12 forskningspublikasjoner i 2012
- 1 kvalitetsverktøy

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningsprosjektrapport.aspx?reportId=1067>.

Regionalt kompetansesenter RK-HB6:

Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning

Ansvarlig: **Ernst Omenaas** (eome@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Kompetansesenteret for klinisk forskning (KKF) har en sentral rolle i videreutviklingen av rammebetingelsene for den kliniske forskningen i Helse Vest. I fokus står målsetningen om at forskningen skal styrkes både i kvantitet og kvalitet ved å bidra med profesjonell forskningsstøtte og oppdaterte IKT-løsninger. KKF har viktige stimulerings- og veiledningsfunksjoner i helseforetakene, bidrar til kvalitetssikring av forskningen ved de kliniske avdelingene, og er et bindeledd mot de høgskole- og universitetsbaserte forskningsmiljøene. Senteret har også et initierende og koordinerende ansvar for nettverksfunksjonene i det regionale helseforetaket, og bidrar aktivt inn i en rekke nasjonale fora og arbeidsgrupper for å påvirke utvikling av overordnende systemer og føringer for forskningsvirksomheten.

www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/kkf/Sider/enhet.aspx

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Senterets hovedoppgave er å legge til rette for forskning og bidra til at den kan gjennomføres på en god måte i hele helseregionen. Dette omfatter medisinsk og helsefaglig forskning – gjerne med en tverrfaglig profil. Tilknyttet helsepersonell har kunnet benytte våre fasiliteter i forbindelse med oppstart, gjennomføring eller avslutning av pasientnære forskningsprosjekter. I tillegg tilbys veiledning på individuelt nivå innen alle områder av forskningsprosessen. Senterets statistikere har hatt jevnlig reiser til Helse Stavanger, Fonna og Førde med forskningsveiledning til forskere og forskningsgrupper utenfor Helse Bergen. Senteret har også evaluert statistisk programvare og i samarbeid med helse Vest IKT lagt til rette for at programpakkene SPSS, Stata og R er lett tilgjengelig for forskerne i Helse Vest.

Senteret har gjennom de siste årene evnet å bygge sterkere samarbeidsrelasjoner og nettverk. På det forskningsadministrative planet videreutvikler og forvalter senteret nasjonale IKT-systemer innen håndtering av forskningsmidler, inkludert system for søknader, vurdering og rapportering.

Kompetansesenteret var sentral ved arrangering av "33rd Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics" som samlet opp mot 600 deltakere fra 40 land i Griegshallen i Bergen i 4 dager i august samt en dag med prekonferansekurs. Den vitenskapelige komiteen ble ledet av prof. Odd Aalen og den lokale organisasjonskomiteen av Geir Egil Eide med utstrakt hjelp fra lokale biostatistikere spesielt fra Helse Vest. Programmet spendte vidt fra statistiske metoder i epidemiologi, utforming og analyse av kliniske forsøk til mikromatriser m.v. Detaljer om programmet finnes på nettsidene iscb2012.info.

I 2012 benyttet alle helseforetak forskningsdokumentasjonssystemet Cristin, Current Research Information in Norway. Det første rapporteringsåret gikk greit, men videreutviklingen av systemet og opplæringsrutiner for rapportering i helseforetakene må styrkes.

I tillegg til å rapportere styringsinformasjon til Helse Vest og Helse- og omsorgsdepartementet på indikatorer innen forskningsproduksjon, ressursbruk og innovasjon, dokumenteres også faglig forskningsvirksomhet i hele helseregionen via senterets systemer. Sistnevnte omfatter forskningsmidler som er tildelt av Samarbeidsorganet mellom Helse Vest og universitetene på Vestlandet. Faglige rapporter fra regionalt finansierte forskningsprosjekter er tilgjengelige gjennom det nasjonale forskningsregisteret (<http://forskningssprosjekter.ihelse.net/>).

Personvernombudet i Helse Bergen er tilknyttet kompetansesenteret og bidrar aktivt for at myndighetskrav til forskningsprosjekter og kvalitetsregistre blir ivaretatt på en god måte. Revisjon av internkontrollsystemet for medisinsk og helsefaglig forskning, som er felles for Helse Bergen og Universitetet i Bergen, ble ferdigstilt i 2012. Senteret har som ledd i sin oppgave med regional kompetansespredning ytt bistand til de øvrige helseforetakene i Helse Vest og har hatt dialogmøter

med de andre personvernombudene i og utenfor regionen for å samordne ombudenes rolle og for å trekke veksler på erfaringer i konkrete saker, herunder tilsyn fra Datatilsynet. Gjennom samordnende rutiner kan forskning lettere gjennomføres på tvers av helseforetak.

Senteret har deltatt i arbeidet med å etablere det nasjonale nettverket knyttet til European Clinical Research Infrastructure Network (NORCin). Det er sterk regional deltakelse ved at både Haukeland universitetssykehus og Stavanger universitetssykehus er aktive deltakere i nettverket. Tre av arbeidspakkene blir ledet fra regionen. Senteret har også bidratt med tilrettelegging og støtte for en bedre infrastruktur rundt biobankene i vest gjennom deltakelse i det Forskningsrådsfinansierte prosjektet Biobank Norge. Gjennom dette nasjonale prosjektet skal det anskaffes et informasjons- og sporingssystem for biobankene i vest. Som oppfølging er det etablert et regionalt utredningsprosjekt som har fokus på å få oversikt over eksisterende biobanker i regionen, det fremtidige behovet for lagring og organisering av biobanktjenestene.

Arbeidet med å tilrettelegge for god utvikling, drift og nytteverdi av kvalitetsregistre som er forankret i Helse Vest er videreført i 2012. Det er 13 nasjonale kvalitetsregistre som er forankret i Helse Vest pr i dag, og i tillegg er det om lag 100 lokale og regionale registre i regionen. Senteret tilbyr bistand til fagmiljøene ved oppstart av nye registre, og tilrettelegger for god drift av eksisterende registre med hensyn til analytiske problemstillinger, konsesjonsproblematikk og regionalt og nasjonalt registerfaglig samarbeid. Senteret arbeider for å oppnå høyere utnyttelse av opplysningene i eksisterende registre slik at man i den kliniske hverdag kan forbedre pasientbehandling og pasientsikkerhet. Senteret arbeider for en samkjøring mellom registerdata og kvalitetsindikatorer, og for større bruk av registerdata i foretakene. I tillegg fortsetter senteret sin innsats i det nasjonale samarbeidet som har etablert en felles teknologiplattform for nasjonale registre.

På grunn av permisjoner (foreldrepermisjon / forskningspermisjon) har det vært redusert antall stillinger i perioder og derfor har disse midlene også vært brukt til oppussing / innredning av de nye lokalene i Armauer Hansens hus.

Evaluerings

Kompetansesenteret har satt seg ambisiøse mål. I stor grad har senteret lyktes med å nå mange av disse målene. Det arbeides aktivt for å styrke regionaliseringen av kompetanse og byggingen av mer slagkraftige og levedyktige nettverk som kan bidra til økt forskning. Senteret har god faglig kompetanse på klinisk forskning og tilhørende støttefunksjoner. Senteret flyttet i desember 2012 tilbake til nyoppussede og velegnede lokaler i Armauer Hansens hus. Senteret har god faglig kompetanse på klinisk forskning og tilhørende støttefunksjoner, men har i 2012 hatt en rekke permisjoner som har vært krevende. Senteret har 7 årsverk og flere ansatte har professorkompetanse/førsteamanuensis kompetanse, innen medisin og statistikk. Senterets forskningsrådgivere og IS-rådgivere har alle doktorgrad, hovedfag eller mastergrad. Senteret har også medarbeidere som arbeider for å styrke områder som innovasjon og kvalitetsregistre innen regionen gjennom tilrettelegging og informasjonsarbeid. Det er behov for styrking av kompetanse innen ekstern forskningsfinansiering, inkludert EU samt arbeidet rundt biobanker.

Nøkkeltall 2012

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 7 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 11 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 7,00
- 46 vitenskapelige artikler
- 9 forskningspublikasjoner i 2012
- 10 doktorgrader er avlagt i 2012
- 11 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningsprosjektrapport.aspx?reportId=1068>.

Regionalt kompetansesenter RK-HS7:

Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter (RAKOS)

Ansvarlig: **Olav Eielsen** (eiol@sus.no), Helse Stavanger HF

Kompetansesenteret skal medvirke til større samordning og faglig samarbeid innen fagområdene ambulanse- og medisinsk nødmeldetjeneste i regionen. Dessuten skal det sikre at kompetansen blir bygget opp, ivaretatt og formidlet innen sitt geografiske område. Senteret skal arbeide i nært samarbeid med det tilsvarende kompetansesenteret på nasjonalt nivå. Kompetansesenteret skal sikre ivaretagelse, oppbygging og formidling av kompetanse og har et særlig ansvar for å drive forskning, å videreutvikle fagfeltet, å drive rettledning og undervisning. RAKOS skal gjennom kompetanseutvikling og forskning bidra til større samordning, faglig utvikling, samarbeid og samhandling, effektiv bruk av telemedisin og arbeidssparende teknologi, og rett behandling på rett sted til rett tid.

www.rakos-helsevest.no/

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

RAKOS har som hovedmål å sørge for og inspirere til et levende kompetansenettverk innenfor ambulanse, luftambulanse, medisinsk nødmeldetjeneste og beredskap for alle de 4 foretakene i Helse Vest. I denne sammenheng legges det bl.a. vekt på prosjekter som styrker samhandlingen med kommunehelsetjenesten og bidrar til en bedre og mer samordnet akuttmedisinsk behandlingsskjede og -nettverk som dannes av de akuttmedisinske tjenester i kommunehelsetjenesten og spesialisthelsetjenestens prehospitaltjenester inklusiv sykehusenes akuttmottak. Senteret skal medvirke til samordning, faglig samarbeid og utvikling og forskning innen disse fagområdene. Hvert foretak skal imidlertid drive sine prehospitaltjenester som en integrert del i foretakets øvrige virksomhet. Nettverksforum. Forumet består av ledere og faglig rådgivere for ambulanse-/nødmeldetjenesten og luftambulansetjenesten innen hvert helseforetak. Det er avholdt 3 møter a 2 dager i nettverket i 2012. Noen eksempler fra fagutviklingsarbeid er:

- o Felles ambulansejournal Helse Vest.
- o Kompetansekrav til ambulansepersonell og krav til felles dokumentasjon.
- o Arbeid med Kompetanseportalen i Helse Vest for prehospitaltjenester.
- o Nytt nødnett.
- o Samhandling med kommunehelsetjenesten – prehospitaltjenester i samhandlingsreformens lys.
- o Videreutvikle og forbedring av AMK-funksjoner.

Representasjon der ansatte deltar: Referansegruppe: NAKOS og KOKOM Styringsgruppe: Norsk senter for Sjøfartsmedisin, Med. lederforum, Statens Luftambulanse. Helsedirektoratets nyoppnevnte rådgivningsgruppe for medisinsk nødmeldetjeneste. Programkomiteer: Ambulanseforum, NSH prehospital konferanse, AMK/LV konferansen Solastrand.

BRIDGE-prosjektet. Målet med det 4-årige prosjektet er å utvikle teknologi for å forbedre kommunikasjonen og samhandlingen slik at innsatsledere og nødetater, som politi, brann, helse, skal få bedre mulighet til å redde liv og begrense skadeomfang ved hjelp av tilpassede verktøy. Prosjektet vil spesielt se på hvordan samarbeidet mellom ulike etater og organisasjoner kan effektiviseres – både nasjonalt og på tvers av landegrenser, særlig ved store akutt hendelser. RAKOS sin oppgave i BRIDGE-prosjektet er å legge til rette sluttbrukerfunksjonen, dvs. de som er ute på skadestedet og på nødsentralene, ved å sikre at relevante fagmiljøers kompetanse blir trukket inn i prosjektet, og da spesielt for helsetjenesten. RAKOS har lederfunksjonen i sluttbrukernes rådgivningsutvalg – End User Advisory Board (EUAB).

Det har vært avholdt et møte i EUAB. Møtet ble avholdt i forbindelse med en demonstrasjon av teknologi som utvikles i BRIDGE. Demonstrasjonen ble gjennomført som en del av EU sin evaluering av prosjektet. Et arbeidsmøte ble avholdt på Sola med deltagere fra Helse Vest (AMK, ambulanse og IT) for å kartlegge behov og vurdere teknologi/prospektene i prosjektet. Det er knyttet kontakt til Universitet i Stavanger ved professor Ove Njå. Han har bidratt med verdifulle innspill og assistert

prosjektlederen under hans sykdomsperiode høsten 2012. Prosjektet skal være ferdig til april 2014 og holder fremdriften. RAKOS sin prosjektleder er Eivind L. Rake.

FORSKNING. Ut ifra den årlige bevilgningen støtter RAKOS Forskning forskningsprosjekter relatert til prehospital akuttmedisin. I tildelingen av midler har utover vitenskapelig kvalitet følgende forhold ved søknadene vært vektlagt

- a) regional forankring og samarbeid
- b) stor overføringsverdi til klinisk praksis

Det vanlige RAKOS søknadsskjema har vært brukt. Tildelingen av forskningsmidler skjer en gang i året etter søknadsfrist 1.april. Eventuelle ekstra midler har vært tildelt etter egen søknad etter 1.oktober. Også i 2012 har Forskningsutvalget bestemt å bruke mesteparten av tildelte midler til å finansiere 50% kombistillinger (forskning og klinisk arbeid) tilknyttet de prehospitaltjenester i Bergen og Stavanger. Bakgrunnen er behovet for å bygge opp den akademiske kompetansen hos leger som direkte deltar i de prehospitaltjenester i Helse Vest. Dette vil i neste omgang komme RAKOS til gode. PhD kandidatene Bjørshol og Busch disputerte i 2012, PhD kandidat Heradstveit planlegger disputas i 2013 og Lindner i 2014. Deler av arbeidene har også vært presentert som abstrakt på internasjonale kongresser.

FOREDRAG: RAKOS ansatte har hatt foredrag på en rekke møter, kongresser.

Evaluering

Vi ønsker å videreutvikle kompetansesenteret, og har styrket bemanningen. Samarbeid med Helse Vest er godt. De ansatte har også tilsettingsforhold i AMK, ambulanse, luftambulanse, nødnett. Denne representasjonen er faglig verdifull.

Bemanning:

Flere og omfattende oppgaver innen prehospitaltjenester må samordnes og styrkes i forhold til utfordringene helsetjenesten står fremfor. Dette krever større stillingsbrøker. RAKOS har stor aktivitet knyttet til EU-prosjektet BRIDGE. Vi håper nå, med mulighet for ekstra ressurstilførsel, å få dette til i 2013.

Forskningsenheten har stipendiater som frem til og med 2012 har fått støtte i form av 50 % frikjøp fra klinisk stilling og/eller støtte til datainnsamling er: •Overlege Bård E. Heradstveit, HUS •Overlege Thomas Lindner, SUS •Overlege Conrad Arnfinn Bjørshol, SUS • Overlege Michael Busch, SUS. Dr. Øyvind Østerås, HUS. Videre avgitt lønnsmidler til to forskningsmedarbeidere (Ingvild Tjemsland og Wenche Mathisen, SUS) for å sikre implementering av det nasjonale hjertestansregisteret regionalt i Helse Vest.

Organisatorisk består RAKOS av en Nettverk- og utviklingsenhet og en forskningsenhet. RAKOS Nettverk/kompetanse/prosjekter/undervisning

1,35 årsverk med tillegg av 0,8 % årsverk knyttet til BRIDGE-prosjektet.

Leder Olav Eielsen 20 %,

Administrasjonsleder Terje Olav Øen 25 %, Forskningsleder Eldar Søreide (20 %)

Fagkoordinatorer:

- AMK Brit V Nordbø 20 %
- Ambulanse Ørjan Jensen 20 (50) %
- Luftambulanse Svein Arne Hapnes 20 %
- ITK/MNT rådgiver Elfinn Færevåg 20 % (sluttet)

Prosjektleder BRIDGE Eivind L. Rake 40 % Prosjektmedarbeider BRIDGE Aage Vølstad 20 %, Ove Njå (deltid).

Forskningsenhet med forskningsutvalg:

- Professor Eldar Søreide, Stavanger Universitetssjukehus (SUS) (leder)
- Overlege dr. med Jon-Kenneth Heltne, Haukeland Universitetssykehus (HUS)
- Forskningsjef dr. med Hans Morten Lossius, Norsk Luftambulanse og SUS

Nøkkeltall 2012

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 40 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 2,35
- 3 vitenskapelige artikler
- 1 forskningspublikasjon i 2012
- 2 doktorgrader er avlagt i 2012
- 12 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1069>.

Regionalt kompetansesenter RK-HB8:

Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering

Ansvarlig: **Edith V. Lunde** (evlu@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering (RKHR) ble etablert i 2007 som ledd i en langvarig strategisk satsing på habilitering og rehabiliteringsfeltene. Målsettingen for senteret er å styrke kunnskapsgrunnlaget, etablere samhandlingsarenaer og knytte fagmiljø sammen på tvers av helseforetaksgrenser og med samarbeidspartnere utenfor spesialisthelsetjenesten.

RKHR er tildelt fem hovedoppgaver: Forskning og fagutvikling, undervisning, nettverksbygging, funksjon som Regional koordinerende enhet og Regional vurderingseining for rehabilitering (Vurderingseininga). Virksomhet ved Vurderingseininga startet opp fra august 2010, og skal sikre at henvisninger til rehabilitering i private rehabiliteringsinstitusjoner, fra fastleger og avtalespesialister, blir vurdert i tråd med Prioriteringsforskriften. Vurderingseininga skal også bidra til bedre samordning og oversikt over rehabiliteringstjenester, og til at færre pasienter må reise ut av regionen for spesialisert rehabilitering.

www.helse-bergen.no/kompetansesenter-habrehab

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Hovedoppgaven forskning og fagutvikling: Forskning i habilitering; Kompetansesenteret fulgte studien "Samhandling mellom kommune og helseforetak i løysing av komplekse oppgaver" som er et doktorgradsprosjekt ved stipendiat Rolf Horne i Helse Førde HF/Universitetet i Bergen. Prosjektet undersøker samhandling innen habilitering av barn i Helseregion Vest og er knyttet til Regionalt forskningsnettverk i habilitering i regi av senteret.

I 2012 ledet kompetansesenteret Nasjonalt forskningsnettverk innen habilitering, som er en fortsettelse av Nasjonalt forskningsnettverk innen barnehabilitering (etablert 2010). Senteret bidro til utvikling av bakgrunnsdok./mandat for Nasjonalt forskningsnettverk innen habilitering, arrangerte nasjonal forskningskonferanse for 50 nettverksdeltakere og opprettet egen internettside for nettverket.

Forskning i rehabilitering; Samarbeid med Universitetet i Bergen om rekruttering og tilsetting i kombinertstilling ble videreført. Planlagte aktiviteter for å komme i gang med forskning på feltet ble likevel ikke realisert, da kandidat tok imot annet tilbud. Prosess for rekruttering av stipendiat for forskning på kjerneaktiviteter i rehabilitering startet opp i desember.

Fagutvikling: Kompetansesenteret bidro til fagutvikling i habilitering og rehabilitering gjennom differensierte tiltak innenfor alle hovedoppgavene.

Hovedoppgaven undervisning: Kompetansesenteret bidro med noe undervisning ved grunn- og videreutdanninger på høyskoler i regionen. Senteret bidro også med ulike faglige innlegg på arrangementer hos samarbeidspartnere i spesialisthelsetjenesten, i kommuner og andre (jfr. oversikt over undervisnings- og informasjonsvirksomhet).

Hovedoppgaven nettverksbygging: Kompetansesenteret etablerte to nye tverrfaglige nettverk; "Regionalt nettverk innan rehabilitering av personar med lungesjukdom" og "Fagnettverk om psykiske lidelser og utfordrende atferd hos personer med utviklingshemning" i Helse Stavanger. Målsetting for det regionale nettverket er å bidra til fagutvikling og kvalitetsforbedring innen lungerehabilitering. Oppstartmøte i Bergen samlet 170 personer fra spesialist- og kommunehelsetjenesten i regionen. Målsetting med det lokale nettverket er å bidra til gjensidig kompetanseeutveksling mellom Helse Stavanger og kommunene i foretaksområdet, på habiliteringsfeltet. Oppstartmøte her samlet 200

personer. Det ble etablert tverrfaglig og tverrsektoriell arbeidsgruppe/programkomite for begge nettverkene. Helsedirektoratet gav tilskudd til arrangementene.

Hovedoppgaven regional koordinerende enhet (RKE): Funksjonen var nettverksorganisert med bindeledd til koordinerende enhet (KE) i hvert av de fire helseforetakene i regionen. Forskriftsendringer knyttet til Samhandlingsreformen og som skal bidra til å sikre helhetlige tilbud til pasienter/ brukere med (re)habiliteringsbehov krevde mye arbeid. Endringene gav KE overordnet ansvar for arbeid med individuell plan og koordinator, og det ble gjennomført betydelig informasjon-, undervisning og veiledningsvirksomhet i sykehus og kommuner om disse. RKE var også bidragsyter i nasjonal plan- og tilrettelegging for forskriftsendringene og førte an i det regionale implementeringsarbeidet. Kompetansesenteret vedlikeholdt kontaktnettverket mellom koordinerende enheter (KE) i sykehus og kommunene i Helseregion Vest, og arrangerte Møteplass for KE i de fire foretaksområdene. Hovedtema ved arrangementene var lov- og forskriftsendringer knyttet til Samhandlingsreformen. KE/RKE bidro i utarbeiding av samarbeidsavtaler (Tjenesteavtale 2) ved helseforetakene.

Hovedoppgaven Regional vurderingseining for rehabilitering (Vurderingseininga): Vurderingseininga behandlet og vurderte henvisninger til rehabilitering i private rehabiliteringsinstitusjoner, fra fastleger og avtalespesialister i Helseregion Vest (se nedenfor under Klinisk aktivitet). Årsrapport for aktivitet og pasientflyt 2011 ble utarbeidet og levert til Helse Vest RHF innen fristen 15.2.2012. Rapporten er publisert på senterets nettside. I løpet av året ble det arbeidet med utvikling og forbedring av interne retningslinjer og prosedyrer i behandling av henvisninger. Som ledd i utvikling av helhetlige pasientforløp, ble det tatt initiativ til at tema som angår samarbeid mellom spes.helsetjenesten og kommunene ble drøftet under faste møter med rehab.institusjonene. For samme formål deltok kompetansesenteret i videreutvikling av tjenestetilbudet "reopphold" ved institusjonene.

Evaluerings

I 2012 passerte senteret fem års drift. Strategi- og tiltaksplan 2008 - 2012 er i hovedsak innfridd, med unntak av tiltak knyttet til forskning innen rehabilitering. Dette til tross for målrettet innsats for utvikling av regional plan for forskning på feltet. Tiltak for å komme videre i denne satsingen er planlagt, og inngår i strategiplan for perioden 2013 - 2016.

Gjennom nettverksorganisering og drift av regional koordinerende enhet er det bygget opp kontaktnettverk og møteplasser mellom koordinerende enheter i sykehusene og kommunene i helseregionen. Senteret er også i gang med etablering av tverrfaglige nettverk for kompetanseutveksling mellom sykehus og kommuner, begge viktige tiltak for implementering av Samhandlingsreformen.

Etablering og drift av regionale tverrfaglige nettverk er igangsatt som ledd i fagutvikling og kvalitetsforbedring på feltene, og ulike tiltak som kan bidra til utvikling av helhetlige pasientforløp er ivarettatt eller planlagt.

Senteret bør videreføres. Senteret hadde 11 medarb. i til sammen 7,6 årsv. Tre av disse (tils. 1,2 årsv.) var knyttet til senteret gjennom bindeleddstillinger til Helse Stavanger, Helse Fonna og Helse Førde. I tillegg ble det kjøpt legetjenester tilsv.1 årsverk for vurdering av pasienthenv.

Medarb. har grunnutdanning som ergoterapeut, lege, syke- og vernepleier. Flere med mastergrad/hovedfag innen helsefag. Lege med doktorgrad. De fleste har videreutdanning innen helsefag som rehabilitering/ kvalitetsforbedring/praktisk pedagogikk/ helseledelse/psykologi mv

Kompetanseoppbygging ivaretas gjennom målrettet rekruttering, bedriftsinterne tiltak og individuelle eksterne tiltak i henhold til senterets strategiske plan.

Senteret trenger å rekruttere personell til gjennomføring av tiltak innen forskning i rehabilitering. Prosess for rekruttering til kombinertstilling med Universitetet i Bergen ble gj.ført uten at tiltredelse lot seg realisere. Senteret har igangsatt prosess for rekruttering av stipendiat innen rehabilitering.

Nøkkeltall 2012

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
- Helse Vest RHF: 0

I 2012 mottok Regional vurderingseining for rehabilitering 3095 nye henvisninger til behandling og vurdering for rehabilitering i privat rehabiliteringsinstitusjon som har avtale med regionalt helseforetak. Det drives ingen klinisk aktivitet ved Vurderingseininga, og henvisninger blir vurdert på bakgrunn av skriftlige opplysninger som gis i denne.

Separat årsrapport for aktivitet og pasientflyt 2012 vil bli utarbeidet og levert til Helse Vest RHF innen fristen 15.2.2013. Rapporten vil bli tilgjengelig på nettside:

www.helse-bergen.no/kompetansesenter-habrehab

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 16 timer

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 8 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 7,60
- 1 forskningsprosjekter
- 4 kvalitetsverktøy
- 69 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1070>.

Regionalt kompetansesenter RK-HS9:

Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR)

Ansvarlig: **Espen Andreas Enoksen** (eaen@sus.no), Helse Stavanger HF

KORFOR driver forskning og fagutvikling, nettverksbygging og undervisning på fagfeltet rus. KORFOR fungerer som en nettverksorganisasjon som både initierer og deltar i prosjekter lokalt, nasjonalt og internasjonalt.

Oppdraget er å fremme forskning og kunnskapsformidling og bidra til fag- og tjenesteutvikling innen rusfeltet relatert til rusrelaterte helseskader, sosiale problemer og avhengighet av rusmidler.

<http://www.sus.no/omoss/avdelinger/regionalt-kompetansesenter-for-rusmiddelforskning/Sider/enhet.aspx>

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Virksomheten til KORFOR finansieres gjennom grunnbevilgning og spesielle prosjektmidler fra Helse Vest, Strategisk satsing på rusmiddelforskning i Helse Vest 2009 - 2013), egenfinansiering fra Helse Stavanger og prosjektmidler fra Helsedirektoratet og SERAF, UiO. I tråd med tanken om at KORFOR skal være en regional nettverksorganisasjon benyttes over halvparten av vårt samlede budsjett til forskningsaktiviteter i de andre helseforetakene i regionen og hos private ideelle institusjoner innenfor rusfeltet med avtale med Helse Vest.

Utvikling av et kvalitetsregister for rusbehandling er en av KORFOR sine viktige oppgaver. Kvalitetsregisteret for rusbehandling skal bidra til å bedre behandlingsinnsatsen ved å gi innsikt i hvordan ulike dimensjoner i et behandlings- og misbruksforløp står i forhold til brukers egen aktivitet og hvordan dette påvirker mestring. Målsettingen er å utvikle et regionalt register som i neste runde kan vurderes for nasjonal implementering.

KORFOR (senterorganisasjonen) er i ferd med å bygge opp en stor prosjektportefølje innenfor to hovedtema:

1. Prospektive forløpsstudier med rekruttering av en stor og variert pasientpopulasjon ("Stavangerprosjektet om avhengighet"). I desember 2012 var 99 deltagere inkludert i prosjektet og målet er å nå 250 inkluderte i løpet av 2013. Det første delprosjektet om nevrokognitiv fungering er allerede etablert og flere nye delprosjekt starter våren 2013. For å drive denne typen forskning bygger vi opp en infrastruktur i forhold til personell som holder tett kontakt med et stort antall pasienter over lang tid, og et system for kontinuerlig datafangst og datalagring.
2. Identifikasjon og intervensjon overfor skjulte rusmiddelmisbrukere. Innefor dette temaet er det etablert prosjekt om identifiserings-/ intervensjonsstrategier i allmennpraksis, i somatiske sykehus og i kommunale helse- og velferdstjenester. Det er også etablert et nordisk komparativt prosjekt om organisatoriske rammevilkår for utvikling av denne typen tjenester.

Innenfor KORFORs nettverksorganisasjon er det etablert forskningssamarbeid med virksomheter/forskere i hele regionen. Dette samarbeidet bygger på en gjensidig forståelse av hvordan ulike miljø, gjennom å ta ansvar for ulike forskningstema, bidrar til å dekke et bredt spekter av forskningsbehov. På flere felt er det også etablert og i ferd med å etableres samarbeid med nasjonale og internasjonale forskningsmiljø.

KORFOR har deltatt i grunnlagsarbeidet for utarbeiding av Stortingsmelding om den nasjonale ruspolitikken som kom i juni 2012. Vi har levert en oppdatert rusreform evaluering, en kunnskapsoppsummering og beskrivelser av typiske endringsløp på rusfeltet. KORFOR deltar også i arbeidsgruppen som Helsedirektoratet har nedsatt som skal utarbeide «Nasjonal retningslinje

behandling og rehabilitering av rusmiddelmissbrukere» og "Veileder for lokalt rusarbeid og psykisk helsearbeid".

KORFOR har også bidratt i utvikling og implementering av BrukerPlan. BrukerPlan er et verktøy for kommuner som ønsker å kartlegge omfanget og karakteren av rusmiddelmissbruk i kommunen. At kommunene benytter seg av BrukerPlan er også nyttig for spesialisthelsetjenesten i kvalitetssikringsarbeid og for å dimensjonere tjenestene riktig. Våren 2012 presenterte KORFOR resultater fra en landsrepresentativ kartleggingsundersøkelse i forbindelse med Stortingsmeldingen om ruspolitikken i Norge.

KORFOR arrangerer og bidrar på konferanser og seminarer, er aktive i forhold til lokale og nasjonale media og har en omfattende undervisningsvirksomhet. Vi var stolte av å være en del av vertskapet når The Kjetil Bruun Society (KBS) avholdt årets konferanse i Stavanger i perioden 4. til 8. juni. KBS er et internasjonalt fora av forskere som jobber med sosiale aspekter ved alkoholbruk og avhengighet til rusmidler.

Evaluering

Vurdering ut fra senterets tredelte mandat:

1. Forskning: Et aktivt samarbeid med relevante kliniske miljø og forskningsmiljø i regionen og finansiering via grunnbevilgning og spesielle satsinger har gjort det mulig å få i gang et stort antall forskningsprosjekt, inkl. 8 phd. og 1 post.doc prosjekt. Utfordringen er å sikre den nødvendige faglige kvalitet og støtte for disse prosjektene. Det tilbys kvalitetssikring/støtte direkte fra senteret og fra relevante forskningsmiljø og de universiteter som prosjektene knyttes opp til. Det vil bli satset enda mer på forskning i samarbeid med kommunene.

2. Formidling: Gjennom forpliktende avtaler er etablert et godt system for å kunne tilby forelesere til både faste undervisningstilbud og tilfeldige kurs og konferanser. Det arbeides kontinuerlig med å bedre formidlingen via egen nettside.

3. Fag- og tjenesteutvikling. Fagpersoner tilknyttet senteret er meget aktive i fag- og tjenesteutvikling på alle nivå.

Senteret har en bemanning hvor tverrfaglighet er vektlagt (psykologer, sykepleiere, sosialantropolog, leger, sosionom, statsviter og informasjonsfaglig/merkantile ressurser). I senteret er det god forskningskompetanse (fire ansatte med professorkompetanse og en med førsteamanuensis-kompetanse) og god kompetanse i forhold til senterets øvrige oppgaver knyttet til kunnskapsformidling og bidrag til fag- og tjenesteutvikling.

Nøkkeltall 2012

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 11 timer

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 41 timer

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 10 timer

Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 10 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 7,00
- 4 vitenskapelige artikler
- 8 forskningspublikasjoner i 2012
- 17 forskningsprosjekter
- 95 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1071>.

Regionalt kompetansesenter RK-HS10:

Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM)

Ansvarlig: **Ingelin Testad** (Ingelin.testad@sus.no), Helse Stavanger HF

Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (Sesam) ble opprettet for å styrke regional samhandling, forskning og fagutvikling, nettverksbygging og undervisning innen fagfeltet eldremedisin. Eldremedisin omfatter fysiske, psykiske og sosiale forhold som kan oppstå i forbindelse med akutt sykdom, ved behandling av kroniske lidelser, rehabilitering og ved livets slutt.

<http://www.sus.no/omoss/avdelinger/regionalt-kompetansesenter-eldremedisin-og-samhandling/Sider/enhet.aspx>

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling, SESAM har fått følgende oppdrag og mandat:

- Arbeidet må gis en reell regional forankring
- Det må vektlegges et noe bredere forskningsfokus. I tillegg gis senteret et særskilt ansvar for å styrke kompetanse innen eldremedisin og samhandling i Helse Førde
- En forskningsbasert evaluering av Helsetorgmodellen i Helse Fonna er en ønsket oppgave for SESAM.
- Helse Bergen har et bredt fagfelt og et sterkt fagmiljø, især knyttet til geriatri. Det er derfor en viktig føring for det nye senteret å integrere og bruke denne slik at den kommer hele regionen til gode.

Visjon

Samhandling for eldres helse og livskvalitet.

Overordnet mål

I henhold til oppdrag og mandat er et overordnet mål for SESAM å utvikle gode kommunikasjonsmodeller, å samordne de kunnskaper og den ekspertise som alt foreligger i de ulike helseforetakene, og å utvikle og spre ny kunnskap, slik at denne i størst mulig grad kommer den enkelte eldre i vår helseregion til gode.

SESAM er organisert og lokalisert i psykiatrisk divisjon, seksjon for alderspsykiatri, Helse Stavanger HF. Senterleder er Ingelin Testad. Virksomhetens to enheter er delt i tre hovedområder:

1. Kurs og kompetanse, v/ koordinator Kristin Aas Nordin
2. Fagnettverk, v/ koordinator Allan Øvereng
3. Forskning v/forskningsleder Dag Årslund og koordinator Kristin Lexow

Vår hovedsatsing i denne perioden har vært å gi arbeidet "en reell regional forankring" gjennom et utstrakt regionalt arbeid, etablering av regionalt nettverk, ansettelse av ressurspersoner og forskere i regionen. Det er etablert avtaler i alle helseforetakene for Regionalt nettverk for eldremedisin og samhandling. Dette har som formål å støtte opp om informasjonsutveksling og samordning av fagutvikling, forskning og formidling innen feltet eldremedisin og samhandling i helseregionen.

SESAM har i denne forbindelse ansatt ressurspersoner i 20 % stillinger som har som hovedfokus å utvikle faglige nettverk knyttet opp mot geriatrike og alderspsykiatriske tema. Som formidlere av kompetanse, og for regional utnyttelse av faglige ressurser, fungerer de også som SESAMs liaisonmedarbeidere i helseregionen, med et bredt fokus på samhandling mellom lokale aktører fra spesialisthelsetjeneste, kommunehelsetjeneste, helsemyndigheter og utdannings- og forskningsinstitusjoner. Det er viktig at kontinuiteten i dette langsiktige arbeidet ivaretas, og vi ønsker derfor å videreføre disse avtalene fra år til år. I Helse Førde HF er vi godt i gang med en prosess knyttet til eldremedisin og samhandling, og vi tror at de vil kunne være et foregangsområde for

utvikling av nye modeller innen eldremedisin og samhandling. I Helse Bergen HF er vi i gang med flere konkrete samarbeidsprosjekter og med å få en god oversikt over arbeidet med eldremedisin og samhandling i området. "Helsetorget" i Helse Fonna HF er et viktig arbeid som vi får være med på å evaluere og her er også etablert andre viktige samarbeidsprosjekt.

Samhandling for Eldres helse er vår visjon og som vi vil vektlegge i planarbeidet for 2013-2015. For å få til en aktiv fagutvikling og et bredere forskningsfokus knyttet til samhandling og eldremedisin er et godt og utstrakt samarbeid også utover vår region, avgjørende. I denne forbindelse har vårt samarbeid med særlig Nasjonalt kompetansesenter for aldring og helse i Oslo, vært viktig. Internasjonalt er særlig samarbeidet med sterke forskningsmiljø ved King's College og Karolinska Institutet Stockholm viktig.

Sentrale forskningstema i SESAM er:

- klinisk og translatorisk demensforskning
- legemiddelbruk hos eldre: Polyfarmasi og negative helseeffekter
- depresjon hos eldre
- implementering av ny kunnskap i praksis
- kvalitet og sikkerhet i samhandlingen i helsenivåene (pasientsikkerhet, velferdsteknologi)
- helseøkonomi
- et godt liv i hjem og sykehjem for personer med demens
- pårørendeforskning
- forebygging (kommer)
- forskning om kognisjon og hjerte-karsykdom

Som det fremgår av satsingsområdene har vi etablert et bredt forskningsfokus med flere nye tema ved SESAM og vi vil fortsatt arbeide videre med disse, formidling av ny kunnskap gjennom fagnettverk vil fortsatt være en viktig satsing og vi vil i den nærmeste tiden bygge opp en avdeling for kurs og kompetanse. Eldre som ressurs er et viktig fokus for SESAM og seniorsatsing blir en del av våre videre planer.

Det foreligger en mer omfattende, trykket versjon av SESAM sin årsrapport for 2012.

Evaluering

I oppstarts- og etableringsfasen av Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling 2011 – 2012, har høy faglig kompetanse, dyktige medarbeidere og en god "dugnadsånd" vært grunnleggende for å møte utfordringene. I henhold til handlingsplan for SESAM for samme tidsrom som ble laget ut fra oppdrag og mandat fra styret i Helse Vest RHF, så viser beskrivelse av aktiviteter at vi i stor grad har gjennomført, ikke bare de planlagte tiltakene, men flere til.

Gode samarbeidsrelasjoner i Helse Vest RHF og innad på SUS, især ved psykiatrisk divisjon, forskningens hus og seksjon for samhandling, har vært avgjørende for å få dette til. Det har vært et overordnet mål å få på plass strukturer som fremover kan gi en effektiv drift og samtidig være fleksibel nok til at vi kan fortsette med å drive nyskapende utviklingsarbeid og en fortsatt høy aktivitet. Og som det fremgår av beskrivelse av aktiviteten er vi godt i gang med et regionalt forankret utviklingsarbeid innen eldremedisin og samhandling.

SESAM har en bemanning hvor tverrfaglighet (psykologer, sykepleiere, leger, statsviter, ressurser innen pasientsikkerhet og teknologi, informasjonsfaglig/merkantile ressurser) og regional forankring (forskere og ressurspersoner er ansatt i alle helseforetak) er vektlagt. SESAM har betydelige veiledningsressurser på professor og postdocnivå, som bistår med veiledning både på master- og PhD nivå, ved utvikling av fagnettverk og etablering av fagutviklings- og forskningsprosjekter og kunnskapsformidling. Det er for tiden 17 PhD kandidater knyttet til SESAM (direkte eller indirekte), og fra alle helseforetak, hvorav 12 oppmeldt og registrert ved universitet og 5 under etablering/oppmelding. 3 masterstudenter fikk veiledning og bestod eksamen ved SESAM i 2012.

Nøkkeltall 2012

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 49 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 111 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 89 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 52 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 5,20
- 7 vitenskapelige artikler
- 21 forskningspublikasjoner i 2012
- 13 forskningsprosjekter
- 21 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1074>.

Andre sentre FS-HB1:

Senter for genterapi

Ansvarlig: **Per Eystein Lønning** (plon@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Genterapiprogrammet ble startet i 1999 ved hjelp av en bevilgning fra SHD. På denne tiden var det stor optimisme knyttet rundt mulighetene for snarlig implementering av genterapi i kreftbehandling. Internasjonalt har genterapi ikke slått til. Samtidig har midlene vi har fått bevilget medført en unik oppbygging av kompetanse innen transfeksjonsteknologi samt molekylærbiologi generelt, som nå anvendes i våre ulike prosjekter. Dette gir laboratoriene en sterk posisjon ved at en kan gjøre funksjonelle studier av gener og genkombinasjoner ved kreft. Introduksjon av "stamcelle-konseptet" har de siste årene åpnet helt nye perspektiver innen kreftforskningen, og vårt arbeid innenfor dette feltet har hatt stor nytte av den basiskunnskap som er ervervet gjennom Genterapi-programmet. Tilsvarende har programmet vært instrumentelt for oppsett av in vitro transfeksjonsmodeller med tanke på våre studier over mekanismene ved behandlingsresistens.

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Gruppen har gjennom 2013 arbeidet videre med reguleringsmekanismene for østrogennivåer i vev. Resultatene av denne forskningen er at vi nå kan gi en utfyllende forklaringsmodell på regulering av østrogennivåene i brystkreftsvulster; lokal syntese versus systemisk (blod) levering. Dette har stor betydning med tanke på utvikling av nye behandlingsformer, i det vår forskning har vist at det ikke er mulig å selektivt hemme østrogennivåene hverken i normalt brystvev eller i kreftvev. De siste årene har det kommet urovekkende kliniske data som tilsier at de såkalte aromatasehemmere, de mest brukte medikamentene ved antihormonell behandling av brystkreft, har dårligere effekt hos overvektige enn hos øvrige pasienter. Vi har gjennom 2012 studert de hormonelle forhold i brystkreftvev samt endringer under behandling hos overvektige / fete versus normale individer. Våre funn viser at det er en forskjell i hormonnivåene, men viser samtidig at årsaken ikke ligger på medikamentsvikt, men sannsynligvis på endringer i østrogenproduksjonen hos overvektige.

På kjemoresistenssiden har vi i 2012 fortsatt vårt arbeid med endringer i den såkalte «TP53-kaskaden» som årsak til resistens mot anthracyclin-medikamenter ved brystkreft. Anthracycliner er den viktigste gruppen av cellegiftstoffer i brystkreftbehandlingen, og en påvisning av resistensmekanismene her vil ha stor behandlingmessig konsekvens. Vi har tidligere vist at mutasjoner i det såkalte CHEK2-genet, som er lokalisert oppstrøms for TP53 og aktiverer TP53, kan gi samme effekt; kjemoresistens, som mutasjoner i TP53. Vi har nå kunnet vise at lavt ekspresjonsnivå av ATM som fungerer som en aktivator av så vel CHEK2 som TP53, og har samme effekt; dvs. resistente svulster vil i de fleste tilfeller ha en defekt i en av disse tre genene. Funnet har og betydning utover anthracyclin-resistens, i det dette er første gang noen har vist at endringer i ulike komponenter lokalisert innenfor samme «aktiveringskaskade» har samme effekt på behandling, et funn av stor konseptuell betydning. På bakgrunn av dette funn ble vi invitert til å skrive en review om våre funn i det prestisjetunge tidsskriftet *Oncogene* (artikkelen kommer på trykk tidlig i 2013).

Hva gjelder genforandringer som årsak til endret risiko for kreftutvikling, har vi gjennom 2012 fortsatt vårt arbeide med det såkalte MDM2 genet. Her påviste vi tidligere en ny genvariant (SNP 285) som endret risikoen for så vel bryst- som eggstokk-kreft. Vi har i 2012 publisert resultater som viser at den og reduserer risikoen for livmorkreft. Videre har vi arbeidet med epigenetiske forandringer i BRCA1 genet. Vi har tidligere rapportert på en større kongress at endringer her er assosiert med økt risiko for eggstokk-kreft. Vi har nå utvidet og kvalitetssikret dette materialet, som vil bli publisert i 2013. Videre får vi i Mohn Kreftforskningslaboratorium i første halvdel av 2013 installert en sklt MiSeq, og vi da starte opp med high throughput genanalyser. I tillegg til BRCA1 (samt BRCA2) er mutasjoner i en rekke komponenter i samme funksjonelle pathway; de såkalte Fanconi-genene, vist å være assosiert med økt risiko for eggstokk / brystkreft; i tillegg er disse genene involvert i DNA reparasjon gjennom såkalt homolog rekombinasjon, hvilket har stor betydning blant annet med tanke på effekt av platinumholdige cytostatika. Vi planlegger å nå nye prosjekter der vi vil se på såvel SNP's som epigenetiske

endringer i de såkalte Fanconi-genene men også andre gener involvert i DNA reparasjon så vel som vekstarrest / apoptose i relasjon til kreftrisiko.

Evaluerings

Virksomheten har gjennom 2012 forløpt meget tilfredsstillende. Tross at Forsker Stian Knappskog tilbrakte det meste av året i Storbritannia (opplæring i ny dyspekvenseringsteknologi) har vi klart å gjennomføre virksomheten normalt. Med installasjon av MiSeq, sammenholdt med at gruppen er medlem av Norsk genomikkonsortium med samarbeid med Radiumhospitalet, står vi nå meget godt rustet til å ta opp denne nye teknologien her i Norge, og vår gruppe vil være blant de ledende på dette feltet.

Per E Lønning, Professor I

Stian Knappskog, Seniorforsker, lønnet UIB med midler fra Bergen Medisinske Forskningsstiftelse.

Hans Petter Eikesdal, overlege 50 %, Seniorforsker 50 %, lønnet UIB med midler fra Bergen

Medisinske Forskningsstiftelse.

2 postdocs

3 stipendiater

6 teknikere / overingeniører

Med tanke på den omfattende virksomhet gruppen har (se vedlagt publikasjonsliste) er det helt nødvendig å opprettholde staben på dagens nivå; nedskjæringer vil ha meget alvorlige følger.

Nøkkeltall 2012

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 10 timer

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 50 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 14,00
- 19 vitenskapelige artikler
- 1 doktorgrad er avlagt i 2012
- 1 forskningsprosjekter
- 1 kvalitetsverktøy
- 1 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1072>.

Andre sentre FS-HB2:

Norsk senter for maritim medisin

Ansvarlig: **Alf Magne Horneland** (amho@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Norsk senter for maritim medisin (NSMM) har mandat frå St.prp. 1 2004-2005, og er det nasjonale senteret innan sjøfartsmedisin i Noreg. Maritim aktivitet er i sin natur global. Dette inneber at senteret sin aktivitet for ein stor del er nasjonalt og internasjonalt retta.

Senteret skal samla og formidla kunnskap om maritim medisin til styresmakter, reiarlag, skip, arbeidsgjevarar, arbeidstakarar og andre innan maritim sektor (skipsfart, offshore, fiskeri, losverksemd m.m.). Setja i gong og sjølv utføra forskning. Registrera førekomst av sjukdom og ulukker til sjøs. Gje undervisningsstøtte ved utdanning av sjøfolk. Vera kontaktpunkt for internasjonalt arbeid på feltet. Driva Radio Medico som ein del av senteret sin operative aktivitet. Radio Medico vart formelt overført til NSMM sitt ansvar frå 1.1.2011.

www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/norsk-senter-for-maritim-medisin/Sider/enhet.aspx

Beskrivelse av aktiviteten i 2012

Det er økning i aktiviteten i 2012. Kursaktiviteten er opprettholdt, og lett øket. Internasjonal deltakelse er sterkt økende gjennom International Maritime Health Association og i bilaterale forbindelser med Polen, Sverige, Danmark, Tyskland, Nederland, UK, Frankrike, Spania, Tyrkia, Filippinene, India og Thailand. Vi har bidratt til internasjonalt samarbeid gjennom etableringen av et internasjonalt kvalitetssikringsselskap (IMHA QUALITY - se www.imhaquality.net) der Alf Magne Horneland har vært prosjektleder. Han er også visepresident, fungerende sekretær og redaktør i IMHA. Radio Medico har hatt et meget vellykket samarbeid med Shell og Siem Offshore og operasjonalisert avansert telemedisin til Baffin Bay (Grønland). Spesialistråd ved videokonsultasjon er nå inkludert i Radio Medico-rådgivningen gjennom inngåelse av formelle avtaler og utplassering av avansert videokommunikasjonsutstyr til flere relevante spesialavdelinger ved Haukeland Universitetssjukehus. Vi har bidratt til et arbeid for å samordne helsekravene for sjøfolk i Norge, Tyskland, Nederland og UK, og arbeider nå for å få en felles utdanning av sjømannslegene i disse landene. Vi har etablert kontakt med NATO Maritime Medical Expert Panel, der vi har bidratt med foredrag. Vi har planlagt en internasjonal workshop om telemedisin som skal holdes februar 2013 i Malta, finansiert av ITF Seafarers Trust gjennom IMHA. Textbook of maritime medicine (TMM) er klar for sin 2. utgave (kommer januar 2013), en Handbook for medical examiners er under utgivelse, finansiert av ITF Seafarers Trust, og blir utgitt som en webside på samme vis som TMM. Alf Magne Horneland har ledet Fagnemnda i Sjøfartsdirektoratet og Fiskeri- og kystdepartementets ad hoc klagemnd for loser. Vi har rådgitt rederier angående konstruksjon av skip (rensing av eksos fra hurtigbåter MECMAR og SDIR). Vi har nå under planlegging en sammenslåing mellom Norsk senter for maritim medisin og Norsk senter for dykkemedisin. De sammenslåtte sentrene vil telle totalt 22 ansatte (de fleste deltid) fordelt på cirka 8-9 årsverk når vi teller sammen faste ansatte og prosjektansatte. Av disse vil 8 ha professorkompetanse. 2013 blir et meget aktivt år med undervisning av petroleumsleger (10-12 kurs innenlands, samt kurs i Europa og USA), og planlegging av tilsvarende undervisning for sjømannsleger. - Innen maritim medisin er det ikke mulig å oppnå resultater uten å arbeide internasjonalt. Industrien er svært internasjonal, og det er ikke mulig å komme særlig langt med unilaterale vedtak. Vi har deltatt i møter i IMO, i ILO, og vært til stede på nasjonale konferanser, workshops og seminarer i Polen, Sverige, Danmark, Tyskland, Frankrike, UK, USA, Filippinene, Hong Kong og Thailand. Vi har stor synergieffekt i å samarbeide med IMHA og UK Maritime and Coastguard Agency, og i det siste også med tyske og nederlandske sjøfartsmedisinske myndigheter. Dette arbeidet vil vi styrke i 2013, og videreutvikle.

Evaluerings

Senteret har et klart mandat i Stortingsprp. 1, 2004-2005. Vi har klart å være aktive på nesten alle områder av mandatet. Det gjenstår å etablere et norsk maritime helseregister. Dette er en stor sak som vil kreve bevilgning fra sentrale myndigheter, etablering av lovhjæmmel og samarbeid med mange ulike instanser. Dette arbeidet vil bli gitt prioritet framover. Vi satser forøvrig sterkt på å etablere

maritim telemedisin som en av de fremste i verden, samt styrke undervisningsdelen av senteret gjennom internasjonale kurs for petroleumsleger og sjømannsleger.

Faste ansatte:

Leder: Alf Magne Horneland 100 % stilling
 Nestleder: Arne Johan Ulven 100 % stilling
 Leder Radio Medico: Agnar Tveten 100 % stilling
 Kurs- og konf.ansvarlig: Leif Aanderud 25 % stilling
 Red.sekr.: Aksel Schreiner 10 % stilling
 Professor UiB Tim Carter: 30 % stilling
 Professor UiB Eilif Dahl: 20 % stilling
 Radio-Medico lege: Eirik Wilhelmsen 20 % stilling
 Radio-Medico Lege: Erik Florvaag 20 % stilling
 Radio-Medico Lege: Alfred Halstensen 20 % stilling
 Radio-Medico Lege: Kjell Gisholt 20 % stilling
 Radio-Medico Lege: Arne Johan Ulven 20 % stilling

Prosjektansatte (INNOVEST):

Stipendiat: Vilhelm F. Koefoed: 40 % stilling
 Stipendiat: Kaia Irgens Hansen 20 % stilling
 Stipendiat: Ole Jacob Møllerløyen 20 % stilling

Nøkkeltall 2012

Radio Medico har tatt i bruk nytt dataprogram, med telemedisinsk journal (SARA) integrert med dataprogram i Hovedredningssentralene og i Kystradiotjenesten. Telemedisinsk sentral er etablert ved Haukeland Sjukehus, Yrkesmedisinsk avdeling, Norsk senter for maritim medisin.

Vi har under planlegging etablering av en maritim-medisinsk poliklinikk, som skal ta seg av seleksjonsmedisinske spørsmål (second opinion, spesialistundersøkelser i klage- og dispensasjonssaker). Som et første skritt er etablert en spesialordning for personer med høreapparat i samarbeid med ØNH-avdelingen. Under planlegging er også en felles organisering med Norsk senter for dykkemedisin, og etablere felles poliklinikk med dem. Denne er tenkt å ta seg av både dykkere, sjøfolk, loser og andre i forbindelse med yrkesmedisinsk utredning og seleksjonsmedisinske spørsmål.

ICD-10 koder: Hele registeret.

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 22 timer
 Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 120 timer
 Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 70 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 4,85
- 2 vitenskapelige artikler
- 1 forskningspublikasjon i 2012
- 4 forskningsprosjekter
- 11 kvalitetsverktøy
- 10 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1073>.

Del 3:

Forskningsprosjekter 2012

Årsrapporter

Psykososial helse og livskvalitet ved akutt intermitterende porfyri og porphyria cutanea tarda

Prosjektansvarlig: **Janice Andersen** (janice.andersen@isf.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for porfyrisykdommer (NAPOS).

Helserelaterte utfordringer ved porfyrisykdommene AIP og PCT

Forskningsprosjektet utgår fra Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS) og tar sikte på å undersøke subjektive helseplager, psykososiale aspekter og livskvalitet hos personer med de to vanligste formene for porfyri. Undersøkelsen er tredelt og består av både individuelle forskningsintervju, fokusgruppeintervju og spørreskjema.

Porfyri er en samlebetegnelse på en gruppe sjeldne og oftest arvelige sykdommer som innebærer en enzymsvikt i hemesyntesen. Akutt intermitterende porfyri (AIP) og porphyria cutanea tarda (PCT) er de to vanligste formene for porfyri på verdensbasis. AIP kan gi symptomer som akutte magesmerter, nedsatt muskelkraft, lammelser og psykiske plager. PCT gir blemmer, sår og skjør hud på områder som utsettes for sollys. NAPOS arbeider for bedret diagnostikk, behandling og oppfølging av personer med porfyri og deres pårørende. Internasjonalt har det vært forsket lite på hvordan porfyri kan påvirke hverdagen til dem som rammes, og det er viktig med mer kunnskap på dette området slik at personer med porfyri og deres familier kan få et bedre tilrettelagt tilbud.

Første del av prosjektet er ferdigstilt og består av en intervjuundersøkelse av ti unge personer som ble gentestet for AIP som friske mindreårige. Internasjonale retningslinjer for gentesting av friske mindreårige anbefaler at man venter med gentesting med mindre slik testing innebærer medisinske fordeler gjennom forebygging og behandling. Dette fordi man er bekymret for at tidlig testing kan medføre stigmatisering og sykeliggjøring av friske barn. Resultatene av studien viste imidlertid at tidlig gentesting medførte relativt få psykososiale utfordringer. Deltakerne opplevde tidlig diagnose og mulighet til å ta forhåndsregler som positivt og nyttig, men det var likevel vanskelig å finne motivasjon til livsstilsendringer.

Høsten 2012 ble det foretatt tre fokusgruppeintervjuer av personer med PCT. Hver av gruppene hadde syv deltakere og ble gjennomført i forbindelse med et landsdekkende pasientkurs for personer med kutane porfyrier. Hensikten med dette delprosjektet er å få økt innsikt i hvilke utfordringer denne pasientgruppen møter, og dermed bidra til at personer med PCT møtes med bedre forståelse og innsikt. Data fra fokusgruppene er planlagt analysert og publisert i løpet av 2013.

I prosjektets siste del ønsker vi å undersøke data fra et spørreskjema som i 2010 ble sendt ut til 749 personer med AIP og PCT. Undersøkelsen tar for seg opplevelser og livsførsel knyttet direkte til porfyri, samt spørsmål relatert til livskvalitet, mestring og subjektive helseplager. Data fra denne undersøkelsen er tenkt publisert som to artikler. Foreløpige resultater ble presentert på en internasjonal konferanse i 2012, og et artikkelutkast er under utarbeiding.

1 forskningspublikasjon i 2012

Andersen J, Nordin K, Sandberg S.

Subjective health complaints and quality of life in acute intermittent porphyria.

European Meeting on Psychosocial Aspects of Genetics, Nurnberg Germany June 23-26 2012

Immunologisk og inflammatorisk respons ved malaria og HIV infeksjon

Prosjektansvarlig: **Ase Berg** (aaseberg@lyse.net), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for trope- og importsykdommer.

Hva skjer i kroppen når folk får malaria og hvordan påvirkes denne prosessen når immunforsvaret svekkes av samtidig HIV-infeksjon? For å svare på det har vi samlet kliniske data og blodprøver fra pasienter med malaria, HIV eller med begge infeksjonene samtidig ved en medisinsk avdeling ved Sentralsykehuset i Maputo i Mosambik.

Selv med stadig reduksjon i antall mennesker som rammes, er malaria fortsatt en av de viktigste infeksjonssykdommer i verden. 1-3 millioner mennesker dør årlig av malaria i utviklingsland, og de fleste av dem i Afrika sør for Sahara. Her antar man at 25 millioner mennesker lever med HIV, hvorav 13-25 % av den voksne befolkningen i Mosambik. Mosambik har den høyest globale forekomsten av infeksjon med HIV og malaria samtidig. Infeksjon med malaria og HIV samtidig gjør begge infeksjonene både mer smittsomme og alvorligere.

Alvorlig malaria karakteriseres av en sterk og kanskje noen ganger "overdrevet" immunrespons. Innsiden av blodåreveggen er dekket av et tynt lag med celler, endothelceller. Disse endothelcellene sammen med de hvite blodlegemene og blodplatene skiller ut stoffer som er med og dirigerer "immunforsvaret". Cytokiner, kjemokiner og komplement er noen av disse stoffene. Når det blir en hensiktsmessig reaksjon, ser man en balanse mellom en betennelsesreaksjon i kroppen og en betennelsesdempende reaksjon som gjør at kroppen får kontroll med malariainfeksjonen, oftest ved hjelp av medisiner i tillegg. Andre ganger går det galt og pasienten dør. Det er disse stoffene vi ønsker å studere nærmere ved å ta blodprøver og sammenholde med de symptomene og funn pasientene har.

Prosjektet er et tverrfaglig samarbeid mellom Stavanger Universitetssykehus, Universitetet i Bergen, Haukeland Universitetssykehus, Universitetet i Oslo Rikshospitalet og Sentralsykehuset i Maputo. I tillegg har vi hatt hjelp fra Nordland Sentralsykehus i Bodø, NTNU og Universitetet i København. Følgende er gjort så langt:

1. Datainnsamling: I løpet av to malariasesonger fra 2010 til 2012 er det samlet inn kliniske data og blodprøver fra 268 voksne, hvorav 212 pasienter og 56 kontroller. Av de 212 pasientene hadde 70 pasienter både HIV og malaria, 61 hadde bare malaria. Av de 81 med feber uten malaria hadde 61 pasienter HIV og 75 hadde verken HIV eller malaria. Av de 56 friske kontrollene var 1 positiv både for malaria og HIV og 3 andre var HIV positive. (Det å ha malaria-parasitter i blodet uten å ha tegn på sykdom, kalles "premunitet". Noen mener det gir beskyttelse mot alvorlig malaria, andre mener tvert imot.) Nevnte person hadde P.ovale-malaria. Alle pasientene hadde P.falciparum og to hadde i tillegg infeksjon med henholdsvis P.malariae og P.vivax. Av de 212 pasientene døde 29 personer (~14 %).
2. In vitro studier: For å studere immunforsvarsreaksjonen nærmere og som forberedelse til og etter hvert utdypning av funn som framkommer ved analyser av blodprøvene samlet i Mosambik, gjøres det laboratorieundersøkelser. ("Invitrostudier") Vi har dyrket endothelceller fra mennesker og stimulert disse med stoffer som malaria-parasittene skiller ut som er kjent for å irritere immunforsvaret. ("Malaria-antigener")
3. Dataanalyse: Alle blodprøvene er analysert med hensyn på malaria, HIV, cytokiner, kjemokiner og komplement. En publikasjon om kliniske symptomer og funn og dødelighet ved malaria med og uten HIV er snart ferdig. En til to artikler vedrørende komplement- og cytokin/kjemokinresponsen er under arbeid.

MR av kandidater for lumbal skiveprotese: reliabilitet, relasjon til plager og endringer over tid

Prosjektansvarlig: **Linda Berg** (linbe3@online.no), Helse Bergen HF

Reliabilitet av MR-funn og endring i MR funn.

Hos pasienter med langvarige ryggsmarter må MR-funn og endringer i MR funn tolkes konsistent for å få gode vurderinger før og etter kirurgisk behandling.

Tre erfarne radiologer vurderte uavhengig av hverandre MR-bildene til 170 pasienter fra den norske studien "Sammenligning av lumbal skiveprotese og ikke-operativ behandling ved kronisk degenerative ryggsmarter". Radiologene tolket flere MR-funn i lenderyggens mellomvirvelskiver, skjelett og ledd. Dette for å se hvor enige de var om forekomst og type av slike MR-funn (interobservatør enighet). To av radiologene vurderte 126 av undersøkelsene på nytt for å se hvor enige de var med seg selv (intraobservatør enighet).

Det var god eller moderat interobservatør enighet, og god eller svært god intraobservatør enighet om de fleste funn, som Modic-forandringer og forandringer i mellomvirvelskivene. Enigheten var noe lavere når det gjaldt degenerasjon i ryggens sideledd (fasettleddene), dels fordi dette var et sjeldent funn. De tre radiologene var uenige om hyppigheten av en del MR-funn. De var likevel ganske samstemte om hvorvidt det forelå et eller flere funn som kunne støtte beslutningen om operasjon. Dette var ikke undersøkt tidligere.

Vi har også undersøkt reliabilitet ved vurdering av endring i MR-funn over tid, noe som er svært lite undersøkt tidligere. Konsistent vurdering av slike endringer er nødvendig for å studere hvordan MR-funnene eventuelt endres etter behandling, og om disse endringene påvirker pasientens plager. To erfarne radiologer tolket uavhengig av hverandre MR bilder tatt før behandling og ved 2 års kontroll av 126 pasienter fra den norske skiveprotesestudien. De vurderte endring av Modic forandringer og endring av funn i mellomvirvelskivene og fasettleddene. Dette gjorde de på to måter: med og uten direkte sammenligning av gamle og nye bilder. Direkte sammenligning ga bedre interobservatør enighet om progress og regress av MR funnene, og enigheten var generelt moderat til god.

Samlet gav disse resultatene et godt grunnlag for å bruke MR-funnene og endringer i MR funnene i videre studier av deres eventuelle sammenheng med plager, sykdomsforløp og behandlingsresultat. I en studie er endringen i MR funn sammenlignet mellom de som ble operert og de som ikke ble operert. Det var ingen forskjell i endring mellom gruppene, unntatt i fasettleddene, hvor MR funnene økte mer hos de opererte i det nivået hvor det var skiveprotese. Dette bidro ikke til økte plager, og resultatet må tolkes forsiktig fordi fasettleddene var vanskelige å vurdere (bare ganske god interobservatør enighet) og det kun var gått 2 år. Etter 8 år skal resultatet følges opp med både CT og MR. Om MR funn kan forklare variasjon i plager før behandling undersøkes i en pågående studie.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Hellum Christian, Johnsen Lars Gunnar, Gjertsen Øyvind, Berg Linda, Neckelmann Gesche, Grundnes Oliver, Rossvoll Ivar, Skouen Jan Sture, Brox Jens Ivar, Storheim Kjersti, eUtils.ItemsChoiceType2[]

Predictors of outcome after surgery with disc prosthesis and rehabilitation in patients with chronic low back pain and degenerative disc: 2-year follow-up.

Eur Spine J 2012 Apr;21(4):681-90. Epub 2012 jan 13

PMID: 22246644

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Hellum Christian, Berg Linda, Gjertsen Oivind, Johnsen Lars Gunnar, Neckelmann Gesche, Storheim Kjersti, Keller Anne, Grundnes Oliver, Espeland Ansgar, eUtils.ItemsChoiceType2[]

Adjacent Level Degeneration and Facet Arthropathy After Disc Prosthesis Surgery or Rehabilitation in Patients With Chronic Low Back Pain and Degenerative Disc: Second Report of a Randomized Study.

Spine (Phila Pa 1976) 2012 Dec;37(25):2063-2073.

PMID: 22706091

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Berg Linda, Neckelmann Gesche, Gjertsen Oivind, Hellum Christian, Johnsen Lars G, Eide Geir E, Espeland Ansgar

Reliability of MRI findings in candidates for lumbar disc prosthesis.

Neuroradiology 2012 Jul;54(7):699-707. Epub 2011 sep 23

PMID: 21947249

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Berg Linda, Gjertsen Oivind, Hellum Christian, Neckelmann Gesche, Johnsen Lars G, Eide Geir E, Espeland Ansgar
Reliability of change in lumbar MRI findings over time in patients with and without disc prosthesis--comparing two different
image evaluation methods.
Skeletal Radiol 2012 Dec;41(12):1547-57. Epub 2012 mar 20
PMID: 22430564
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Undersøkelser av resistensmekanismer mot taxaner med spesiell vekt på gener involvert i "BRCA1/2-kaskaden" hos brystkreftpasienter

Prosjektansvarlig: **Einar Birkeland** (Einar.Birkeland@med.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet innebærer kartlegging av genetiske endringer som forårsaker resistens mot taxaner som kjemoterapi for brystkreft, med det som mål å bidra til et mer individualisert behandlingsregime for denne pasientgruppen.

I de senere år har taxaner fått en viktigere plass i brystkreftbehandlingen. Taxaner påvirker cellens «skjelett» under celledeling; mer spesifikt binder taxanene til polymerisert β -tubulin, og forhindrer dermed såkalt dynamisk instabilitet under M-fasen i mitosen, og forårsaker dermed en forlengelse av denne prosessen. Dette resulterer i enten programmert celledød (apoptose) eller såkalt «mitotic slippage». Da kreftceller som regel har deregulert og spesielt rask cellesyklus, er taxaner særlig virkningsfulle mot disse. De vanligste taxanene, Paclitaxel og Taxotere har vist seg å ha effekt som monoterapibehandling ved metastatisk brystkreft. I senere år har også taxan-kombinasjoner i stigende grad vært implementert i adjuvant terapi.

Undersøkelser av resistensmekanismer mot taxaner har i stor grad vært rettet mot taxanenes spesifikke virkningsmekanisme og har i stor grad basert seg på mekanistiske studier in vitro, mens det i stor grad gjenstår å finne gode prediktive faktorer for respons in vivo. Noen nyere studier har imidlertid vist at også mutasjoner i mer klassiske kreftassosierte gen kan være en medvirkende faktor til resistens, blant annet ser BRCA1-muterte pasienter ut til å ha redusert behandlingseffekt. Med dette som bakteppe legges det i dette prosjektet opp til en kartlegging av genetiske endringer hos pasienter med lokalavansert brystkreft. Disse pasientene har etter biopsi blitt behandlet med taxol som monoterapi. Sett i sammenheng med responsen på denne behandlingen vil en med kartleggingen av mutasjoner som er tilstede i tumorer kunne identifisere prediktive markører.

Prosjektet har i løpet av det siste året klargjort tumorbiopsiene for analyse både på DNA- og RNA-nivå. Videre er det utviklet teknikker for undersøkelse av genetiske endringer av BRCA1-assosierte gen, og det er utviklet et oppsett for spesifikk dypsekvensering av et bredere utvalg kreftassosierte gen.

Livskvalitet og psykisk helse hos barn med cerebral parese i et langtidsperspektiv

Prosjektansvarlig: **Hanne Marit Bjørgaas** (bjhm@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering.

Halvparten av barn med cerebral parese oppfyller kriterier for psykiatiske diagnoser, oppmerksomhetsvansker er vanligst. Spørreskjemaet SDQ kan brukes til å screene for psykiske vansker hos barn med CP, men er lite spesifikk. Ni av 10 barn med CP strever med vennerelasjoner. Rutinemessig barnepsykiatrisk oppfølging av barn med CP anbefales.

Studien Cerebral parese og psykisk helse er et Helse Vest prosjekt som omfatter barn med Cerebral Parese i tidlig skolealder. Cerebral Parese er en av de vanligste nevrologiske lidelsene hos barn, og omfatter 2-4 barn pr. 1000 innbyggere. Det er gjort Kiddie-SADS intervju av barnas foreldre, dette er et barnepsykiatrisk diagnostisk intervju, der psykiatiske symptomer blir relatert direkte til diagnosekriteriene i diagnosemanualen DSM IV. I tillegg er spørreskjemaet SDQ (Strengths and Difficulties Questionnaire) brukt for å kartlegge de samme barna. Andre studier har også brukt SDQ til å kartlegge psykisk helse hos barn med CP, slik at vi kan sammenlikne våre data med tilsvarende fra andre studier. I denne studien har vi sammenliknet resultatene fra SDQ med funn ved bruk av det diagnostiske intervjuet Kiddie-SADS som oppfattes som gull standard i denne sammenheng. Vi finner at summeskåren (Total Difficulties score) gir en tilfredsstillende sensitivitet på 85 %, men spesifisiteten er på 55 %. For de enkelte problemskårene (emosjonelle vansker, hyperaktivitetsproblematikk, atferdsvansker, og vansker i forhold til venner) finner vi imidlertid en lav sensitivitet, og konkluderer derfor med at SDQ kan brukes til å finne barn med risiko for psykiske vansker, men ikke til å finne spesifikke diagnoser. Videre har vi sammenliknet SDQ data hos barn med CP, med data fra den store epidemiologiske studien Barn i Bergen. Her finner vi at barn med CP har en signifikant økt prevalens av alle typer psykiske symptomer. Vi finner også at ni av ti barn med CP strever med vennerelasjoner.

Ser vi mer spesifikt på de enkelte symptomene som inngår i problemskåren som omfatter venneproblemer, finner vi at preferanse for voksne, og få nære venner spiller størst rolle i summeskåren. I tillegg finner vi en betydelig overlapping av ulike psykiske symptomer. Vi konkluderer med at halvparten av barn med CP oppfyller kriterier for en psykiatrisk diagnose, og at spørreskjemaet SDQ kan brukes til å fange opp barn med CP i risikozonen. Disse bør imidlertid undersøkes nærmere for en mer spesifikk diagnostikk da SDQ ikke synes å være et presist nok instrument hos barn med CP, da er en betydelig symptomoverlapping. Da forekomsten av psykiske vansker er så høy, synes det å være hensiktsmessig at alle barn med CP får barnepsykiatrisk oppfølging som ledd i den rutinemessige tverrfaglige oppfølgingen.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Bjørgaas H M, Hysing M, Elgen I

Psychiatric disorders among children with cerebral palsy at school starting age.

Res Dev Disabil 2012 Jul-Aug;33(4):1287-93. Epub 2012 mar 22

PMID: 22502856

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Changes in DNA Methylation in the Development of Autoimmune Addison's disease

Prosjektansvarlig: **Trine Elholm Bjånesøy** (trine.bjanesoy@student.uib.no), Helse Bergen HF

Epigenetiske endringer i autoimmun Addison Disease

Vi vet at endring av DNA molekylet i spesifikke gen kan være årsak til sykdom. I andre sykdommer kan en imidlertid se at det er endringer i hvordan genene blir uttrykt og virker, uten at en finner endringer i selve DNA molekylet. Det er altså noe «ved siden av» eller «epi» genet som påvirker hvordan genet virker. Derav uttrykket epigenetikk og epigenetiske mekanismer.

Mange studier har vist at mottakelighet og alvorlighetsgraden av autoimmune sykdommer kan være influert av epigenetiske mekanismer. DNA metylering er en epigenetisk mekanisme der en kjemisk modifisering av DNA molekylet regulerer tilgjengeligheten til genet for transkripsjonsmaskineriet og dermed også genuttrykket. Dette er en naturlig forekommende mekanisme som er viktig i embryoutviklingen og for utviklingen av celler og vev. Det er gjort omfattende undersøkelser som viser avvikende DNA metyleringsmønster i enkeltgen i autoimmune sykdommer som systemisk lupus erythematosus, reumatoid artritt og type 1 diabetes, men fremdeles mangler mye på systemiske analyser. Autoimmun Addison disease (AAD) er en endokrin autoimmun sykdom der steroid produserende celler i binyrebarken blir destruert av egne immune celler. Selv om AAD har mange likhetstrekk og en del felles risiko gen med reumatoid artritt og Type 1 diabetes, er det ennå ikke dokumentert epigenetiske endringer i tilknytning til AAD.

I dette prosjektet har vi gjort genomiske analyser av DNA metylering i loci i CD4+ celler hos pasienter med AAD. Disse leukocytene spiller en nøkkelrolle i både humoral og celle mediert immunitet og er en essensiell komponent i balansen mellom toleranse og autoimmunitet. Statistisk evaluering av våre data viser at DNA metyleringsmønsteret er ulikt i spesifikke gen og genomiske områder mellom en gruppe av AAD pasienter og en kontroll gruppe. Vi har gjort klyngeanalyser ved hjelp av The Gene Ontology (GO-analyse), og genene i våre data er blitt gruppert etter genenes molekylære funksjon, betydning i biologisk prosess og subcellulær lokalisering. GO-analysene viser at mange gen i vårt datasett fra AAD pasienter og kontroller med ulikt DNA metyleringsmønster tilhører gruppen av gen som responderer på organiske substansers og som responderer på hormon. Dette er viktige funn, og vi ønsker videre å se hvilken betydning endringer i DNA metyleringsmønsteret i enkelte av genene har å si for genuttrykket.

Three-dimensional mapping of complex fractionated atrial electrograms for radiofrequency ablation of chronic (longstanding persistent) atrial fibrillation

Prosjektansvarlig: **Alessandro De Bortoli** (de.bortoli.alessandro@gmail.com), Helse Bergen HF

Nye innsikter i den ablasjonsbehandlingen av atrieflimmer

Flere pasienter gjennomgår ablasjonsbehandling. Det er behov for å forbedre resultater og sikkerhet.

Tidligere studier har bevisst at dårlige resultater med ablasjon av anfallsvis atrieflimmer ofte skyldes dårlig kontakt mellom ablasjonskateter og hjerteveggen. Vevsimpedanse er en indirekte parameter som registreres i hjertets venstre forkammer og som hjelper operatøren å utføre tilstrekkelig behandling.

Vi har undersøkt det forholdet mellom impedansvariasjoner og kontaktkraft mellom kateter og hjerteveggen med hjelp av en ny kontaktkraftmåling ablasjonskateter. Våre resultater bekrefter at jo høyere kontaktkraften er, jo større blir variasjoner i impedanse. I tillegg har vi definert at en kontaktkraft over 5 gram skal føre til adekvate lesjoner mens med en kontaktkraft over 20 gram ville føre til en økt risiko for komplikasjoner.

For tiden er resultater av ablasjonsbehandling for anfallsvis atrieflimmer tilfredsstillende. Samtidig, ablasjonsbehandling for kronisk atrieflimmer er mer komplisert og fører til dårligere resultater. Vi har undersøkt på en retrospektiv måte pasienter med kronisk atrieflimmer som ble behandlet i vår avdelingen mellom 2005 og 2010. Etter et gjennomsnitt av 3 års oppfølging vi har funnet at nesten 80% av pasienter hadde en klar bedring etter inngrepet. I tillegg har vi funnet at pasienter som ble henvist til behandling etter lang varighet med kontinuerlig atrieflimmer hadde dårlige resultater. Vi har også registrert en tendens til verre resultater blant kvinnepasienter. Dette resultatet er beskrevet i andre studier og årsaken til dette er for tiden ukjent.

Våre resultater skal snart publiseres i internasjonale tidsskrifter. Vi har 2 nye pågående studier som skal starte i begynnelsen av 2013 og som forhåpentligvis skal svare på disse 2 spørsmålene:

- 1) Kan styrbare innføringsshylser forbedre kontaktkraft mellom kateter og hjerteveggen?
- 2) Kan bruk av Tambacor (en type antiarytmika medikament) ved begynnelse av ablasjonsprosedyre forkorte varigheten til selve prosedyren?

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Solheim Eivind, Off Morten Kristian, Hoff Per Ivar, De Bortoli Alessandro, Schuster Peter, Ohm Ole-Jørgen, Chen Jian
N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level at long-term follow-up after atrial fibrillation ablation: a marker of reverse atrial remodelling and successful ablation.

J Interv Card Electrophysiol 2012 Aug;34(2):129-36. Epub 2011 okt 13

PMID: 21993599

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Chen Jian, Hoff Per Ivar, Rossvoll Ole, De Bortoli Alessandro, Solheim Eivind, Sun Lizhi, Schuster Peter, Larsen Terje, Ohm Ole-Jørgen

Ventricular arrhythmias originating from the aortomitral continuity: an uncommon variant of left ventricular outflow tract tachycardia.

Europace 2012 Mar;14(3):388-95. Epub 2011 okt 6

PMID: 21979993

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Improved diagnostics in Positron Emission Tomography (PET) through the extraction of temporal characteristics from tissue and detector system

Prosjektansvarlig: **Njål Brekke** (Njal.Brekke@kir.uib.no), Helse Bergen HF

Målet ved prosjektet er å øke sensitiviteten og bildekvaliteten til kliniske PET-maskiner, ved å benytte seg av ny teknologi innen elektronikk og strålingsdetektorer. Som et ledd i dette har det blitt utviklet en prototypemodul til PET

PET brukes i dag til å avbilde fysiologiske prosesser i kroppen, ved å injisere et radioaktivt sporstoff i kroppen til pasienten. En detektorring bestående av moduler som kan oppdage radioaktiv stråling fanger så opp strålingen fra sporstoffet, og en datamaskin kan så gjenskape 3-dimensjonale bilder av fordelingen av dette sporstoffet i kroppen.

Da PET-teknologien ble utviklet på 70-tallet var det forstått at bedre bildekvalitet kunne oppnås ved å bruke raskere detektorer som kan måle tidsforskjellen mellom når to gammastråler treffer detektorringen. Først i de siste 5 årene har teknologien kommet opp på det nivået som gjør slike målinger mulig i PET-sammenheng. Denne teknologien kalles Time Of Flight PET (TOF-PET). For å lage en modul som senere kan utvides til en TOF-PET prototype, er det viktig å forstå alle aspekter ved deteksjon av gammastråler. For å oppnå merkbar endring i bildekvalitet må tidsoppløsningen på detektorene være i området 200-300ps, som tilsvarer tiden lys bruker på å bevege seg 6-9cm. Dette krever ekstremt rask elektronikk, veldig lavt støynivå og avanserte signalbehandlingsalgoritmer.

Hittil har detektorkrystaller og elektronikk blitt karakterisert med det formål å finne optimale løsninger for moduler som brukes i detektorringen. Hele deteksjonskjeden har blitt simulert for å finne ut hvilke parameter som mest påvirker tidsoppløsningen, slik at optimale komponenter kan finnes, og matches med hverandre.

Ferdig utviklet detektor er nå på plass ved PET-senteret for bruk til forskning innen design av framtidens PET-skannere. Oppsettet er mobilt og kan med letthet fraktes mellom UIB og HUS, slik at studenter som vil gjøre forsøk lett kan bruke oppsettet begge steder.

1 forskningspublikasjon i 2012

Brekke N, Rörich D., Ullaland K., Gruner R.

Trigger Performance Simulation of a High Speed ADC-Based TOF-PET Read-Out System

IEEE TRANSACTIONS ON NUCLEAR SCIENCE, VOL. 59, NO. 5, OCTOBER 2012

Micros

Prosjektansvarlig: **Noreen Butt** (noreenbutt@hotmail.com), Helse Stavanger HF

MICROS – Microcirculation in Acute Coronary Syndromes

Målet med studien er å undersøke effekten av Rosuvastatin på mikrosirkulasjon hos pasienter med STEMI som får utført utblokking.

Primær perkutan koronar intervensjon er den optimale behandlingen i tillegg til platehemming og antikoagulasjon hos pasienter som gjennomgår et akutt hjerteinfarkt hvor en koronararterie er okkludert. Det er viktig å åpne opp den okkluderte arterien for å unngå stor skade av hjertemuskelen. Selv om man lykkes å åpne opp den okkluderte kransarterien er det ikke alltid man oppnår full reperfusjon.

Mikrosirkulasjonen har stor betydning og ved reperfusjon kan man få obstruksjon av mikrosirkulasjonen. Etablering av blodtilførselen medfører inflammasjon og ødem. Kolesterolsenkende medisiner (statin) er etablert behandling hos pasienter med koronarsykdom. Flere studier har evaluert effekten av statiner hos pasienter med akutt koronar syndrom, men eksakt tidspunkt for administrering er foreløpig ikke kjent.

Vår studie vil studere hvorvidt tidlig behandling med statin ved STEMI kan påvirke infarktstørrelse og remodellering. Det er en pilot studie som vil bruke en historisk kontrollgruppe (KOMPIS studien, publisert i European Heart Journal). Målsetningen er 42 pasienter. Pasienter som tidligere er hjertefriske med STEMI vil få høydose statin så snart koronar angiografi viser en åre sykdom. Evaluering av mikrosirkulasjonsskade vil skje ved hjelp av blodprøver og MRI av hjertet.

Det er nå inkludert 6 pasienter i Stavanger og 1 pasient i Tromsø. Vi har hatt noen utfordringer med inklusjon pga manglende MR ressurser i perioder, men håper nå at inklusjonen skal gå lettere fremover.

Respiratoriske og arbeidsfysiologiske konsekvenser av ekstremt for tidlig fødsel

Prosjektansvarlig: **Hege S Havstad Clemm** (Hege.Clemm@pedi.uib.no), Helse Bergen HF

Langtidskonsekvenser etter ekstremt for tidlig fødsel

Overlevelsen blant ekstremt for tidlig fødte barn har økt dramatisk de siste tiårene. Disse barna tilbringer store deler av fosterlivet utenfor mors liv. Langtidskonsekvenser av dette er lite kjent. Ved Barneklubben i Bergen har vi blant annet undersøkt lungefunksjon og arbeidskapasitet hos premature i barne- og ungdomsårene og tidlig voksen alder.

Siden 1960-årene har overlevelsen blant ekstremt for tidlig fødte barn økt fra tilnærmet null til nærmere 80 %. Dette har mange årsaker, men utvikling av assistert ventilasjon og intensivmedisin for nyfødte har vært avgjørende. Gjennom disse årene har alle syke nyfødte fått bedre behandling, samtidig som overlevelsen har økt dramatisk blant de minste premature som tidligere døde. "Pionerene" blant disse barna nådde voksenalder først i 1990-årene. Vi kjenner derfor ikke langtids-effektene av disse endringene og hva det betyr for et lite menneske å tilbringe siste del av fosterlivet utenfor sin mor. Langvarig oppfølging av premature barn er derfor viktig.

I denne studien undersøkte vi alle barn som ble født med svangerskapsalder ≤ 28 uker eller fødselsvekt ≤ 1000 gram i to perioder, tidlig på 1980- og 1990-tallet. Barnas mødre var bosatt i Hordaland eller Sogn og Fjordane. En person av samme kjønn, født til termin, rett før eller etter den premature, ble undersøkt som kontroll.

Vi har gjennomført to undersøkelser. Ved den første undersøkelsen var gjennomsnittsalderen i de to gruppene 18 og 10 år. Ved andre undersøkelsen var gjennomsnittsalder henholdsvis 17 og 25 år. Lungefunksjonen (FEV1) til premature var klart redusert, men det var stor variasjon. Det var få forskjeller mellom premature født på 1980- og 1990-tallet. I begge gruppene var dårlig utkomme knyttet til økt sykkelighet i nyfødtp perioden og spesielt til langvarig oksygenbehandling. Ved sammenlikning av data fra undersøkelsestidspunkt en og to, finner vi at både premature og kontroller får noe reduksjon i sin lungefunksjon, men forskjellen er stabil.

Vedrørende arbeidskapasitet er det en svak tendens til at premature har et dårligere oksygenopptak i forhold til kontroller, ved undersøkelsestidspunkt en. Denne forskjellen er statistisk mer tydelig ved undersøkelsestidspunkt to, men utviklingen til de to gruppene er lik. På tross av at lungefunksjonen er redusert hos premature, finner vi ikke at dette er en begrensende faktor for fysisk aktivitet. Trening viser seg å ha like stor effekt på oksygenopptaket både hos kontroller og premature. Premature derimot, trener mindre enn kontrollene. Treningsmengden ser ut til å være uavhengig graden av prematuritet, fødselsvekt og lungefunksjon. Aktivitet og trening på fritiden er viktig. Grunnlaget for aktivitet i voksenlivet legges i barne- og ungdomsårene. Vi ser at premature er mindre fysisk aktive, det er derfor viktig å oppfordre de til økt aktivitet på fritiden.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Clemm Hege, Røksund Ola, Thorsen Einar, Eide Geir Egil, Markestad Trond, Halvorsen Thomas
Aerobic capacity and exercise performance in young people born extremely preterm.
Pediatrics 2012 Jan;129(1):e97-e105. Epub 2011 des 26
PMID: 22201154
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Adrenerg blokkade ved kardioplegi og reperfusjon

Prosjektansvarlig: **Geir Olav Dahle** (geir.olav.dahle@gmail.com), Helse Bergen HF

Ved de fleste hjertekirurgiske inngrep benyttes hjerte-lungemaskin og hjertet stanses under deler av operasjonen. Prosjektet evaluerer i hvilken grad man kan bedre hjertefunksjonen ved å gi adrenerge blokkere som tilleggsbehandling til standardmetoden for midlertidig å stanse hjertet under åpen hjertekirurgi.

Avstengning av blodtilførsel (iskemi) til hjertet og gjenoppretting av denne (reperfusjon) kan forårsake både reversibel og irreversibel hjerteskaade. Det er vist at adrenerg blokkade har en beskyttende effekt mot slike skader. Ved hjertekirurgi er det som regel nødvendig å stanse hjertet midlertidig mens en hjerte-lunge-maskin overtar hjerte- og lungefunksjonen. Under mesteparten av denne stillstanden er hjertemuskelen uten blodtilførsel. For å beskytte hjertet benytter Haukeland Universitetssykehus kald repetert oksygenert blodkardioplegi (væske som hindrer hjertefunksjonen) som standard prosedyre. I tillegg til å tilføre oksygen med jevne mellomrom, reduseres hjertets oksygenbehov ved å sørge for absolutt hjertestans og nedkjøling. Til tross for god beskyttelse, ser en ofte en redusert hjertefunksjon, spesielt uttalt det første døgnet etter en slik operasjon. Vår forskningsgruppe har gjennom flere år utviklet en godt fungerende eksperimentell protokoll hvor man som forsøksdyr benytter griser i full kirurgisk narkose. Man har hele tiden forsøkt å legge dyremodellen så tett opp mot standard hjertekirurgiske prosedyrer for å optimalisere overføringsverdien mellom eksperimentell og klinisk hjertekirurgi. Den eksperimentelle protokollen gjør det mulig å standardisere viktige faktorer som for eksempel anestesi og tiden med hjertestans. I tillegg kan det benyttes en rekke metoder for å måle funksjon, blodstrøm og metabolisme i hjertet som ikke er tilgjengelig i humane studier. Disse kan i gi viktige bidrag til å forklare og forstå observerte forandringer i hjertefunksjonen. I dette prosjektet undersøker vi om adrenerg blokkade gitt som tillegg til kald repetert oksygenert blodkardioplegi har en beskyttende effekt på hjertefunksjonen de første timene etter kardioplegisk hjertestans. I den første serien, ser vi at dyrene som får den kortlivede betablokkeren esmolol tilsatt til blodkardioplegi har en bedret hjertefunksjonen de tre første timene etter hjertet er startet opp igjen, sammenlignet med en tilsvarende gruppe som ikke får esmolol. I den andre serien har vi i stedet for esmolol vi undersøker den kombinerte beta- og alfablokkeren carvedilol på liknende måte. Denne serien er i analysefasen, og det ser ut som det er noe mindre effekter av dette. I begge de overnevnte seriene er de biokjemiske mekanismene spesielt interessante, og vi har derfor sendt biopsier til analyse til en samarbeidende forskergruppe i USA som har studier av adrenerg desensitivering som sitt spesialområde. Parallelt har vi gjennomført en metodologisk studie med en kombinasjon av ultralydmetodikk og venstre ventrikeltrykk for å vurdere hjertefunksjonen. Denne studien er også på analysestadiet.

Det at adrenerg blokkade som tillegg til oksygenert blodkardioplegi bedrer postoperativ hjertefunksjon i denne eksperimentelle dyremodellen, er et viktig og nødvendig grunnlag for å kunne gjennomføre slike studier også i klinisk hjertekirurgi. Målet er å optimalisere hjertefunksjonen hos pasienter etter at de har gjennomgått en hjerteoperasjon.

1 forskningspublikasjon i 2012

Moen CA; Salminen P-R; Dahle GO; Hjertaas JJ; Grong K; Matre, K

Multilayer radial strain analysis can detect successful reperfusion from a significant non-occlusive coronary stenosis
22nd Annual Meeting of the Scandinavian Society for Research in Cardiothoracic Surgery (SSRCTS); 2012-02-09 - 2012-02-11

Towards clinical application of MR renography. Optimization of technical performance and evaluation of clinical feasibility.

Prosjektansvarlig: **Eli B. Eikefjord** (eli.eikefjord@hib.no), Helse Bergen HF

Magnetisk resonans (MR) undersøkelse av nyrefunksjon.

Nyere MR-bildeteknikker muliggjør avbildning av nyrens funksjon (blodgjennomstrømning og filtrasjon) ved hjelp av hurtige opptaksteknikker og avansert bildeanalyse. MR-undersøkelse av nyrefunksjon er ikke i klinisk anvendelse i dag, men har et stort potensielt anvendelsesområde i fremtiden.

For å kunne etablere denne nye undersøkelsen i klinisk praksis, må en være trygg på at en kan stole på målene for nyrefunksjon som teknikken gir. MR-opptaksteknikker både med og uten bruk av intravenøse kontrastmidler er aktuelle.

Det mest brukte enheten som beskriver total nyrefunksjon er glomerulær filtrasjonsrate (GFR) som vanligvis bestemmes ved hjelp av blodprøver (Iohexol Clearance). I motsetning til MR gir blodprøver ingen mål på den enkelte nyren funksjon, heller ikke anatomisk informasjon som kan gi større forståelse for sykdomsutbredelsen i nyren. Iohexol Clearance brukes som referansestandard for mål på nyrefunksjon i forskningsprosjektet. Målet med forskningsstudien er å utvikle en god og pålitelig MR-undersøkelse for måling av nyrefunksjon.

I utviklingen av undersøkelsesmetoden stilles en ovenfor en rekke tekniske og bildeanalytiske utfordringer. Ulike delmål i prosjektet handler om å dokumentere undersøkelsens tekniske kvalitet (bildekvalitet), diagnostisk kvalitet samt gjennomførbarhet i praksis. Dokumentasjon av undersøkelsens egenskaper er avgjørende for å kunne vurdere undersøkelsen for klinisk bruk. Til nå har prosjektet tatt hånd om å utvikle gode opptaksteknikker gjennom å undersøke testpersoner med MR. En har jobbet med utfordringer spesielt knyttet til valg av kontrastmiddel, valg av pusteteknikk (avgjørende for bildekvalitet) samt utvikling av kontrastmiddelfri opptaksteknikk (diffusjon). Opptaksteknikkene anses nå som klargjorte for systematisk utprøving. Forskningsdeltakere vil i februar-april 2013 systematisk undersøkes med MR samt Iohexol Clearance. Resultatene vil være veiledende for øvrige delprosjekter.

1 forskningspublikasjon i 2012

Eikefjord E, Andersen E, Lundervold A & Rørvik J

Towards clinical application of DCE-MR renography

The 4th National PhD Conference in Medical Imaging" 28-29 Nov. 2012. NTNU, Trondheim

Hofteleddsdysplasi hos unge voksne

Prosjektansvarlig: **Ingvild Øvstebø Engesæter** (ingvilden@hotmail.com), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd.

Årlig fødes rundt 1 500 barn i Norge med hofteleddsdysplasi. Hofteleddsdysplasi er også den vanligste årsaken til at unge voksne får en totalprotese i hofteleddet. Forbedret diagnostikk og behandling av hofteleddsdysplasi bør kunne redusere dette tallet og minske hofteplagene for langt flere.

Hofteleddsdysplasi forekommer hos 2-3 % av alle nyfødte og er dermed den vanligste av hofteleddssykdommene hos barn. I Norge blir alle nyfødte klinisk undersøkt for tilstanden før utreise fra fødeklinikken. Risikogrupper, samt barn med kliniske funn får også tilbud om en ultralydundersøkelse av hoftene. Hofteleddsdysplasi påvist ved fødsel meldes til Medisinsk Fødselsregister.

Hofteleddsdysplasi medfører endrete mekaniske forhold i hofteleddet som igjen disponerer for utvikling av slitasjegikt. Langt kommet slitasjegikt gir smerter og redusert funksjonsnivå for pasienten. Siste behandlingsutvei er da en totalprotese i hofteleddet. Årlig får ca 7000 personer i Norge en primær hofteprotese, 8 % skyldes hofteleddsdysplasi. For den yngre aldersgruppen (<40 år) skyldes hele 1/4 hofteleddsdysplasi. Alle hofteproteser satt inn i Norge rapporteres til Nasjonalt Register for Leddproteser.

I 1989 ble alle født ved Haukeland Universitetssykehus inkludert i en randomisert hoftestudie med hensikt å evaluere ulike screeningprogram for hofteleddsdysplasi. I perioden 2007-2009 ble alle disse ungdommene invitert til en oppfølgingsstudie av hofteleddene (Hofte 89-studien). Studien forgikk ved Barneradiologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus og var et samarbeid mellom Radiologisk og Ortopedisk seksjon. Over 2000 ungdommer deltok på oppfølgingsstudien (spørreskjema, genprøve, to røntgenbilder og klinisk undersøkelse). Studien er den første av sin type i verden og vil gi betydelig informasjon om hofteleddsdysplasi hos unge voksne.

Medisinsk Fødselsregister og Nasjonalt Register for Leddproteser er to nasjonale registre som begge er lokalisert i Bergen. Ved å koble de to registrene viste vi at barn registrert med hofteleddsdysplasi i Fødselsregisteret hadde 2,6 ganger økt risiko for totalprotese i ung, voksen alder. Den absolutte risikoen var imidlertid lav. I en oppfølgingsstudie av den samme pasientgruppen viste vi at majoriteten av pasientene med en protese grunnet hofteleddsdysplasi, fikk stilt sin dysplasidiagnose i barneårene; altså etter nyfødtundersøkelsen. I tillegg scoret pasientene dårligere med hensyn til livskvalitet sammenlignet med jevnaldrende i Sveige og Storbritannia.

Diagnosen hofteleddsdysplasi stilles med bakgrunn i kliniske funn og røntgenfunn. Ved hjelp av et nyutviklet digitalt røntgenmåleprogram, har vi validert en rekke røntgenmål som er sentrale i diagnostikken av hofteleddsdysplasi hos voksne. Røntgenbildene ble målt både i måleprogrammet og på tradisjonell måte i røntgenfremvisersystemet PacsWeb. Vi fant god repeterbarhet for målinger gjort med de to metodene, samt god overensstemmelse mellom de to metodene. Valideringen av røntgenmål for hofteleddsdysplasi er sentral for videre arbeider som bygger på disse røntgenmålene.

Hofteleddsdysplasi er årsak til rundt 8 % av alle hofteproteser i Norge, mot 2-3% i de andre Nordiske landene. Dette kan indikere en høy forekomst av hofteleddsdysplasi blant nordmenn. I en studie av norske 19-åringer (Hofte 89-studien), fant vi at prevalensen av ulike røntgenmål assosiert med hofteleddsdysplasi varierte fra 1,7-20 %, og at de fleste røntgenfunnene var vanligere hos kvinner. Det mest brukte røntgenmålet, Wiberg's CE vinkel, ble funnet patologisk hos 3,3 %.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Engesæter Lars B, Engesæter Ingvild Ø, Fenstad Anne Marie, Havelin Leif I, Kärrholm Johan, Garellick Göran, Pedersen Alma B, Overgaard Søren

Low revision rate after total hip arthroplasty in patients with pediatric hip diseases.

Acta Orthop 2012 Oct;83(5):436-41. Epub 2012 okt 8

PMID: 23043269

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Lehmann Trude G, Engesaeter Ingvild Ø, Laborie Lene B, Lie Stein Atle, Rosendahl Karen, Engesaeter Lars B
 Total hip arthroplasty in young adults, with focus on Perthes' disease and slipped capital femoral epiphysis: follow-up of 540 subjects reported to the Norwegian Arthroplasty Register during 1987-2007.
 Acta Orthop 2012 Apr;83(2):159-64. Epub 2011 nov 23
 PMID: 22112152
 - Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Engesaeter Ingvild Øvstebø, Laborie Lene Bjerke, Lehmann Trude Gundersen, Sera Francesco, Fevang Jonas, Pedersen Douglas, Morcuende José, Lie Stein Atle, Engesaeter Lars Birger, Rosendahl Karen
 Radiological findings for hip dysplasia at skeletal maturity. Validation of digital and manual measurement techniques.
 Skeletal Radiol 2012 Jul;41(7):775-85. Epub 2011 sep 25
 PMID: 21946945
 - Inngår i doktorgradsavhandlingen

6 forskningspublikasjoner i 2012

Engesaeter IØ, Lehmann TG, Laborie LB, Fevang JM, Lie SA, Engesaeter LB, Rosendahl K.
 Prevalens av hofteleddsdysplasi hos norske 19-åringer.
 Vestnorsk ortopedisk forenings møte, Bergen, november 2012.

Engesaeter IØ, Lehmann TG, Fevang JM, Lie SA, Engesaeter LB.
 Risikofaktorer for hofteleddsdysplasi og totalprotese i hofteleddet.
 Ortopedisk høstmøte, Oslo, oktober 2012.

Laborie LB, Engesaeter IØ, Lehmann TG, Engesaeter LB, Rosendahl K.
 Associations between femoroacetabular impingement and hip dysplasia as demonstrated radiographically. Preliminary results.
 European society for paediatric radiology (ESPR), Athen, mai 2012.

Engesaeter IØ, Lehmann TG, Laborie LB, Rosendahl K, Lie SA, Engesaeter LB.
 Total hip replacement in young adults with hip dysplasia.
 1st Congress of International Society of Arthroplasty Registries, mai 2012.

Sera F, Rosendahl K, Laborie LB, Lehmann TG, Engesaeter IØ, Engesaeter LB, Dezateux C.
 Fetal, infant, and childhood growth and acetabular hip dysplasia at skeletal maturity: findings from a prospective study with fo
 British Association for Community Child Health Annual Conference, Glasgow, mai 2012.

Engesaeter IØ, Lehmann TG, Laborie LB, Fevang JM, Lie SA, Engesaeter LB, Rosendahl K
 Prevalence of Radiographic Findings Associated with Hip Dysplasia in 19-year-old Norwegians
 56th Nordic Orthopaedic Federation Congress (NOF), Tallinn, mai 2012.

Forskerutdanning - dr.grad 911643

Utvikling og validering av vwMTR som indikator på de-/remyelinisering i dyremodeller for multippel sklerose.

Prosjektansvarlig: **Sveinung Fjær** (sveinung@fjaer.com), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for Multippel sklerose.

Påvise myelinendringer i hjernen med MR

Myelin er en av nervesystemets sentrale bestanddeler - det beskytter nervernes utløpere, og sikrer rask overføring av nerveimpulser. Konvensjonelle magnetresonanstomografimetoder (MRI) kan ikke påvise endring av myelin i hjernen. I dette prosjektet vil vi validere en MR-metode som kan påvise myelinendringer.

Magnetresonanstomografi (MRI) brukes både i diagnostikk og for å vurdere sykdomsprogresjon ved multippel sklerose (MS). Ved de vanligste MR-teknikkene påviser man en betennelsesreaksjon som er karakteristisk for MS, men man kan ikke bruke dem til å vurdere om det er endringer i en pasients myelinstatus. Ved å bruke en MR-avbildningsteknikk kalt magnetization transfer imaging (MTI), kan myelinkonsentrasjon indirekte påvises. I dette prosjektet har vi sett på en spesiell MTI metode, kalt magnetization transfer ratio (MTR). MTR er en relativt rask MTI-metode som gir en indikasjon på myelinkonsentrasjonen i hjernen. Vi ønsker å vise at denne metoden er egnet til å påvise endringer i myelinkonsentrasjon over tid i forskjellige områder av hjernen. Valideringen gjøres i to musemodeller for MS.

Den såkalte cuprizone-modellen for de- og remyelinisering gir store myelinendringer i hele hjernen. Foreløpige resultat viser at MTR kan påvise myelinendringer før konvensjonelle MR-tekniker viser noe, samt i områder som ser normale ut i konvensjonell MR. MR-resultatene er validert ved å se på myelinfargede snitt av musehjerner i mikroskop.

Den andre musemodellen som skal gjennomføres kalles eksperimentell autoimmun encephalomyelitt (EAE), og gir flere lokale områder med demyelinisering og vil være en god modell for å se om MTR klarer å påvise myelinendringer i små områder.

Som en del av prosjektet utvikles det programvare for å analysere MR-bilder av musehjerter. Dette innebærer å automatisk dele hjernen inn i anatomisk interessante områder og vurdere om det er myelinendring i området.

Søvn, skiftarbeid og helse hos sykepleiere - en longitudinell studie - SUSSH

Prosjektansvarlig: **Elisabeth Flo** (elisabeth.flo@psykp.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for søvn sykdommer.

I 2012 fortsatte forskningsarbeidet på søvnproblemer relatert til ulike arbeidstidsordninger. Det tredje studiet i doktoravhandlingen ser på symptomer på problemer med søvn og søvnighet i ulike skift blant sykepleiere som har ulik arbeidstidsordning.

SUSSH studien har nå pågått i 4 år, og har årlig sendt spørreskjema til norske sykepleiere. I 2012 er to vitenskapelige artikler med fokus på skiftarbeid, søvn og helse publisert i internasjonale fagfelleverderte tidsskrifter, mens tredje manuskript er «In Press».

Den første studien har sett på diagnosen skiftarbeidslidelse (søvnproblemer knyttet til arbeidstidsordningen), og sammenhenger mellom skiftarbeidslidelse og sivil status, arbeidsforhold, helse, livsstil og personlighet. Studien fant at forekomsten av skiftarbeidslidelse blant sykepleiere var høy (over 30 %), og var forbundet med arbeidsforhold, helse og personlighet. Studien ble publisert i PLoS ONE i 2012.

Spørreskjemaet "Bergen Shift Work Sleep Questionnaire" (BSWSQ) ble konstruert for å møte behovet for et validert spørreskjema som måler problemer med søvn og tretthet/søvnighet i ulike skift (dagvakt, kveldsvakt, nattevakt, fritid). I valideringsstudien ble det konkludert med at BSWSQ demonstrerte gode psykometriske egenskaper. Studien ble publisert i Chronobiology international i 2012.

BSWSQ ble i en tredje studie benyttet for å studere sammenhengen mellom sykepleieres arbeidstidsordninger (permanent dag eller nattevakt eller turnus) og problemer med søvn og tretthet/søvnighet i ulike skift. Funn viser assosiasjoner mellom arbeidstidsordning og skiftrelaterte søvnproblemer. Nattarbeid var problematisk, spesielt som del av en treskiftturnus. Studien er godkjent for publisering i Occupational and Environmental Medicine.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Flo Elisabeth, Pallesen Ståle, Magerøy Nils, Moen Bente Elisabeth, Grønli Janne, Hilde Nordhus Inger, Bjorvatn Bjørn
Shift work disorder in nurses--assessment, prevalence and related health problems.

PLoS One 2012;7(4):e33981. Epub 2012 apr 2

PMID: 22485153

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Flo Elisabeth, Bjorvatn Bjørn, Folkard Simon, Moen Bente Elisabeth, Grønli Janne, Nordhus Inger Hilde, Pallesen Ståle
A reliability and validity study of the Bergen Shift Work Sleep Questionnaire in nurses working three-shift rotations.

Chronobiol Int 2012 Aug;29(7):937-46.

PMID: 22823877

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

4 forskningspublikasjoner i 2012

Thun E, Bjorvatn B, Moen BE, Magerøy N, Flo E, Pallesen S.

Skiftarbeid, søvn og helse hos sykepleiere – Nytt siden 2011

Sykepleien (In Press)

Flo E, Pallesen S, Åkerstedt T, Magerøy N, Moen BE, Nordhus I H, Grønli J, Bjorvatn B.

Shift related sleep problems vary according to work schedule

(2012). Occup Environ Med. (In Press) - Inngår i doktorgradsavhandlingen

Flo E, Pallesen S, Magerøy N, Moen B E, Bjorvatn B.

Shift-related sleep problems varies according to work schedule

(2012). 21st Congress of the European Sleep Research Society.

Flo E, Magerøy N, Moen BE, Pallesen S, Bjorvatn B

Søvn og søvnighet relateres til ulike arbeidstidsordninger

(2012). Sykepleien. (In Press).

NATs - deres betydning for tumorigenese og utvikling av inhibitorerProsjektansvarlig: **Håvard Foyn** (Havard.Foyn@mbi.uib.no), Helse Bergen HF

NatA er et protein som er oppregulert i skjoldkirtelkreft. Undersøkelser viser at ved å fjerne NatA i kreftceller induseres celledød, nedsatt cellevekst og en økning i sensitivitet til kjemoterapi. Vi ønsker derfor i dette prosjektet å utvikle spesifikke hemmere med tanke på kreftbehandling.

Med bakgrunn i undersøkelser av en vevsbank med skjoldkirteltumorer på Haukeland Universitetssykehus, ble det identifisert et nytt gen som var oppregulert i tumorvev relativt til normalt vev i 2002. Videre undersøkelser viste at proteinet genet kodet for var en del av et enzymkompleks (NatA) som modifiserte nye proteiner idet de ble syntetisert. I tillegg viste det seg at fjerning av NatA hos kreftceller førte til celledød, nedsatt cellevekst og en økning i sensitivitet til kjemoterapi. Vi ønsker derfor i dette prosjektet å utvikle spesifikke hemmere mot NatA med tanke på kreftbehandling. Vi tror at hemming av NatA vil føre til tap av modifisering av enkelte nøkkelproteiner som igjen vil føre til celledød og nedsatt cellevekst. Vi tror også at slike hemmere kan være nyttige verktøy til å definere den nøyaktige mekanismen som ligger til grunn for de observerte effektene. Dette vil sette effektene i sammenheng med andre cellulære prosesser i kreftcellene noe som er viktig for å forstå NatA sin rolle i tumorigenese.

Nylig ble det gjort undersøkelser som definerte hvilke proteiner som ble modifisert av NatA. Denne informasjonen ble brukt til å designe og syntetisere molekyler som ligner på mål-molekylene til NatA, men som ikke vil la seg modifisere. For å kunne gjennomføre utviklingen av hemmerene innledet vi et samarbeid med Paul Thompson ved The Scripps Research Institute i Florida. Hans gruppe har lang erfaring med å syntetisere lignende hemmere for andre enzymer og som en del av samarbeidet var stipendiat Foyn gjesteforsker hos Thompsons lab i 2012.

Vårt mål er først å utvikle spesifikke hemmere mot NatA som er effektive in vitro. Det vil si at de er effektive i et forenklet miljø utenfor cellen ettersom det er enklere å kontrollere. Deretter ønsker vi å utvikle spesifikke hemmere som kommer seg igjennom celledørmembranen og kan hemme NatA inne i cellen, såkalte cellepermeable hemmere. Er dette steget vellykket vil studier i mus bli initiert.

De første hemmerene som ble syntetisert har blitt testet og viser meget god hemmereffekt mot NatA in vitro. Og ikke bare det, forsøkene viser også at hemmerene selektivt binder til og hemmer NatA, mens det har betydelig dårligere effekt mot andre lignende enzymer. Dette er viktig ettersom det er meget ønskelig med hemmere som kan gå inn i en celle og hemme akkurat NatA, mens det ikke påvirker andre komponenter i cellene.

Ettersom de preliminnære resultatene har vært såpass lovende har vi satt i gang fase 2 hvor vi vil utvikle og teste ut cellepermeable hemmere.

Betydning av de ulike promotorer samt promotor-polymorfismer for ekspresjon av ulike splice-varianter og hemning / stimulering av nedstrømsgener for MDM2

Prosjektansvarlig: **Liv Beathe Gansmo** (Liv.Gansmo@student.uib.no), Helse Bergen HF

MDM2 – spleisevarianter og SNPer

Brystkreft er den hyppigst forekommende kreftformen blant kvinner i den vestlige verden, og bare i Norge rammes omtrent 3000 kvinner hvert år. Selv om behandlingene, og dermed prognosene, har blitt merkbart forbedret, er det fremdeles en del kvinner som ikke responderer på cellegiftbehandling. Hvorfor det er slik, er fremdeles ukjent.

I godt over 15 år har brystkreftgruppen ved Haukeland Universitetssykehus arbeidet med å finne årsaken(e) til resistens mot kjemoterapi hos kreftpasienter. I løpet av den tiden har gruppen, som de første i verden, vist at mutasjoner «i vaktmestergen» TP53 er assosiert med cellegiftresistens hos brystkreftpasienter. I tillegg har gruppen vist at mutasjoner i retinoblastomgenet, Rb, også er assosiert med antracyclinresistens. Imidlertid forklarer ikke dette behandlingsresistens i samtlige svulster. I de siste årene har hovedtyngden av arbeidet vært konsentrert rundt MDM2 genet. Mdm2 interagerer med både p53- og Rb proteinet, og siden MDM2 ofte er funnet overuttrykt i flere svulster mistenker man at MDM2 også er en bidragsyter til kjemoresistens.

MDM2 er et komplekst protein, som i tillegg til å interagere med p53 og Rb, også binder og regulerer andre viktige cellesyklus regulatorer. Fra MDM2 genet blir det også, i likhet med over 60 % av våre gener, dannet en rekke alternative spleisevarianter. Selv om det har vært kjent i mange år at det uttrykkes spleisevarianter fra MDM2 i både tumor- og normalvev, vet man svært lite om deres eventuelle biologiske funksjon. I MDM2 genet er det også funnet en rekke single nucleotide polymorphisms (SNP). Polymorfismer er normale genetiske variasjoner som forekommer med en viss hyppighet (minst 1 %) av befolkningen. I 2004 viste et amerikansk forskningsteam at polymorfismen SNP309T>G ga forhøyede nivåer av MDM2, og at dette var assosiert med både kreft risiko og tidligere kreftutvikling. I 2011 rapporterte post doc Stian Knappskog i vår gruppe en sekundær polymorfisme i det samme området av MDM2 genet, SNP285G>C, som motvirker den negative funksjonen av SNP309 og dermed har en kreftbeskyttende effekt. I dette prosjektet jobber vi med å finne Mdm2 spleisevarianter og deres betydning i p53-MDM2-Rb kaskaden.

Har til nå karakterisert over 90 ulike spleisevarianter fra bestrålte og ubehandlede lymfocytter fra friske menn i 20 årene, av disse har vi selektert ut 10 stykker for kvantifisering før og etter stråling. I tillegg har vi undersøkt en tredje SNP, SNP344T>A, med tanke på kreft risiko. Her ble det ikke observert noen økt uttrykking av MDM2, og vi fant heller ingen korrelasjon mellom SNP og risk for kreft.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Knappskog Stian, Gansmo Liv B, Romundstad Pål, Bjørnslett Merete, Trovik Jone, Sommerfelt-Pettersen Jan, Løkkevik Erik, eUtils.ItemsChoiceType2[], Tollenaar Rob A E M, Seynaeve Caroline, Devilee Peter, Salvesen Helga B, Dørum Anne, Hveem Kristian, Vatten Lars, Lønning Per E

MDM2 promoter SNP344T>A (rs1196333) status does not affect cancer risk.

PLoS One 2012;7(4):e36263. Epub 2012 apr 30

PMID: 22558411

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Forskerutdanning - dr.grad 911647

Maternal folic acid supplementation and congenital malformations.

Prosjektansvarlig: **Trude Gildestad** (gildestad@yahoo.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Knowledge whether folic acid supplementation is safe for the women and their children, with the goal to reduce the number of birth defects in the population, is important for health promotion strategies.

Intake of folic acid supplements before and during the first months of pregnancy reduces the risk of neural tube defects in the newborn and maybe other births defects as well. Although more than 60 countries have introduced mandatory food fortification of folate to reduce the risks of birth defects, most countries in Europe, including Norway, have been reluctant to promote folate fortification of staple food because adverse effects have not been ruled out.

In a population-based cohort study using national health registers in Norway, we investigate later health consequences for mother and child of supplemental folic acid in pregnancy, and specifically, explore the offspring's risk of specific congenital malformations. Information on individual dietary supplementation intake has been recorded in the notification form in the Medical Birth Register of Norway from 1999 onwards. Birth defect cases are ascertained from the Medical Birth Registry, the Causes of Death Register, the National Insurance Scheme, and the National Patient Register. The association between folic acid supplementation before/during pregnancy and health outcomes in the newborn is currently investigated in a birth cohort (700,000 children), and evaluated by appropriate multiple regression methods for estimation of relative risk.

Knowledge whether folic acid supplementation is safe for the women and their children, with the goal to reduce the number of birth defects in the population, is important for health promotion strategies, such as continued recommendations of folic acid supplementation, or alternatively, folate food fortification of staple food in Norway and other European countries. Thus, the results of the project may be of substantial public health importance.

Long-term medical and social consequences of cancer in childhood and adolescence

Prosjektansvarlig: **Maria Winther Gunnes** (maria.gunnes@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

The general aim of this project is to examine later medical and social disabilities in individuals diagnosed with cancer in childhood and adolescence (below 25 years of age). More specifically, the project aims at exploring the relationship between cancer in childhood and adolescence and outcomes in adulthood in a national cohort.

The project aims at exploring the relationship between cancer in childhood and adolescence and outcomes in adulthood in a national cohort by linking the information from the Cancer Registry of Norway to information in other national registries that include data on subsequent health outcomes, medical disabilities, education, income, family status, social security benefits and unemployment compensation. Cancer is a rare occurrence in childhood and adolescence, with age-standardized incidence rates in the 1990s equaling 140 per million for children aged 0-14 years, and 157 per million for ages 0-19 years. Survival for childhood cancer has improved dramatically the last decades with 5 year survival rates in the range of 70-80%, and consequently, there are rising numbers of survivors of cancer in childhood, adolescence and young adulthood. These survivors receive follow-up for 5-10 years after treatment for their malignancy, but after this, there is no organized follow-up of these patients in Norway. This project aims at identifying problem areas within this cohort, with regards to both medical and social consequences, and to describe these in great detail, with the aim that this will contribute to gaining better knowledge on how to follow these survivors into and during adulthood. The first focus for this PhD scholarship within these registry data is to look at pregnancy rates and complications for the survivors as well as fetal/neonatal outcome of their babies, and compare these to the general population, born within the same time period as the survivors. By increasing the knowledge in this field, one will perhaps be better situated for counseling the survivors on possible future risks for establishing a family.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Ghaderi Sara, Lie Rolv Terje, Moster Dag, Ruud Ellen, Syse Astri, Wesenberg Finn, Bjørge Tone
Cancer in childhood, adolescence, and young adults: a population-based study of changes in risk of cancer death during four decades in Norway.
Cancer Causes Control 2012 Aug;23(8):1297-305. Epub 2012 jun 17
PMID: 22706693
- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Transkapillær væskebalanse hos barn- metodeutvikling og kliniske studier

Prosjektansvarlig: **Hans Jørgen Timm Guthe** (hans.joergen.timm.guthe@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Regulering av kroppsvann er en komplisert og dynamisk prosess med sentral betydning for liv og helse, særskilt hos barn og nyfødte. I dette prosjektet brukes etablerte metoder til økt forståelse av barns normale væskefysiologi samt å kartlegge mekanismer ved lekkasje av kroppsvann hos syke barn.

Væskevolum og kroppsvann hos barn er under streng regulering fra nyfødtperioden til ungdomsårene. Denne reguleringen er sentral for kroppens likevekt og sviktende regulering kan i sin ytterste konsekvens bety tap av liv og helse. Væskebalansen foregår primært som væskeskift over blodkarene og kan estimeres ved å måle kolloid osmotisk trykk (COP) og proteindistribusjon i vevsvæske og plasma. Dette er blitt studert og kartlagt i flere ulike dyremodeller og har dannet grunnlag for bedret forståelse av væskebalanse og væsketerapi ved ulike sykdomstilstander hos voksne mennesker. Data for bestemmelse av COP og proteininnhold hos barn mangler helt, og skyldes i hovedsak manglende metoder til å høste og analysere proteiner i vevsvæske samt etiske begrensninger i forhold til ikke terapeutisk forskning hos barn. I dag er metodene videreutviklet til å kunne analysere mindre volum vevsvæske og det er etisk større vilje til å la barn delta i kliniske studier.

Ved å sy veker inn i underhuden kan vi samle vevsvæske for bestemmelse av COP og proteininnhold. Tilsvarende kan en bestemme COP og proteininnhold i plasma fra en venøs blodprøve. Kjennskap til COP og proteininnhold i vevsvæske hos friske barn er en forutsetning for bedret forståelse av normal væskebalanse hos barnepopulasjonen. Informasjon om COP og protein i interstitial væske mangler helt for syke barn og bedret forståelse av kroppsvæskenes regulering er sentral i neonatal og pediatrik intensivbehandling.

Prosjektets første studie har sammenlignet verdier for COP, protein distribusjon og ekvibreringstid hos friske voksne frivillige. Det er målt COP i vevsvæske ved bruk av tørre og våte veker, for å etterprøve eksperimentelle dyremodeller. Videre har vi sett på om bruk av lokal anestesi påvirker mikrovaskulær permeabilitet og dermed COP i vevsvæske. Artikkel er publisert i PLoS One januar 2012.

I andre studie har vi målt COP og proteindistribusjon i vevsvæske hos friske barn mellom 2-10 år for å finne aldersrelaterte verdier for populasjonen. Preliminære funn viser at COP i interstitiet hos barn er lavere enn hos voksne og korrelerer med alder. Datainnsamling er avsluttet og artikkel forventes publisert i 2013.

Tredje studie inkluderer nyfødte barn med fødselsasfyksi. Også i denne populasjonen måler vi COP, proteindistribusjon og cytokinnivå i vevsvæske. Datainnsamling er godt i gang, funn er presentert på utenlands kongress, artikkel forventes publisert i 2013.

Prosjektets fjerde studie inkluderer premature og barn født til termin hvor vi karakteriserer væskefordeling ved blodtransfusjoner hos premature barn ved hjelp av fortynningsteknikker og matematiske modeller.

Siste studie av prosjektet omhandler væskefordeling hos barn som gjennomgår åpen (med hjerte-lunge-maskin) eller lukket (uten bruk av hjerte-lunge-maskin) hjertekirurgi ved å måle COP og proteininnhold i vevsvæske. Studiet er et samarbeid med Rikshospitalet, Oslo. Datainnsamling for første pasientgruppe er utført, analysearbeide av preliminaire data er i gang og artikkel under bearbeidelse.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Guthe Hans Jørgen Timm, Nedrebø Torbjørn, Tenstad Olav, Wiig Helge, Berg Ansgar

Effect of topical anaesthetics on interstitial colloid osmotic pressure in human subcutaneous tissue sampled by wick technique.

PLoS One 2012;7(2):e31332. Epub 2012 feb 14

PMID: 22348071

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Behandling av sosial fobi og panikklidelse med en trinnvis behandlingsmodell

Prosjektansvarlig: **Thomas Haug** (thomas.haug@psykp.uib.no), Annen institusjon med avtale med Helse Vest

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Prediktorer for utfall ved behandling av angstlidelser.

Prosjektet tar sikte på å identifisere faktorer som er forbundet med utfall og frafall ved behandling av angstlidelser med kognitiv atferdsterapi og veiledet selvhjelp. Dette belyses gjennom en systematisk litteraturgjennomgang og metaanalyse, samt utforskning av betydningen av ulike baseline- og prosessvariabler for utfall og frafall av behandling i en RCT studie.

Prosjektet tar gjennom 3 vitenskapelige arbeider sikte på å identifisere faktorer forbundet med effekt av behandling med selvhjelps programmer og ansikt til ansikt kognitiv atferdsterapi for angst lidelser. Prosjektet er en del av prosjektet "Angst hos barn og voksne. Kartlegging og behandling" der effekten av manualisert ansikt til ansikt kognitiv atferds terapi (KAT) blir sammenliknet med en KAT basert trappetrinnsmodell for panikklidelse og sosial angstlidelse i en randomisert kontrollert studie. Behandlingen har funnet sted i 9 voksenpsykiatriske poliklinikker i Helse Vest. Trappetrinnsmodellen består av 3 trinn: psykoedukasjon, internett basert selvhjelpsbehandling og manualisert ansikt til ansikt KAT.

Den 1. studien er en metaanalyse og metaregresjon av 56 publiserte randomiserte kontrollerte studier av selvhjelpsbehandling for angstlidelser. Resultatene fra denne studien indikerer at selvhjelpsbehandling har stor effekt sammenliknet med venteliste eller placebo behandling, og tilsvarende effekt som det en finner for ansikt til ansikt behandling. Videre indikerer resultatene at computerbasert selvhjelp er mer effektivt enn behandling med selvhjelps bøker, og en fant bedre utfall i studier som var utført på deltakere rekruttert gjennom massemedia og lignende, enn i studier som hadde rekruttert pasienter fra klinikken. Veiledning fra en terapeut synes bare i liten grad å ha innvirkning på utfallet av behandling. Resultatene fra denne studien indikerer at selvhjelps behandling kan være et vesentlig bidrag for at flere personer med angstlidelser kan få effektiv behandling.

Den 2. studien undersøker sammenhengen mellom utfall av KAT behandling for panikklidelse og sosial fobi og, på den ene siden alliansen pasienten opplever å ha til sin terapeut, og på den annen side terapeutens kompetanse i utførelsen av den aktuelle behandlingen. Terapeutens og pasientens vurdering av den terapeutiske alliansen blir kartlagt gjennom spørreskjema underveis i behandlingen, og terapeutens kompetanse blir vurdert av uavhengige eksperter gjennom videoskåring av 1-2 timer fra hver behandling. Denne studien inkluderer 120 pasienter behandlet av 22 ulike terapeuter. Foreløpige resultater indikerer at høyere kompetanse hos terapeuten er assosiert både med bedre utfall av behandlingen og større sannsynlighet for at pasienten gjennomfører behandlingen. Bedre allianse mellom terapeut og pasient synes også å være assosiert med et bedre utfall, spesielt når alliansen blir målt sent i behandlingen.

I den 3. studien undersøker hvordan blant annet sosiodemografiske faktorer, komorbiditet, varighet og alvorlighet av symptomer, interpersonlige problemer og motivasjon henger sammen med effekt av henholdsvis ansikt til ansikt KAT behandling, og mer lavintensiv behandling som psykoedukasjon og veiledet selvhjelp, og med frafall fra behandling.

Samlet tar prosjektet sikte på å gi implikasjoner for hvilken behandling som passer for ulike pasienter med angstlidelser, hvordan behandling kan optimaliseres for å gi økt effekt, og dermed hvordan flest mulig pasienter kan få effektiv behandling for sin angstlidelse.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Haug Thomas, Nordgreen Tine, Øst Lars Göran, Havik Odd E

Self-help treatment of anxiety disorders: a meta-analysis and meta-regression of effects and potential moderators.

Clin Psychol Rev 2012 Jul;32(5):425-45. Epub 2012 apr 21

PMID: 22681915

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

3 forskningspublikasjoner i 2012

Haug, T., T. Tangen, O.J. Hovland, T. Nordgreen, L. G. Öst & O. E. Havik

Therapist Competence and Alliance as Moderators of Treatment Effect and Dropout in Manualized CBT for Social Anxiety and Panic.

Annual conference for Behavioral and Cognitive Therapies (ABCT), 2012 National Harbor, USA

Haug, T., T. Nordgreen, L. G. Öst, T. Tangen, P. Carlbring, G. Andersson, E. Heiervang & O. E. Havik

Predictors of Treatment Outcome and Drop out for Face-to-Face CBT and Guided self-help. Results from an effectiveness trial.

42st EABCT Annual Congress, 2012. Geneva, Switzerland

Haug, T., T. Nordgreen, L. G. Öst & O. E. Havik

Self-help treatment of anxiety disorders: A meta-analysis and meta-regression of effects and potential moderators.

30th International congress of psychology. 27.07.12 Cape Town, South Africa

Impacts of a standardized checklist in surgery on patient safety, morbidity and mortality

Prosjektansvarlig: **Arvid Steinar Haugen** (Arvid.Haugen@Helse-Bergen.no), Helse Bergen HF

Sikkerhetskultur og sjekkliste for Trygg Kirurgi

På norske sykehus forekommer uønskede hendelser og komplikasjoner hos ca. 15 % av inneliggende pasienter. Omtrent halvparten er relatert til kirurgi. Vi undersøker om Verdens Helseorganisasjons sjekkliste for Trygg Kirurgi kan gi bedre pasientsikkerhetskultur og redusere dødelighet samt komplikasjoner ved kirurgiske operasjoner.

Flere internasjonale studier har nylig vist klar reduksjon i dødelighet og alvorlige komplikasjoner etter innføring av standardiserte sjekklister ved kirurgiske operasjoner. Effekten var størst for lavkostnadsland mens virkningsmekanismene var ukjente. Tilsvarende effekt er påvist i Nederland uten endring for kontrollsykehusene. Hensikten med denne studien er å finne ut om bruk av Verdens Helseorganisasjons (WHOs) sjekkliste for Trygg Kirurgi kan forbedre pasientsikkerhetskulturen hos operasjonspersonell og redusere dødelighet og komplikasjoner ved kirurgi i Helse Vest.

Sjekklisten for Trygg Kirurgi består av tre deler, hvor hele operasjonsteamet samles og gjennomgår punktene; (1) "Forberedelse (før innledning av anestesi)", (2) "Time-out (før operasjonsstart)" og (3) "Avslutning (ved operasjonsslutt)". Sjekklisten er designet for blant annet å bedre kommunikasjon og utveksling av kritisk informasjon i teamet og for å fungere som en sikkerhetsbarriere for uønskede hendelser på operasjonsstuen.

I den første del studien undersøkte vi hvordan pasientsikkerhetsklimaet ble oppfattet av 575 kirurgisk ansatte ved Haukeland Universitetssykehus før innføring av WHO sjekklisten. Vi fant at sammenlignet med USA og Nederland var oppfatningen av pasientsikkerhetskulturen generelt mindre positivt hos operasjonspersonalet (kirurger, anestesileger, anestesi og operasjonssykepleiere, samt støttepersonale). Norsk personell hadde betydelig lavere gjennomsnitt skår enn amerikansk personell når det gjaldt rapportering av uønskede hendelser, tilbakemeldinger ved slik rapportering og oppfatning av at man har en lærende organisasjon i forhold til pasientsikkerhet.

Undersøkelsen viste også at det kirurgiske personalet hadde en klar oppfatning av at toppledelsens engasjement/støtte for pasientsikkerhet kun i liten grad var synliggjort. Videre fungerte undersøkelsen som en validering av spørreskjemaet (Hospital SOPS) slik at det kan brukes ved denne type undersøkelser hos norsk kirurgisk personale. Studien er publisert i et amerikansk vitenskapelig tidsskrift og presentert på nasjonale og internasjonale konferanser.

Den andre del studien undersøker i hvilken grad pasientsikkerhetsklimaet ble påvirket ved innføringen av den kirurgiske sjekklisten. Her sammenlignes pasientsikkerhetskulturen før og etter innføring av sjekklisten for Trygg Kirurgi, med en kontrollgruppe som ikke brukte sjekklisten i samme periode. Vi fant at det var endring for intervensjonsgruppen på to sikkerhetsfaktorer: en reduksjon av rapportering av nærhendelser og en økt opplevelse av at en er adekvat bemannet for å håndtere vanskelige situasjoner. Arbeidet er akseptert for publisering i et britisk anestesitidsskrift i 2013.

I den tredje delen av studien undersøkes effekten av sjekklisteinnføringen på dødelighet og alvorlige komplikasjoner for over 4000 pasienter i Helse Vest (Bergen og Førde). Arbeid med innhenting av data er ferdig og data vil kvalitetssikres utover i 1. kvartal med mål om publisering i løpet av året.

Studien er tilknyttet den regionale helsefaglige forskningssatsingen i Helse Vest: Strategisk forskningsprogram i kunnskapsbasert praksis innen helsefag. Satsingen skal blant annet generere ny kunnskap ved å studere, vurdere og forbedre fagutøvelsen innen rammen av kunnskapsbasert praksis. Studien er gjennomført av "Surgical Safety Study Group of Bergen". En kvalitativ studie som utgår fra denne forskningsgruppen, er publisert i 2012. Den beskriver anestesi og operasjonssykepleieres erfaringer ved bruk av WHO's sjekkliste for Trygg Kirurgi.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Wæhle Hilde Valen, Haugen Arvid Steinar, Søfteland Eirik, Hjälmhult Esther

Adjusting team involvement: a grounded theory study of challenges in utilizing a surgical safety checklist as experienced by nurses in the operating room.

BMC Nurs 2012;11():16. Epub 2012 sep 7

PMID: 22958326

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

5 forskningspublikasjoner i 2012

Wæhle HV, Haugen AS, Søfteland E, Hjälmhult E.

Adjusting team involvement: A grounded theory study of challenges in utilizing a surgical safety checklist as experienced by nurses. 9th Convention of the Norwegian Nurses Organisation, Oslo, Norway, 25.-26. September, 2012.

Haugen AS, Høyland S, Thomassen Ø, Aase K

WHO's Safe Surgical Checklist a qualitative study of experiences after two years use.

2nd Nordic Conference on Research in Patient Safety and Quality in Healthcare - NSQH 2012 Copenhagen, Denmark, 6.-7. March 2012.

Haugen AS, Høyland S, Thomassen Ø, Aase K

It is a state of mind, not a piece of paper - a qualitative study of checklists in surgery.

National Networking Conference in Evidence Based Practice, Bergen University College, Norway 23.-24. April 2012.

Haugen AS, Søfteland E, Eide GE, Nortvedt MW, Harthug S

Patient Safety Climate in Anaesthesia and Surgery.

World Congress for Nurse Anaesthetists, Ljubljana, Slovenia, 28. May, 2012.

Høyland S, Haugen AS, Thomassen Ø

The nature of operating room time in interdisciplinary surgical operations.

PSAM 11 ESREL 2012, (11th International Probabilistic Safety Assessment and Management Conference and The Annual European Safety and Reliability Conference) Scandic Marina Congress Center, Helsinki, Finland 15.-29. June 2012.

Immuno-endocrine interactions in autoimmune Addison's disease

Prosjektansvarlig: **Alexander Hellesen** (rhe062@med.uib.no), Helse Bergen HF

Immunologiske mekanismer ved autoimmun Addisons sjukdom

Ved autoimmun Addisons sjukdom vert binyrebarken øydelagt av immunforsvaret. Vi har vist at cellene i binyrebarken reagerer på virusstrukturar med å skilje ut stoff som tiltrekker seg immunforsvaret. På denne måten kan binyrebarken potensielt bidra til sin eigen undergang ved å rekruttere skadelege komponentar frå immunsystemet.

Addisons sjukdom (AS) skuldast svikt i binyrebarken, noko som gir mangel på viktige hormon som kortisol og aldosteron. Den hyppigaste årsaka til slik svikt i vestlege land er eit såkalla autoimmunt angrep kor komponentar i immunforsvaret går til angrep på dei hormonproduserande cellene i binyrebarken og øydelegg desse. Det er foreløpig uvisst kva som set i gong denne destruktive reaksjonen og kva som verkeleg tek livet av binyrebarkcellene.

Dei fleste pasientane med AS har påviselege antistoff i blodet retta mot spesifikke protein i binyrebarken, men kva rolle desse antistoffa spelar i utvikling av sjukdommen er usikkert. Av andre komponentar i immunforsvaret ser såkalte T lymfocytar ut til å spele ei viktig rolle. Samtidig er det kjend at cellene i binyrebarken har evne til å påverke immunsystemet. I dette prosjektet undersøker vi derfor potensielle mekanismer som kan bidra til destruksjon av binyrebarkceller og utvikling av AS.

I 2012 har vi fokusert arbeidet på korleis binyrebarken sjølv kan bidra til utvikling av AS. Dette har kulminert i ein nyleg publisert artikkel der vi viste at strukturar assosiert med ei rekke virus vert gjenkjent av binyrebarkceller og fører til utskilling av stoff som kan tiltrekke seg celler frå immunforsvaret. På denne måten kan binyrebarken bidra til sin eigen undergang ved å tiltrekke seg skadelege celler. I fortsettelsen vil vi undersøke vidare muligheten for virus som ein utløysande faktor for AS. Vi vil og fokusere på andre mekanismer som vil kunne vere operative i angrepet på binyrebarken. Studiene avsluttast etter planen ved årsskiftet 2014/2015.

2 forskningspublikasjoner i 2012

Hellesen A, Bratland E, Husebye ES

Poly (I:C)-induced CXCL10 production in adrenocortical cells - implications for autoimmune Addison's disease?

European Congress of Immunology, Glasgow 2012

Hellesen A, Bratland E, Husebye ES

Endogenous production of CXCL10 by adrenocortical cells and its implications for autoimmune Addison's disease.

8th International Congress on Autoimmunity, Granada 2012

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Organspesifikke autoimmune sykdommer ROAS

(Registeret er eneste datakilde.)

Functional imaging to promote individualized and targeted therapy in endometrial cancer

Prosjektansvarlig: **Jenny Hild Aase Husby** (jenny.hild.aase@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Funksjonell MR og PET ved livmorkreft

Livmorkreft er den vanligste formen for underlivskreft i Norge. Dette prosjektet søker å kartlegge kreftsvulstens egenskaper basert på funksjonelle MR- og PET undersøkelser. Vi tror prosjektet kan gi oss ny kunnskap om biomarkører av betydning for målrettet behandling av livmorkreft.

Livmorkreft er den hyppigste formen for underlivskreft i vestlige land og forekomsten øker. Hos 15-20 % av pasientene har sykdommen et aggressivt forløp. Karydannelse (angiogenese) er nødvendig for vekst og spredning av en kreftsvulst. Vevsundersøkelser av kreftsvulster har avdekket en rekke markører som har sammenheng med økt kardannelse i svulsten. I hvilken grad de ulike markørene er uttrykt i svulsten har vist seg å påvirke sannsynlighet for tilbakefall og mulighet for helbredelse ved livmorkreft. Undersøkelser med nye avanserte MR metoder og PET med bruk av egnede radioaktive isotoper kan kartlegge funksjonelle aspekter ved en kreftsvulst slik som grad av karydannelse i svulsten. Aktuelle bildefunn kan potensielt gi nyttig informasjon om svulstens aggressivitet og pasientens leveutsikter.

Pasienter med nydiagnostisert livmorkreft henvist til Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssykehus har siden 2009 fått tilbud om preoperativ MR undersøkelse. De funksjonelle MR opptakene blir undersøkt spesielt med tanke på å kartlegge svulstens vekstmønster og blodforsyning. Aktuelle bildekarakteristika sammenholdes med kjente markører for sykdomsaggressivitet fra vevsundersøkelsen av svulsten utført etter operasjonen. Vi høster nå nyttige erfaringer i dette arbeidet, og har så langt inkludert nesten 200 pasienter i MR studien.

Pasienter med nydiagnostisert livmorkreft får nå også tilbud om preoperativ PET/CT undersøkelse, og 80 pasienter er til nå undersøkt. Dette muliggjør en unik sammenlikning av de funksjonelle egenskapene i svulsten fremstilt ved MR- og PET undersøkelsene. Svulstens metabolisme basert på PET skal sammenholdes med kjente markører for sykdomsaggressivitet fra vevsundersøkelsen av svulsten, slik at vi kan høste ny kunnskap om den kliniske betydningen av aktuelle funksjonelle bildefunn.

På sikt håper vi at funksjonelle MR- og PET undersøkelser kan muliggjøre tidlig igangsettelse av skreddersydd behandling tilpasset svulstens egenskaper hos den enkelte pasient. Dette håper vi vil føre til en betydelig forbedret prognose i fremtiden også for pasienter med den mest aggressive kreftformen.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Haldorsen Ingrid S, Husby Jenny A, Werner Henrica M J, Magnussen Inger J, Rørvik Jarle, Helland Harald, Trovik Jone, Salvesen Øyvind O, Espeland Ansgar, Salvesen Helga B
Standard 1.5-T MRI of endometrial carcinomas: modest agreement between radiologists.
Eur Radiol 2012 Jul;22(7):1601-11. Epub 2012 mar 28
PMID: 22453859
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

1 forskningspublikasjon i 2012

Husby JA, Salvesen HB, Biermann M, Haldorsen IS
Value of preoperative FDG-PET/CT in endometrial carcinomas. A pilot study.
MedViz conference January 2012, NSNM June 2012 and MedIm conference November 2012

Forskerutdanning - dr.grad 911714

[123I]FP-CIT SPECT in Dementia with Lewy bodies: Predictive power and clinical correlates

Prosjektansvarlig: **Françoise van den Haak-Siepel** (f.j.vandenhaak.siepel@gmail.com), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM).

Gir reduksjon av dopamin-opptak målt med [123I]FP-CIT SPECT i hjernen mer innsikt i diagnose, prognose og de spesifikke mekanismene bak de kliniske symptomene i demens med Lewy-legemer?

Antall personer som får en demenssykdom forventes å øke. Demens med Lewy-legemer (DLB) er den nest vanligste årsaken til degenerativ demens, og deler vanlige kliniske og patologiske kjennetegn med andre undergrupper av demens. Pasienter med DLB lider ofte av symptomer som hallusinasjoner, kognitive svingninger og parkinsonisme. De spesifikke mekanismene som ligger bak de ulike kliniske symptomene i DLB er lite kjent, og derfor foreligger det heller ingen mekanismebaserte terapier samt at det eksisterer svært få behandlinger som retter seg mot symptomene.

Dopaminerg bildebehandling av dopaminaktive transportere (DAT) scan, som [123I]FP-CIT SPECT har i økende grad blitt en del av utredningen og diagnostiseringen av DLB grunnet den alvorlige nigrostriatale dopaminerge degenereringen med tap av dopaminopptak i caudate og putamen.

Målet med dette prosjektet er å undersøke sammenhengen mellom striatal dopaminaktivitet basert på [123I]FP-CIT SPECT og psykiatriske, kognitive og motoriske symptomer med henblikk på hvitsubstans-lesjoner og kortikal atrofi i det kliniske og longitudinelle sykdomsforløpet hos pasienter med DLB.

I 2012 ble SPECT-bildene av 53 pasienter med mistanke om DLB fra Demensstudien på Vestlandet (DemVest-studien) visuelt analysert og knyttet sammen med de kliniske symptomene man mistenkte hang sammen med en DLB ved hjelp av en klyngeanalyse. Man så spesielt på pasienter med normale SPECT-bilder som viste symptomer på DLB, og på pasienter med unormale SPECT-bilder, men som ikke hadde kliniske symptomer, ved bruk av mer detaljerte undersøkelser. Symptomutviklingen gjennom oppfølgingsårene ble visualisert. Foreløpige resultater viser at pasienter uten kliniske symptomer og unormale SPECT-bilder på første kartleggingstidspunkt utviklet kliniske symptomer på DLB i løpet av oppfølgingsmålingene. I tillegg ble bildene analysert kvantitativt ved bruk av Xeleris 3 fra GE Medical.

Resultatene ble presentert blant annet på SPECT and PET in Neurology and Psychiatry Conference i Groningen (Nederland) april 2012, og på konferansen for Norsk selskap for nukleærmedisin og molekylær avbildning i Tromsø i mai 2012.

1 forskningspublikasjon i 2012

Françoise J. Siepel, Mona K. Beyer, Arvid Rongve, Tirza C. Buter, Jan Booij, Kolbjørn S. Brønnick, Dag Aarsland.
The value of [123I]FP-CIT SPECT in suspected Dementia with Lewy Bodies
MedViz, Bergen, Norway 17 January 2012

A whole-genome approach to monogenic and type 1 diabetes in children: Copy-number variation and exome screening

Prosjektansvarlig: **Henrik Underthun Irgens** (henrik.underthun.irgens@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Helgenomisk tilnærming til arvelig diabetes og barnediabetes

Diabetes er blitt en folkesykdom. Målet til prosjektet er å identifisere nye diabetesgener slik at en kan bedre diagnostikken og finne målrettet og bedre behandling av diabetes.

Diabetes er en folkesykdom med epidemisk økende forekomst og høy grad av sykkelighet. Nylig har det vært et gjennombrudd når det gjelder identifikasjon av diabetesrisikogener. Selv om genom-vide assosiasjonsstudier av type 2 diabetes har vært vellykket for å finne vanlige genvarianter assosiert med diabetes, synes verdien begrenset for å kunne predikere utvikling av diabetes og dens komplikasjoner. Kandidatgen og posisjonell kloning av gener som forårsaker monogen diabetes og diabetes type 1B har imidlertid ført til identifisering av minst ti diabetesgener hvor den prediktive verdien er svært høy. I tillegg har flere av disse genene vist seg å kunne føre til målrettet og bedre behandling og dermed redusere komplikasjoner man vanligvis ser ved diabetes. Derfor ønsker vi fortsatt å fokusere på familiestudier og monogen diabetes. Vi har som hypotese at det er uoppdagede diabetesgener som kan identifiseres hos pasienter med monogen diabetes og type 1B diabetes ved en systematisk tilnærming med genom-vid kopinummervariantanalyse og dybdesekvensering av eksomet (alle genene). Ved hjelp av våre to nasjonale registre for monogen (MODY) og barnediabetes, ønsker vi å screene utvalgte tilfeller med kopinummervariantanalyse og dybdesekvensering. Vår forskning er tverrfaglig, har en translasjonell tilnærming, passer med Nasjonal strategi for diabetesområdet og drar fordel av FUGE-plattformer og nasjonale registre. Identifisering av nye diabetes gener er viktig for diagnose og kan lede til målrettet og bedre behandling av pasienter med diabetes.

Foreløpige funn: Ved systematisk gjennomgang av barnediabetes registeret har en funnet at minimum forekomsten av MODY blant barn med diabetes er 1,1 %. Videre har en funnet forekomsten av MODY i barnebefolkningen er minimum 87,7/million. (Foreløpig upubliserte data.)

Ved heleksom sekvensering og kopinummervariantanalyse har en funnet en rekke gener som er interessante i forhold til arvelig diabetes. Ved gjennomgang av de 9 første familiene der det er gjennomført hel eksom sekvensering har en i 3 familier funnet forklaringen. I en familie førte funnet til bedret behandling ved at en kunne gå fra insulin til sulfunylurea. (Publiserte data)

Ved kopinummervariantanalyse har en funnet to familier der genet glycogenin 2 er borte. Dette genet ligger på X kromosomet og medfører dermed at menn i disse familiene kan mangle genet fullstendig. En har to varianter av glycogenin i kroppen, der glycogenin 1 er lokalisert i alle celler, mens glycogenin 2 er uttrykt primært i lever. Glycogenin har evnen til å danne en kort kjede av glukose molekyler og initierer således dannelsen av glykogen. En har trodd at glycogenin 2 er viktig for lagring av sukker som glykogen i leveren. Vår studie viser imidlertid at dette ikke er tilfellet. Det viser seg at personer som mangler genet har evne til å mobilisere glukose fra leveren. Immunhistokjemi viser at glycogenin 1 er til stede, mens glycogenin 2 er fraværende. Det har imidlertid vært vanskelig å knytte dette til diabetes, selv om funnet ble gjort i to familier med stor forekomst av diabetes.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Johansson Stefan, Irgens Henrik, Chudasama Kishan K, Molnes Janne, Aerts Jan, Roque Francisco S, Jonassen Inge, Levy Shawn, Lima Kari, Knappskog Per M, Bell Graeme I, Molven Anders, Njølstad Pål R

Exome sequencing and genetic testing for MODY.

PLoS One 2012;7(5):e38050. Epub 2012 mai 25

PMID: 22662265

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Barne- og ungdomsdiabetes

(Registeret er en vesentlig datakilde.)

Exercise Training to Reduce Ventricular Arrhythmia in Patients with Ischemic Heart disease and ICD - The Ethic Study

Prosjektansvarlig: **Kjetil Isaksen** (kjetil.isaksen@lyse.net), Helse Stavanger HF

Studien er en prospektiv kontrollert "open label" kohort studie. Studie populasjonen består av pasienter med koronar hjertesykdom og "implantable cardioverter defibrillator" (ICD). Pasientene gjennomfører en tre måneders treningsperiode (høyintensiv aerob trening 3x ukentlig) versus en kontrollgruppe uten noen intervensjon.

Den underliggende hypotese er at denne form for trening er i stand til å bedre koronar perfusjon hos pasienter med ICD og koronarsykdom, og at en eventuell reduksjon i ischemi hos denne pasientgruppen kan påvirke frekvensen av dysrytmi. Markøren "Ischemia modulated albumin" IMA måles i forbindelse med stress testing før og etter avsluttet treningsintervensjon, det registreres også maksimalt oksygenopptak før og etter intervensjonen, for å bekrefte at treningen har hatt ønsket effekt. Arytmi hendelser leses av før og etter intervensjonen ved ICD interrogering.

Det er gjort svært få studier på trening av ICD pasienter, vi undersøker også gjennomføringsevnen av slik trening (feasibility) med særlig fokus på sikkerhetsaspektet. Videre hvorvidt en slik treningsintervensjon påvirker livskvalitet, da det er et kjent fenomen at ICD pasienter ofte er engstelige for å pådra seg ICD sjokk i forbindelse med fysisk aktivitet/høy puls.

Fremdrift Ph.d prosjektet - ETHIC intervensjon - publikasjoner til graden:

- Rekruttering og gjennomføring av datainnsamling/trening i perioden våren 2009 til våren 2012. Totalt 40 pasienter hvorav 25 i treningsarmen av intervensjonen.
- Vår 2010 startet arbeidet med første artikkel. En oversiktsartikkel om tidligere arbeider på trening av pasienter med ICD, publisert våren 2011.
- Høst 2012, startet arbeid med data bearbeiding fra ETHIC intervensjonen.
- Høst 2012- 2013- 2014, fortsette dataanalyser. Skrivearbeid med resterende publikasjoner og sammenskriving.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Morken Ingvild M, Isaksen Kjetil, Karlsen Bjørg, Norekvål Tone M, Bru Edvin, Larsen Alf Inge
Shock anxiety among implantable cardioverter defibrillator recipients with recent tachyarrhythmia.
Pacing Clin Electrophysiol 2012 Nov;35(11):1369-76. Epub 2012 sep 4
PMID: 22946670

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Strålebehandling ved bløtvevssarkom - betydning for lokal kontroll og prognose.

Prosjektansvarlig: **Nina Louise Jebsen** (njeb@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen

Strålebehandling ved bløtvevssarkom i ekstremiteter og kroppsvegg

Prosjektet er basert på et skandinavisk forskningssamarbeid om den sjeldne kreftsykdommen bløtvevssarkom. Effekter av strålebehandling som tillegg til kirurgi ved lokalisert sykdom er undersøkt og viser at strålebehandling bedrer lokal sykdomskontroll. Hvilken stråledose som er optimal er foreløpig ikke avklart.

Bløtvevssarkom (bløtvevskreft) er en heterogen gruppe av ondartede svulster som kan forekomme overalt i kroppen og utgår fra ulike typer bløtvev (muskler, fett, bindevev ol.). Forekomst i Norge er ca 140 nye tilfeller per år. De fleste bløtvevssarkom er lokalisert i ekstremitetene, oftest i låret. Hovedbehandlingen er kirurgi hvor man søker å bevare ekstremiteter (armer, ben) med tilfredsstillende funksjon. Adjuvant strålebehandling er et viktig supplement til kirurgi, og bidrar til å redusere risiko for lokalt tilbakefall. Skandinavisk Sarkomgruppe (SSG) omfatter spesialiserte sarkomsentre i de nordiske landene og utarbeider behandlingsretningslinjer for sarkom, samt leder kliniske behandlingsprotokoller. I 1986 ble et register opprettet for prospektivt å innhente data om alle sarkompasienter i Skandinavia.

Data fra SSG-registeret var grunnlaget for en longitudinell gransking med hensyn til effekten av strålebehandling som tillegg til kirurgi på lokalt tilbakefallsrate. Vår analyse av 1093 pasienter med bløtvevskreft lokalisert i ekstremiteter eller kroppsvegg viste at strålebehandling signifikant forbedret lokal sykdomskontroll, og at nytten av strålebehandlingen økte med økende antall risikofaktorer for lokalt tilbakefall (som for eksempel tumorstørrelse og malignitetsgrad).

Både cellegiftbehandling og strålebehandling har hatt en stadig større betydning innen behandling av bløtvevssarkom. SSG gjennomførte mellom 1998 og 2007 en prospektiv multisenterstudie med postoperativ cellegiftbehandling og akselerert strålebehandling (to strålefraksjoner per dag) for bløtvevssarkom i ekstremiteter/kroppsvegg med høy risiko for tilbakefall. Til sammen 119 pasienter oppfylte inklusjonskriteriene. Analysene viste oppmuntrende resultater med hensyn på sykdomskontroll og total overlevelse, med et moderat og akseptabelt bivirkningsnivå. Resultatene fra studien er brukt i utformingen av en pågående SSG-studie hvor design av strålebehandling og doser av cellegift er justert i henhold til våre funn.

Den kirurgiske marginen er viktigste prediktor for lokal kontroll og marginfastsettelsen i SSG ble derfor validert. En ettergransking av kirurgiske marginer gjennomført av fire sarkomkirurger resulterte i stor enighet (80 %) mellom opprinnelig marginklassifikasjon og re-evalueringen, og demonstrerte tilfredsstillende reproducerbarhet og generaliserbarhet av denne parameteren.

Det er ikke konsensus om hvilken stråledose som er optimal ved behandling av bløtvevssarkom, og behandlingsanbefalinger fra SSG skiller seg noe fra europeiske og nordamerikanske. I en studie av 462 bløtvevssarkompasienter fra SSG-registeret som har gjennomgått adjuvant strålebehandling, fant vi ingen signifikant korrelasjon mellom lokal kontroll og adjuvant stråledose korrigert for kjente prognostiske faktorer. En moderat stråledose på 50 Gy resulterte i god lokal kontroll etter vid kirurgisk margin. Tilleggsdose er anbefalt etter intralesjonell kirurgisk margin, og kan vurderes til kritiske områder etter marginal margin. Best lokal kontroll ble demonstrert for gruppen som fikk akselerert strålebehandling kombinert med kjemoterapi. I tillegg til kirurgisk margin bør total stråledose individualiseres på bakgrunn av svulstenes beliggenhet, størrelse og biologiske aggressivitet.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Trovik Clement S, Skjeldal Sigmund, Bauer Henrik, Rydholm Anders, Jebsen Nina
Reliability of Margin Assessment after Surgery for Extremity Soft Tissue Sarcoma: The SSG Experience.
Sarcoma 2012;2012():290698. Epub 2012 jun 18
PMID: 22761544
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

1 forskningspublikasjon i 2012

Jebsen N, Engellau J, Engström K, Bauer HCF, Monge OR, Muren LP, Eide GE, Trovik C, Bruland Ø
Patterns of local recurrence and dose fractionation of adjuvant radiotherapy in 462 patients with soft tissue sarcoma
Submittert 03.01.13 til Int J Radiat Oncol Biol Phys

Maligne blodsykdommer ved primært Sjögrens syndrom

Prosjektansvarlig: **Svein Joar Auglænd Johnsen** (sveinjoar@hotmail.com), Helse Stavanger HF

Primært Sjögrens syndrom er en autoimmun sykdom som er assosiert med utvikling av lymfekreft, ofte i relasjon til spyttkjertler. Målsettingen med prosjektet er å avklare hvor hyppig lymfekreft forekommer ved primært Sjögrens syndrom, og videre undersøke vevsprøver med tanke på faktorer som har betydning for kreftutviklingen.

Den autoimmune sykdommen primært Sjögrens syndrom angriper vanligvis eksokrine kjertler, det vil si tåre- og spyttkjertler. Dette fører til betennelse og ødeleggelse av kjertelvevet, og konsekvensene av dette er nedsatt tåre- og spyttproduksjon. I tillegg dannes det ofte autoantistoff, det vil si antistoff som er rettet mot eget vev. En rekke forskjellige kriterier har gjennom tidene vært brukt for å stille diagnosen primært Sjögrens syndrom. Fra 2002 ble det foreslått nye internasjonale kriterier for å stille diagnosen som forutsetter standardiserte undersøkelser med tanke på tåreproduksjon, spyttproduksjon, autoantistoffer og betennelsesforandringer i spyttkjertler (dokumentert ved hjelp av en vevsprøve) for å stille diagnosen. En studie fra Rogaland og Hordaland viser at denne tilstanden er sjelden, med en forekomst på 0,05 % i dette området.

Det er kjent at pasienter med primært Sjögrens syndrom har en overhyppighet av lymfekreft av typen non-Hodgkins lymfom (NHL). Forekomsten av lymfekreft har variert betydelig i forskjellige studier, og årsaken til lymfekreft hos disse pasientene er ikke kjent. Hensikten med prosjektet er derfor todelt. Vi ønsker å avklare hvor hyppig lymfekreft forekommer ved primært Sjögrens syndrom. Videre ønsker vi å undersøke vevsprøver fra spyttkjertelbiopsier og kreftsvulster med avanserte molekylære metoder med den hensikt å kunne identifisere faktorer og aktiveringsveier som har betydning for kreftutvikling.

Vi har opprettet et register over alle pasienter i Rogaland og Hordaland med primært Sjögrens syndrom diagnostisert etter internasjonalt aksepterte kriterier, totalt 443 pasienter. Videre har vi har undersøkt hyppigheten av lymfekreft hos disse pasientene ved hjelp av dette registeret ved å koble dette mot Kreftregisteret. Totalt har vi i Rogaland og Hordaland har vi identifisert 7 (1,6 %) pasienter med primært Sjögrens syndrom som utviklet lymfekreft i løpet av en observasjonstid på 3813 år. Vi har sammenlignet dette med risikoen i befolkningen generelt, og vi finner da etter korleksjon for kjønn og alder så har pasientene med primært Sjögrens syndrom 9 ganger forhøyet risiko for lymfekreft i forhold til befolkningen generelt. Dette er lavere enn hva som er vist tidligere, og disse resultatene er nylig publisert i et internasjonalt tidsskrift.

Vi samarbeid med Kreftregisteret har vi identifisert så mange pasienter som mulig med kombinasjon av primært Sjögrens syndrom og lymfekreft på landsbasis i Norge. Vi har samlet inn vevsprøver tett fra både svulster og spyttkjertler hos disse pasientene, og 18 svulster er hittil farget og klassifisert på nytt etter dagens diagnosesystem. Spyttkjertler fra pasienter med primært Sjögrens syndrom både med lymfom (10 pasienter) og uten lymfom (29 pasienter) er undersøkt med tanke på dannelse av lymfeknutelignende betennelsesforandringer som nylig er vist å være relatert til utvikling av lymfekreft hos disse pasientene. Videre har vi undersøkt svulster og spyttkjertler med tanke på klonalitet, og dette er gjort etter standardiserte metoder fra kreftdiagnostikk som kalles Biomed-2 PCR. Våre resultater tyder på at det finnes identiske betennelsesceller i svulster hos forskjellige pasienter, og på bakgrunn av dette, ønsker vi å undersøke hva disse betennelsescellene er rettet mot, det vil si hvilket antigen de binder.

Vi deltar også i et samarbeidsprosjekt med Sverige hvor det er gjort genetiske analyser av 109 gener (totalt 1536 snipper) hos pasienter med primært Sjögrens syndrom. Vi har sammenlignet 76 pasienter med dannelse av lymfeknutelignende betennelsesforandringer i spyttkjertlene med 244 pasienter som ikke har dette og funnet forskjell i gener som er relatert til signalering (cytokinene CCL7/CCL11), men disse resultatene er enda ikke publisert.

De kliniske konsekvensene av prosjektet er i første omgang bedre informasjon til disse pasientene, og det videre arbeidet vil kunne gi kunnskap som kan være utgangspunkt for eventuell behandlingsutprøving eller til seleksjon av pasienter som skal ha forebyggende medikamentell behandling.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Bolstad Anne Isine, Le Hellard Stephanie, Kristjansdottir Gudlaug, Vasaitis Lilian, Kvarnström Marika, Sjöwall Christopher, Johnsen Svein Joar Auglænd, Eriksson Per, Omdal Roald, Brun Johan G, Wahren-Herlenius Marie, Theander Elke, Syvänen Ann-Christine, Rönnblom Lars, Nordmark Gunnel, Jonsson Roland

Association between genetic variants in the tumour necrosis factor/lymphotoxin α /lymphotoxin β locus and primary Sjögren's syndrome in Scandinavian samples.

Ann Rheum Dis 2012 Jun;71(6):981-8. Epub 2012 jan 30

PMID: 22294627

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Johnsen Svein J, Brun Johan G, Gøransson Lasse G, Småstuen Milada C, Johannesen Tom B, Haldorsen Karstein, Harboe Erna, Jonsson Roland, Meyer Peter A, Omdal Roald

The risk of non-hodgkin lymphoma in primary sjögren's syndrome, a population-based study.

Arthritis Care Res (Hoboken) 2012 Nov. Epub 2012 nov 8

PMID: 23139233

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Early breast cancer prognostication by genomics and proteomics

Prosjektansvarlig: **Kristin Jonsdottir** (kristin.jonsdottir@sus.no), Helse Stavanger HF

Prognostisk verdi av biologiske markører i brystkreft pasienter

I Norge får i underkant av 3000 kvinner diagnosen brystkreft hvert år. Av disse pasientene er ca. 70 % lymfeknute negative (LN) og de har en relativ god prognose. Behandling er operasjon og i tillegg gis stråling og medikamenter for å redusere risikoen for tilbakefall. Det er bare 15-25 % av alle LN pasienter som får tilbakefall uten strålebehandling, og bivirkningene av behandlingen kan ikke neglisjeres. Korrekt diagnose er viktig for å unngå under- og overbehandling av brystkreft pasientene.

Vår forskningsgruppe med professor Jan Baak i spissen har tidligere vist at antall celledelinger (Mitotisk Aktiv Indeks= MAI) i svulstvev er den sterkeste prognostiske faktoren i lymfeknute negative brystkrefter, både for kvinner under 55 år og de mellom 55-70 år. Når protokollen for telling av celledelinger (proliferasjon) følges nøye, har MAI veldig god reproduserbarhet. Metoden er derimot vanskelig å automatisere og våre studier viser at manuell telling kan være unøyaktig når protokollen ikke blir fulgt.

Genetiske forandringer i celler er en viktig del av kreftutviklingen og kommersielle genekspresjons tester for å klassifisere kreftsvulsten, er nå tilgjengelig. Disse testene er basert på mikromatrise teknologi (høykapasitetsanalyse) og fungerer best på RNA isolert fra frosset vev. Dette gjør testene både dyre og vanskelige å tilpasse for alle typer svulster. Flere gener som har betydning på proliferasjon er inkludert i testene. Det er derfor svært interessant å se om slike tester kan forutse tilbakefall bedre enn vår enkle og billige måte å telle proliferasjon på. Vi har utført mikromatriseanalyser på frosset vev fra 94 brystkreftpasienter for å svare på dette spørsmålet, og statistiske dataanalyser er utført i samarbeid med biostatistiker Jørg Assmus, PhD, fra Kompetansesenter for klinisk forskning, Helse Vest. Artikkelen ble sendt til tidsskriftet PlosOne desember 2012.

Myristoylated alanin-rich C kinase substrat Like-1 (MARCKSL1) er et membranbundet protein som er knyttet til spredning av celler, integrin aktivering og eksocytose. I en av våre studier ble 305 lymfeknute negative brystkreft pasienter undersøkt for MARCKSL1 uttrykk ved immunhistokjemi og kvantitativ real-time PCR. Resultatene ble sammenlignet med klassiske prognostiske markører som stadium, østrogen reseptor og proliferasjon, ved hjelp av enkle og multivarians overlevelsesanalyse. Pasienter med høyt uttrykk av MARCKSL1 proteinet (n = 23) viste en 44 % overlevelse vs. 88 % overlevelse i gruppen med lavt uttrykk av MARCKSL1 proteinet. Kombinasjonen av MARCKSL1 protein og PPH3 (en proliferasjonsmarkør) har den sterkeste uavhengige prognostisk verdi, sett ut i fra en multivarians analyse. Pasienter med høyt uttrykk av PPH3 og høy MARCKSL1 protein hadde 45 % overlevelse vs. 78 % overlevelse med lav MARCKSL1 protein uttrykk. Denne studien viste at MARCKSL1 har en sterk prognostisk verdi i lymfeknute negative brystkreft pasienter med høy proliferasjon. Artikkelen ble publisert i tidsskriftet Breast Cancer Research and Treatment i september 2012.

I 1993 ble det oppdaget at ikke-kodende RNA molekyler spilte en viktig rolle i reguleringen av gener. Disse RNA molekylerne, såkalte mikroRNA, er 21-23 nukleotider i lengde og utgjør den største familien av ikke-kodende RNA molekyler. MikroRNA er sekvensspesifikke og bidrar til nedbrytningen av budbringer RNA (mRNA) eller hindrer oversettingen av mRNA til protein. Per i dag er det funnet over 1000 mikroRNA i det humane genom. Hvilke biologiske prosesser hver av disse deltar i, er fortsatt noe ukjent. Noen mikroRNA er funnet å være nedregulert i en rekke svulster og i noen tilfeller har gjeninnføring av disse mikroRNA vist seg å svekke levedyktigheten til kreftceller. Andre mikroRNA har vist seg å fremme kreftutvikling.

I 2010 publiserte vi en artikkel hvor vi presenterte ekspresjon av mikroRNA i lymfeknute negative brystkreftsvulster. Vi brukte mikroRNA mikromatrise teknologi for å undersøke profilen til 103 svulster. Hensikten med studien var å undersøke sammenhengen mellom uttrykk av mikroRNA i forhold til spredning av brystkreften og biologiske markører som i dag brukes til å definere type tilleggsbehandling. Resultatene viste at sammenhengen er sterkest mellom spesifikke mikroRNA og

biologiske markører som østrogen reseptornegative, cytokeratin 5/6-positive eller trippel negative svulster (negativ for østrogen reseptor, progesteron reseptor, vekstfaktor reseptor HER2). Disse funnene validerte vi med annen metode og i annet materiale (formalinfiksert parafin innstøpt vev), hvor 204 pasienter ble inkludert. Analysene bekrefter at blant annet miR-505 og miR-106b er sterkt assosiert til proliferasjon i lymfeknute negative brystkreft pasienter. Studien ble publisert i tidsskriftet PlosOne november 2012.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Jonsdottir Kristin, Janssen Susanne R, Da Rosa Fabiana C, Gudlaugsson Einar, Skaland Ivar, Baak Jan P A, Janssen Emiel A M

Validation of Expression Patterns for Nine miRNAs in 204 Lymph-Node Negative Breast Cancers.

PLoS One 2012;7(11):e48692. Epub 2012 nov 7

PMID: 23144930

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Jonsdottir Kristin, Zhang Hui, Jhagroe Darshni, Skaland Ivar, Slewa Aida, Björklom Benny, Coffey Eleanor T, Gudlaugsson Einar, Smaaland Rune, Janssen Emiel A M, Baak Jan P A

The prognostic value of MARCKS-like 1 in lymph node-negative breast cancer.

Breast Cancer Res Treat 2012 Sep;135(2):381-90. Epub 2012 jul 8

PMID: 22772381

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

En randomisert studie av sementerte hofteproteser med 5 ulike artikulasjoner

Prosjektansvarlig: **Thomas Kadar** (tkad@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd.

150 pasienter som ble operert med totalprotese i hoften fikk 5 ulike materialkombinasjoner. Det var dessuten 2 ulike design på protesene. Holdbarheten til en hofteprotese avhenger blant annet av graden av plastslitasje av kopp og bevegelse etter innfesting. I studien har vi brukt en spesiell røntgenteknikk (RSA). Vi har med denne teknikken målt slitasje og bevegelse av de ulike komponentene.

Våre resultater etter 2 år viste at

1. den eldre og best dokumenterte protesen, Charnley protesen, ikke var dårligere med tanke på slitasje enn protesene som hadde fått nyere materialer.
2. bruken av nytt materiale i hode med de såkalte Spectron EF protesene ikke førte til mindre slitasje.
3. bruken av såkalt Eto-sterilisert plast i koppen med Spectron EF protesene medførte mer slitasje enn den såkalte Charnley protesen og mer slitasje av såkalt høyt kryssbundet polyethylene med Spectron EF protesene
4. Charnley protesen beveget seg mer inne i femurbeinet enn Spectron-protesen. Det er imidlertid usikkert om dette kan relateres til bedre holdbarhet i lengden. Spectron EF protesen har en delvis ru overflate. Alle protesene begynner etter hvert å bevege seg noe. Når den ruere Spectron EF protesen begynner å bevege seg så kan det derfor føre til mer uheldig "skraping" mellom sement og protese
5. Vinkelen på protese koppen hadde ingenting å si for slitasje og bevegelse av koppen på Reflecion koppen i vår studie.

Resultatene tilsier at det foreløpig ikke er grunn for å hevde at man kan forvente lengre levetid med nyere materialer og designer enn Charnley-protesen. Protoser med kopper av såkalt Eto-sterilisert plast bør ikke brukes. Prioritering av stabilitet og beindekning av kopp går ikke på bekostnad av slitasje.

Grunnet høy presisjon med den såkalte RSA-metoden trenger man relativt få protoser i en randomisert studie. Man regner med at 2 årsresultatene godt predikerer langtidsresultatene. Vi vil imidlertid analysere materialet ved 5-års oppfølging også.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Kadar Thomas, Dybvik Eva, Hallan Geir, Furnes Ove, Havelin Leif Ivar
Head material influences survival of a cemented total hip prosthesis in the Norwegian Arthroplasty Register.
Clin Orthop Relat Res 2012 Nov;470(11):3007-13.
PMID: 22644422
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Kadar T, Furnes O, Aamodt A, Indrekvam K, Havelin L I, Haugan K, Espehaug B, Hallan G
The influence of acetabular inclination angle on the penetration of polyethylene and migration of the acetabular component: a prospective, radiostereometric study on cemented acetabular components.
J Bone Joint Surg Br 2012 Mar;94(3):302-7.
PMID: 22371534
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

The effect of electroconvulsive therapy on cognitive functioning - a randomized controlled trial in bipolar depression

Prosjektansvarlig: **Ute Kessler** (ute.kessler@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Kognitiv funksjon ved behandling av bipolar depresjon – ECT vs medikamenter

Bipolar lidelse er ofte forbundet med et betydelig funksjonstap og nedsatt kognitiv funksjon. Vi gjennomfører en randomisert kontrollert multisenterstudie der vi sammenligner effekten av elektrokonvulsiv (ECT) og farmakologisk behandling på kognitiv fungering ved terapieresistent bipolar depresjon.

Bipolar lidelse er en affektiv lidelse, karakterisert ved gjentatte stemningssvingninger gjennom livet. Tilstanden er forbundet med kognitive vansker, betydelig funksjonstap og er en viktig årsak til uførhet. Behandlingsalternativene og effekten av disse spesielt ved de depressive fasene er fortsatt utilstrekkelige for mange pasienter. Vi har derfor gjennomført en randomisert kontrollert studie der vi sammenlignet elektrokonvulsiv terapi (ECT) og medikamentell behandling ved terapieresistent bipolar depresjon. Vi har undersøkt effekten av begge behandlingsalternativene på kognitiv fungering. ECT er en effektiv behandlingsmetode ved unipolare alvorlige depresjoner, og antas på bakgrunn av klinisk erfaring å være den mest effektive behandlingen ved bipolar depresjon som responderer dårlig på medikamenter. Sikkerheten ved ECT er godt dokumentert. Kognitive bivirkninger er vanlig i forbindelse med og like etter ECT behandling. Selv om det foreligger studier som viser at ECT ikke gir langvarige kognitive bivirkninger, er dette fremdeles ikke godt nok undersøkt.

I studien ble det inkludert 51 pasienter med alvorlig terapieresistent bipolar depresjon. Pasientene ble randomisert til ECT eller til medikamentell behandling og ble undersøkt med tanke på kognitive forandringer like etter behandling og etter seks måneder og 2 år. Vi bruker nevropsykologiske tester som er designet for repeterte målinger og som er egnet for en symptombelastet pasientgruppe. Studien er en nasjonal multisenterstudie som utgår fra BRAIN (Bipolar Research And Innovation Network) og Regionalt forskningsnettverk for stemningsslidelser (MoodNet).

Status og framdrift

Inklusjonen av pasienter startet våren 2008 og ble avsluttet våren 2011 med inklusjon av 51 pasienter i den nevropsykologiske delstudien av prosjektet. Det er få studier som undersøkte hvorvidt ECT eventuell kan gi langvarige kognitive bivirkninger. Derfor valgte vi å invitere de inkluderte pasientene til en ny kontroll 2 år etter inklusjonen. Kontrollundersøkelsene vil være avsluttet i 2013. Det siste året har hovedvekten av arbeidet lagt på etterundersøkelsene av pasientene 2 år etter inklusjon, publisering av data fra baseline og analyse av data fra intervensjonsdelen. Resultater fra baseline undersøkelsen ble presentert i ulike fora i Helse Vest, nasjonalt og internasjonalt.

2 forskningspublikasjoner i 2012

Kessler, U; Schøyen, H; Andreassen, O; Bergsholm, P; Eide, G; Hammar, Å; Malt, U; Ødegaard, K; Morken, G; Sundet, K; Vaaler, A

The neurocognitive profile in depressed therapy resistant bipolar disorder inpatients
Bipolar Disorders 2012 ;Volum 14. s. 91-91

Schøyen, H; Kessler, U; Auestad, B; Bergsholm, P; Malt, U; Andreassen, O; Ødegaard, K; Vaaler, A; Morken, G
Treatment resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy.
Bipolar Disorders 2012 ;Volum 14. s. 45-45

Nye biologiske markører for aggressiv brystkreft, med vekt på molekylær klassifikasjon og tumor-vaskulær interaksjon

Prosjektansvarlig: **Gøril Knutsvik** (goeril.knutsvik@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektets formål er å kartlegge ulike egenskaper (biomarkører) ved brystkreft for å bedre diagnostikk og bidra til mer målrettet og individuell behandling. Problemstillingene studeres i et retrospektivt materiale.

Brystkreft er den hyppigste kreftsykdommen hos kvinner. Primærbehandling er operasjon hvor hele eller deler av brystet fjernes. Tilleggsbehandling i form av cellegift, stråling og hormonbehandling benyttes i undergrupper for å redusere risiko for tilbakefall. Denne tilleggsbehandlingen kan ha til dels alvorlige bivirkninger, og bedre markører for å velge ut rett pasient til rett behandling, og dermed å unngå overbehandling, er svært viktig.

Kjente prognostiske faktorer for brystkreft er eventuell spredning til lymfeknuter i armhulen, tumors størrelse og tumors histologiske grad. Videre er det vist at antall kreftceller i celledeling har betydning for prognosen. Behandling med kjemoterapi kan gi øket overlevelse hos pasienter som har kreftsvulster med høy celledeling.

Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG) har fra 2010 anbefalt mitosetelling vha. celledelingsmarkøren Ki67 i praksis på all HER2 negativ brystkreft, og høy celledeling utløser tilleggsbehandling i form av cellegift (Taxaner).

Internasjonalt finnes foreløpig ingen enighet vedrørende metodikk, hvilket tumorområde man skal telle i eller hvilken grense man skal sette for utvelgelse av pasienter til cellegiftbehandling.

Vi har samlet inn vevsmateriale fra alle kvinner mellom 50-70 år diagnostisert med brystkreft i Hordaland i tidsrommet 1996-2003 (560 pasienter). Kliniske data så som svulstens størrelse, svulsttype og lymfeknutestatus er registrert. Pasientkohorten følges opp med tanke på tilbakefall av brystkreft, spredning, kreftspesifikk død og andre dødsårsaker.

Så langt har vi undersøkt uttrykket av østrogen- og progesteronreseptorer, HER2 og proliferasjonsmarkører.

1. Første delarbeid er et metodestudium hvor vi fokuserer på celledelingsmarkøren Ki-67. Vi sammenligner ulike tellemetoder og vurderer om det er samsvar mellom tellinger på preoperative nålebiopsier, snitt fra operasjonspreparat og vevsmikromatriser. Videre vurderer vi om det er prognostiske forskjeller på tellinger i områder med høy og lav celledeling i samme svulst.
2. Andre delarbeid omfatter evaluering av vanlig mitosetelling på HE-snitt og en ny proliferasjonsmarkør phosphohistone H3 (PHH3).

Våre foreløpige resultat viser at høy celledeling vurdert ved både Ki67, PHH3 og vanlig mitosetelling er sterkt assosiert med større svulster, høyere histologisk grad og negativitet for østrogen- og progesteronreseptor. Videre finner vi redusert overlevelse hos pasienter med svulster som har høy celledeling.

Evidensbasert bruk og nytte av koagulasjonsanalyser

Prosjektansvarlig: **Ann-Helen Kristoffersen** (ann.kristoffersen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Doktorgradsprosjektet fokuserer på koagulasjonsanalyser og hvordan rekvirentene tolker og følger opp analyserresultater og hvilke konsekvenser laboratorieresultatene har for pasientene. I to studier undersøkes INR monitorering ved behandling med vitamin K antagonister (VKA) og i en studie undersøkes hvordan ulike koagulasjonsanalyser endres i svangerskapet.

Første del (INR og VKA): I første og andre artikkel ble sykehistorier vedrørende pasienter som behandles med VKA brukt til å belyse ulike problemstillinger ved denne behandlingen. I den første studien ble to sykehistorier med påfølgende spørsmål sendt til leger i allmennpraksis i Norge. Sykehistoriene omhandlet en pasient med kunstig hjerteklaff og stabil antikoagulasjon og en annen pasient med blodpropp i lunge, høy INR og økt blødningsrisiko. Legene svarte på spørsmål vedrørende videre oppfølging med INR analysering og videre dosering av warfarin. Konklusjonen av den første studien var at det manglet detaljerte og praktiske anbefalinger, og at dette kunne medvirke til den store variasjon i hva legene svarte. Våren 2010 ble to nye sykehistorier sendt til leger i 13 land (inkl. Norge). Organisering og oppfølging av pasienter som behandles med VKA er noe forskjellig i ulike land, og resultatene ble derfor sammenlignet både mellom land og mellom ulike spesialiteter. I begge studiene fikk legene som deltok tilsendt en tilbakemelding der de fikk en sammenligning av egne svar med resultatene fra de andre legene i eget land. Rapporten inneholdt også informasjon om hva ulike guidelines anbefaler for problemstillingene i de to studiene. Konklusjonen av studie 2 er at det er stor spredning i hvordan legene håndterer monitorering av INR hos pasienter som behandles med VKA og at dette kan skyldes liten kjennskap til anbefalinger, evt. at anbefalingene ikke er konkrete nok. I tillegg er standardiserte måter å dosere på (manuelle doseringsalgoritmer og algoritmer basert på dataprogram) lite brukt. Både studie 1 og 2 er publisert.

I etterkant av den internasjonale studien har prosjektansvarlig fått anledning til å delta i en internasjonal arbeidsgruppe i the European Federation of Laboratory Medicine (EFLM) som ser på ulike aspekter av den post-analytiske fase i laboratoriet, det vil si hvordan laboratoriene håndterer prøveresultat for at de skal tolkes riktig av rekvirentene (klinikerne) og hvordan klinikerne tolker prøveresultat og hvilke konsekvenser tolkningen får for videre håndtering av pasientene. Gjennom et internasjonalt samarbeid i arbeidsgruppen er det samlet inn data til to artikler basert på sykehistorier (1) D-dimer ved venøs tromboembolisme 2) Håndtering av uventet isolert forlenget APTT).

Andre del (Koagulasjonsanalyser i svangerskapet): Konsentrasjonen av en del koagulasjonsfaktorer endrer seg i løpet av svangerskapet. Disse endringene skjer i normale svangerskap, og gjør det vanskelig å tolke resultatene av enkelte koagulasjonsanalyser ved mistanke om svangerskapskomplikasjoner. Vi ønsker i denne undersøkelsen å beskrive variasjonene av ulike koagulasjonsparametre i svangerskapet og etter fødsel. Variasjonen hos en enkelt gravid kaller vi "intra-individuell biologisk variasjon". For å kunne beregne denne variasjonen er det analysert blodprøver fra friske gravide tatt ved ulike tidspunkt utover i svangerskapet, samt etter fødsel. Det er også tatt blodprøver av ikke-gravide kvinner som er analysert på de samme parametrene for å sammenligne variasjonen hos gravide og ikke-gravide kvinner. Den intra-individuelle variasjonen vi finner kan brukes til å vurdere hvilke forskjeller vi må ha mellom påfølgende prøver for å kunne si noe om sannsynligheten for at forskjellen vi finner er en del av den normale variasjonen. Vi kan se om en gravid følger sin forventede "normale" utvikling i konsentrasjonen av ulike koagulasjonsparametre. Vi bruker en metode som kalles "Multiples of the median" (MoM), der man uttrykker laboratorieresultatet som en andel av en normal medianverdi ved ulik svangerskapslengde hos friske gravide. Et manuskript vedrørende D-dimer i svangerskapet er publisert, og det pågår arbeid med flere artikler på andre koagulasjonsparametre ut fra denne studien.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Kristoffersen Ann-Helen, Petersen Per H, Sandberg Sverre

A model for calculating the within-subject biological variation and likelihood ratios for analytes with a time-dependent change in concentrations; exemplified with the use of D-dimer in suspected venous thromboembolism in healthy pregnant women.

Ann Clin Biochem 2012 Nov;49(Pt 6):561-9. Epub 2012 sep 11

PMID: 22969081

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Kristoffersen Ann-Helen, Thue Geir, Ajzner Eva, Claes Neree, Horvath Andrea Rita, Leonetti Rina, Kallion Kaja, Kitchen Dianne, Kitchen Steve, Kutt Marge, Meijer Piet, Muller Mathias, Nilsson Elisabeth, Perich Carmen, Plum Inger, Rogic Dunja, Tirimacco Rosy, van der Meer Felix J M, Watine Joseph, Sandberg Sverre
Interpretation and management of INR results: a case history based survey in 13 countries.
Thromb Res 2012 Sep;130(3):309-15. Epub 2012 mar 16
PMID: 22424854
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Radiological indices of hip dysplasia and osteoarthritis at skeletal maturity in the 1989 Bergen Birth Cohort: associations with neonatal hip dysplasia, childhood growth and genetic predisposition

Prosjektansvarlig: **Lene Bjerke Laborie** (lenebj80@hotmail.com), Helse Bergen HF

Dette er en stor oppfølgingsstudie av 18-19 åringer som ved fødselen deltok i en studie der effekten av ulike screeningstrategier for hoftelddysplasi (HD) hos nyfødte ble evaluert. Informasjon om hoftene fra nyfødt koblet med den fra ung voksen alder er svært nyttig. Tegn til HD hos unge voksne er viktig indikator på slitasjegikt i hoftene.

Forskningsgruppen "Hofte-89" er et samarbeid mellom barneradiologi og –ortopedi, og ledes av Seksjonsoverlege Barneradiologi / Professor Karen Rosendahl og seksjonsoverlege Barneortopedi / Professor Lars B. Engesæter. Vi er 3 phd-stipendiater, samt samarbeid med en epidemiolog og en statistiker ved Great Ormond Street Hospital i London. Vår forskningsstudie er en stor oppfølgingsstudie av barn som ble født i tidsrommet 1988-90 på Barneklubben i Bergen. I denne perioden pågikk det en stor randomisert studie som så på effekten av ulike screeningstrategier for hoftelddysplasi (HD) hos nyfødte. Nyfødte med HD kan vellykket behandles med pute i noen måneder. Behandlingen kan imidlertid medføre komplikasjoner, og det er derfor ønskelig å finne de beste kriterier for behandling og oppfølging av tilstanden. Uoppdaget vil milde tilfeller normaliseres, mens alvorlige tilfeller, såkalte senoppdagede, vil trenge behandling. Behandlingen av slike senoppdagede tilfeller er lengre og ofte vanskeligere enn for dem som behandles fra fødselen. Tegn til HD hos unge voksne er en viktig indikator på slitasjegikt i hoftene.

I aktuelle studie inviterte vi i 2007-2009 alle dem som inngikk i den randomiserte undersøkelsen født i 1989 (n=4006), samt alle barn født i 88-90 perioden som hadde umodne eller dysplastiske hofteldd (n= 503). Totalt 2406 (53.4 %) 18-19 åringer møtte. Oppfølgingskonsultasjonen inneholdt undersøkelse av høyde, vekt, hoftebevegelser og generell leddbevegelighet, utfylling av standardiserte spørreskjema, 2 røntgenbilder av hoftelddene, samt spyttprøve for DNA-testing av aktuell hoftesykdom. Vi har også innhentet vekstdata fra helsestasjonsundersøkelser i barne- og ungdomsalder. I tillegg innhenter vi opplysninger om barnas fødselsvekt, fosterleie, risikofaktorer for HD, og kliniske funn ved hofteundersøkelsen i nyfødtperioden fra Medisinsk Fødselsregister (MFR). Lavdoserøntgenteknikk og strålingsbeskyttelse ble benyttet, og prosjektet er godkjent av etisk komité.

Hovedmålsetningene med studien vår er å undersøke om et nyfødt barn med dysplastisk hofteldd (bedømt med ultralyd) har øket risiko for utvikle begynnende slitasjegikt i hoftelddet som 18-åring (bedømt med røntgen målinger) enn nyfødte med umodne eller normale hofteldd. Altså, sammenholde ultralydfunn ved fødsel med røntgenfunn ved moden skjelett alder. På verdensbasis er det kun publisert to randomiserte undersøkelser som evaluerer effekten av ulike ultralydscreening strategier på forekomsten av senoppdaget HD; en fra Bergen og en fra Trondheim. Vår 18-års oppfølgingsstudie er den første langtidsoppfølgingen, og vil gi betydelig ny kunnskap om hoftelddets utvikling og om grunn hofteskål i nyfødtperioden gir økt risiko for utvikling av tidlig slitasjegikt, og også om langtidseffekten av de ulike screeningstrategiene. Disse arbeidene pågår nå.

V ønsker å klargjøre om normale hofte ved fødsel (bedømt klinisk og ultralydmessig) likevel kan utvikle hoftelddysplasi i løpet av barneårene. I tillegg vil vi undersøke effekten av generell og selektiv ultralydscreening versus klinisk screening alene på forekomsten av hoftelddysplasi ved 18-års alder og forekomst av komplikasjoner til putebehandling av nyfødte. Vi har også sett på de ulike røntgen målene for HD som er brukt hos unge voksne, og angitt nye standard referanse intervall av kjønns spesifikk verdier for hvert av målene.

Vi ser også på ulike radiologiske tegn til det relativt nye konseptet femoroacetabulær impingement, som regnes å være en medvirkende årsak til osteoartritt. Impingement innebærer en suboptimal bevegelse av hoftekulen inne i hofteskålen grunnet anatomiske forhold enten på lårhalsen eller i hofteskålen, og prevalensene av disse funnene ble publisert i tidsskriftet Radiology i 2011. Vi har benyttet et nytt digitalt røntgenmåleprogram for å måle over 2000 røntgenbilder mht dysplasi, og

jobber med å videreutvikle dette for å kunne måle spesifikke mål på impingement. Vi har også sett på sammenhengen mellom kliniske og radiografiske funn for impingement, og også på sammenhenger mellom impingement og dysplasi. I tillegg ser vi på hvordan screening programmet for HD her i Bergen har vært fra oppstarten i 1991 og fram til i dag, hvor mange som har fått ultralyd og hvor mange som er blitt behandlet.

1 forskningspublikasjon i 2012

Lene Bjerke Laborie, Ingvild Engesæter, Trude G. Lehmann, Lars B. Engesæter, Karen Rosendahl

Associations between femoroacetabular impingement and hip dysplasia as demonstrated radiographically. Preliminary results European Society of Pediatric Radiology (ESPR): Oral presentation May 2012, Athen.

A proteomic approach to mechanisms for chronic fatigue

Prosjektansvarlig: **Eivind Larssen** (el@iris.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet går ut på å finne mekanismer for kronisk fatigue ved hjelp av proteomiske metoder. Våre verktøy er kromatografi og massespektrometri. Vårt råmateriale er cerebrospinalvæske.

Kronisk fatigue er en tilstand som rammer over 80 % av mennesker som har en autoimmun sykdom. Årsaken til dette er ikke kjent. Forskning tyder på at det er andre mekanismer som gjør seg gjeldene ved denne tilstanden enn ved autoimmune tilstander. Det er nærliggende å tro at det er mekanismer i hjernen som er årsak til kronisk fatigue og at dette vil gjenspeiles i cerebrospinalvæsken (CSF) som omkranser hjerne og ryggmarg. Molekylære endringer fra normalaktivitet i hjernen vil trolig kunne detekteres i CSF. Dette fordi molekyler krysser blod-hjerne barrieren.

CSF er en klar væske med ett proteininnhold på 0,2-0,5 mg/ml. De 4 mest dominerende proteinene i CSF utgjør mer enn 80 % av totalprotein i væsken. For å kunne detektere og identifisere proteiner av interesse, som ofte finnes i lave konsentrasjoner i CSF, må de dominerende proteinene fjernes.

Vi har utviklet et "High Abundance Protein" depletion system (HAP depletion system). Et automatisert system som fjerner de mest dominerende proteinene i CSF, og som samler opp fraksjonen som inneholder de resterende proteinene.

Vi har nå gått til innkjøp av en MARS-Hu 14 kolonne, denne fjerner 14 av de mest dominerende proteinene. Denne er koblet til depletionsystemet nevnt over. Parallelt tester vi også ut en ny fellingsmetode. Denne metoden går ut på å felle proteiner med 80 % acetonitril. Preliminære resultater virker lovende.

Fraksjoner fra HAP depletion systemet og fra fellingsmetoden blir videre opparbeidet for klargjøring til massespektrometri for protein identifisering (MS/MS – LTQ Orbitrap).

Semikvantitative analyser utføres ved å ekstrahere «Spectral Counts» fra datasettet, disse normaliseres og «Fold Change» blir kalkulert. Videre importeres datasettet inn i SIRIUS for multivariat statistikk analyser. SIRIUS er en software, utviklet av Prof. O. Kvalheim ved Universitet i Bergen

Quality and safety within elderly health and care services - the role of transitions and interactions

Prosjektansvarlig: **Kristin Laugaland** (kristin.a.laugaland@uis.no), Helse Førde HF

Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingskjeder.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM).

Kvalitet og sikkerhet knyttet til overføring av eldre pasienter

I helse og omsorgsdepartementets samhandlingsforskningsstrategi (2012-2015) fremheves behovet for forskningsbasert kunnskap for å kunne tilby brukerne trygge tjenester med bedre kvalitet.

Det foreligger i dag begrenset forskning innen samhandlingsfeltet i norsk sammenheng. Forskning innen feltet har primært vært opptatt av overføringer innenfor spesialisthelsetjenesten og i mindre grad på tvers av ulike tjenestenivå og innen primærhelsetjenesten. Eksisterende forskning avdekker imidlertid at fare for svikt er til stede i overføringen mellom spesialist og primærhelsetjenesten hvor eldre pasienter er identifisert som en sårbar pasientgruppe ofte grunnet deres sammensatte sykdomstilstander, komplekse behandlingsregimer og kognitive svekkelser. Doktorgradsprosjektet ønsker å bidra til økt kunnskap om samhandling i forbindelse med utskrivelse fra sykehus til kommune og dens betydning for kvalitet og sikkerhet.

Doktorgradsprosjektet har fokus på pasientsikkerhet og hvordan denne blir ivarettatt når eldre pasienter (>75) skrives ut fra sykehus til oppfølging i kommunehelsetjenesten (sykehjem eller egen bolig med hjemmesykepleie). Prosjektet vektlegger helsepersonells, pasienters og pårørendes erfaringer og opplevelser. Formålet med studien er å identifisere kjennetegn på robust og sårbar overføring og samhandling mellom de to tjenestenivåene samt bidra til praktiske forslag til forbedring. Doktorgradsprosjektet inngår i et større forskningsprosjekt ved Universitetet i Stavanger om kvalitet og sikkerhet innen eldrefeltet.

Doktorgradsprosjektet har en eksplorerende kvalitativ casestudiedesign, hvor to regionale helseforetak med tilhørende kommuner er inkludert i studien. Datainnsamling ble gjennomført våren og høsten 2012 og baserer seg på deltakende observasjon (inkl. samtaler med pasient, pårørende og helsepersonell) av utskrivelsesprosessen samt oppfølging i kommunen (inntil 30 dager etter utskrivelse). Det er også gjennomført individuelle dybdeintervjuer med involvert helsepersonell (leger, sykepleiere, pasientkoordinatorer) både i spesialist- og primærhelsetjenesten.

Det er totalt gjennomført deltakende observasjon av 20 pasientforløp knyttet til utskrivelse fra sykehus til kommunehelsetjenesten. Pasientforløpene som er inkludert er pasienter operert for lårhalsbrudd (7), pasienter med kols (4) og pasienter som er behandlet for ulike infeksjons- og betennelsessykdommer (9). Av de 20 observerte pasientforløpene har 13 av pasientene blitt fulgt opp inntil 30 dager etter utskrivelse for å kartlegge forløpet i primærhelsetjenesten etter utskrivelse.

Det er gjennomført ca. 85 timer med observasjon i spesialisthelsetjenesten og ca. 120 samtaler med involvert helsepersonell, pasienter og pårørende i forbindelse med observasjonsstudien.

I tillegg er det gjennomført totalt 57 strukturerte individuelle intervjuer med utvalgte aktører/helsepersonell involvert i utskrivelses og oppfølgingsprosessene (leger, sykepleiere, fastleger, pasientkoordinatorer, avdelingssykepleiere).

Foreløpige funn viser at eldre pasienter ofte skrives ut til et høyere omsorgsnivå enn hva de ble innlagt med. En klar tendens er at kommunehelsetjenesten i større grad enn tidligere tar imot pasientene når de meldes ferdigbehandlet. Pasientene blir ikke liggende å vente på plass på sykehuset. Det er et høyt tempo på sykehuset og de eldre uttrykker at utskrivelsen ofte kommer brått på. Pasienter og pårørende opplever at de involveres i liten grad i forbindelse med utskrivelsesprosessen.

Helsepersonell på sykehus og i kommunene opplever at dialogen mellom de to tjenestenivåene har blitt bedre grunnet formaliserte avtaler og krav men påpeker at det fortsatt er forbedringsområder.

Fullverdig informasjonsoverføring og fullstendige medikamentlister fremheves som sårbart med potensiale for at uønskede hendelser kan oppstå. Antall overganger i kommunehelsetjenesten etter utskrivelse har økt grunnet organisatoriske endringer og lokale løsninger iverksatt for å ta imot ferdigbehandlede pasienter. Dette medfører en uttrykt økt belastning og påkjenning for den eldre

pasient og dens pårørende. Pårørende har en vesentlig rolle i ivaretagelsen av kvalitet og sikkerhet i utskrivelsesprosessen.

En bearbeidet analyse av datamaterialet vil foreligge i 2013

1 forskningspublikasjon i 2012

Laugaland K, Aase K, Barach P

Interventions to improve patient safety in transitional care - a review of the evidence

Work, Vol. 41, Supplement 1/2012, pp. 2915-2924

Kognitiv svikt ved revmatisk sykdom

Prosjektansvarlig: **Maria Boge Lauvsnes** (mariaboge@hotmail.com), Helse Stavanger HF

Kognitive forstyrrelser (reduisert hukommelse, konsentrasjonsevne og orienteringsevne) er utbredt ved mange autoimmune (revmatiske) sykdommer og årsaksmekanismene til det er ukjente. I dette prosjektet ønsker vi å undersøke en av de foreslåtte mekanismene for utvikling av kognitiv svikt.

Musestudier har vist en sammenheng mellom kognitiv forstyrrelse og antistoffer mot en nervereseptor i hjernen, nærmere bestemt ei undergruppe av glutamatreseptorene; NR2, en slik sammenheng er også gjenfunnet i flere studier med pasienter med systemisk lupus erythematosus (SLE), men resultatene fra menneskestudier er ikke entydige. Videre har musestudier vist at denne type antistoffer kan gi krymping av en hjernestruktur forbundet med kognitiv funksjon (hippocampus).

Av de fleste pasienter med SLE og primært Sjøgrens syndrom (PSS) i Sør-Rogaland, samt ei kontrollgruppe med friske personer, har vi utført meget omfattende tester med tanke på å avdekke kognitiv svikt, blodprøver, tapping av ryggmargsvæske og MRI av hjernen.

Vi har optimalisert en metode for å undersøke forekomst av anti-NR2-antistoff i blod og ryggmargsvæske hos pasientene våre. Videre har vi analysert MR-bildene og målt volum av hippocampus ved hjelp av voksel-basert morfometri hos pasientene og kontrollene. Jeg holder nå på med statistiske analyser der jeg ser på om vi kan finne en sammenheng mellom forekomst av antistoff, nedsatt volum av hippocampus og kognitiv svikt hos våre PSS- og SLEpasienter og å sammenfatte resultatene til en artikkel.

Det er i dag ingen behandling for kognitive forstyrrelser hos pasienter med autoimmune sykdommer. Identifisering av årsaksmekanismer for kognitiv svikt kan bane veien for terapeutiske forsøk med medikamenter som blokkerer NR2 antistoffenes funksjon og vil kunne ha stor betydning for pasientene.

Stroma-induced drug resistance in brain tumors

Prosjektansvarlig: **Lina Wik Leiss** (lina.leiss@gmail.com), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Stromaindusert behandlingsresistens i primær hjernesvulst

Den primære hjernesvulsten glioblastoma multiforme (GBM) er resistent mot dagens behandling. Det eksisterer data som tyder på at tumor-stroma kan spille en viktig rolle i behandlingsresistens i ulike krefttyper, og i denne studien undersøker vi om dette også er tilfelle for GBM, og om tumor-stroma kan være et mål for ny behandling.

Glioblastoma multiforme (GBM) er den vanligste primære hjernesvulsten hos voksne. GBM er svært invasiv av natur og utvikler effektivt resistens mot kjemoterapi. Sammen med faren for stråleskader på friskt hjernevev gjør dette at denne tumoren er vanskelig å behandle, og på tross av multimodal behandling med kirurgi, stråleterapi og kjemoterapi er median overlevelse kun litt over 14 måneder.

Ulike faktorer er involvert i behandlingsresistens i kreft. I tillegg til tumorcellenes egen evne til å unnsnippe behandlingen er det for eksempel senere år gjort funn som tyder på at tumor-stroma også spiller en viktig rolle i utvikling av resistens. Dette ses i tumores utenfor sentralnervesystemet der tumorassosierte fibroblaster synes å spille en aktiv rolle i tumorprogresjon. I vår lab har vi sammenliknet tumorassosierte gliale celler (TAGs) og normale gliale celler funksjonelt og ved microarray. Dataene fra de funksjonelle studiene tyder på at TAGs har en slik tumorpromoterende rolle i GBM, og underbygges av at TAGs har en signifikant forandring i uttrykket av over 3000 gener sammenliknet med gliale celler fra normal hjerne.

Vi forsøker nå å kartlegge hvilke stimuli som gir dannelse av TAGs og spesifikt hvilke gener som er drivere for TAG-fenotypen. Dette fordi vi mener at TAGs kan være et nytt mål i behandlingen av GBM, og vi ønsker å bruke denne kunnskapen til å rette en del av kreftbehandlingen mot TAGs.

Hypoksi kjennetegnes ved lavere oksygennivå enn det fysiologiske og er vanlig i GBM-mikromiljøet. Vi dyrket normale gliale celler isolert fra mus i 0,5 % oksygen i 15 dager. Preliminære immunfargingsdata viser at de normale gliale cellene uttrykte liknende markører som TAGs når de normale cellene ble dyrket i hypoksi og sammenliknet med normale celler i normoksi (21 % oksygen). Markører som var felles oppregulert i TAGs og i normale gliale celler dyrket i hypoksi var Nestin, Vimentin og Sox2, markører som alle er uttrykt i umodne celler. I tillegg var angiogene faktorer som VEGF, Ang2, FGF2 oppregulert i både TAGs og hypoksikondisjonerte normale gliale celler. Disse funnene viser at hypoksi kan være en av faktorene som induserer dannelsen av TAGs. Uttrykket av Nestin, Vimentin og Sox2 tyder på at TAGs har en likhet med umodne celler, og muligens en plastisitet som gir disse cellene nye egenskaper sammenliknet med normale gliale celler. En av disse egenskapene kan være å skille ut angiogene faktorer som er viktig for nydannelsen av kar i en voksende tumor.

Parallelt med hypoksisstudiene jobbes det med å etablere protokoller for å undersøke det angiogene potensialet til TAGs in vitro og for å samle kondisjonert medium slik at man kan undersøke hvilke signalmolekyler TAGs og normale gliale celler sekreterer. Det utarbeides også protokoller for overuttrykk- og knock-out-studier av noen av de mest oppregulerte genene i TAGs, blant annet gener assosiert med regulering av programmert celledød. Disse studiene vil bli gjort på humane telomeraseimmortaliserte astrocytter. De samme astrocyttene vil bli brukt i co-kulturer med gliomceller for å undersøke effekten av de gliale cellene i terapistudier in vitro. Det blir i tillegg isolert DNA fra TAGs og normale gliale celler for å undersøke metyleringsmønsteret i DNA og korrelere det med regulering av sentrale drivergener for TAG-fenotypen.

Det er ennå ikke publisert noen andre artikler i studien.

Multiresistent *Klebsiella pneumoniae* hos nyfødte

Prosjektansvarlig: Iren Høyland Löhr (loih@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter i sykehushygiene.

Vinteren 2008-2009 ble nyfødtintensiv avdelingen ved Stavanger universitetssjukehus (SUS) rammet av et utbrudd forårsaket av en multiresistent tarmbakterie av typen *Klebsiella pneumoniae*.

K *pneumoniae* bakterien som ble funnet i prøver fra totalt 58 nyfødte barn, viste seg å produsere enzymet ekstendert spektrum betalaktamase (ESBL) og uttrykker dermed resistens mot alle betalaktamantibiotika med unntak av karbapenemer. I tillegg var bakterien resistent mot flere andre klinisk viktige antibiotikagrupper som trimetoprim-sulfa og aminoglykosider. Et utbrudd som dette kunne ha fått svært alvorlige konsekvenser, men ingen barn døde som følge av utbruddet. Det er det hittil største utbruddet på en nyfødtintensiv avdeling i Skandinavia. Det er å forvente at både sykehuset vårt og andre sykehus i Norge i fremtiden kommer til å stå overfor nye utbrudd med ESBL-produserende og andre multiresistente bakterier. Vi ønsket derfor å dele våre erfaringer med andre. Utbruddet har blitt beskrevet i en artikkel som ble publisert i 2012.

Så langt vi vet, er det ikke dokumentert kunnskap om varighet av bærerskap ved kolonisering med multiresistente tarmbakterier i nyfødtperioden. Våren 2009 initierte vi i samarbeid med Nasjonalt kompetansesenter for påvisning av antibiotikaresistens (K-res) i Tromsø en oppfølgingsstudie av barna som ble kolonisert under utbruddet og deres familier. Vi ønsket å bidra med ny kunnskap om bærerskap av multiresistente tarmbakterier hos nyfødte barn etter utskrivelse fra sykehuset. Vi fant ut at gjennomsnittlig bærertid av bakterien var ca. ett år etter utskrivelse fra sykehuset. Antibiotikabehandling og fødsel ved keisersnitt var risikofaktorer for langvarig bærerskap. 20 % av familiemedlemmene som ble fulgt opp ble smittet av ESBL-produserende K *pneumoniae* i løpet av oppfølgingen. Resultatene fra oppfølgingsstudien ble nylig publisert i et internasjonalt tidsskrift.

I løpet av de siste årene har ESBL-produserende og andre multiresistente tarmbakterier spredd seg pandemiaktig utover store deler av Europa og verden forøvrig. Økt kunnskap om multiresistente tarmbakterier, måten de sprer seg på og mekanismene som gjør dem resistente mot antibiotika, er viktig for å kunne møte fremtidige utfordringer innen klinisk mikrobiologi og smittevern. Gener som koder for ESBL-produksjon finnes vanligvis på mobile genetiske elementer, i hovedsak plasmider (ekstrakromosomale DNA-strukturer). Noen plasmider kan overføres fra en bakterie til en annen uavhengig av om de tilhører samme bakterieart. Bakterier kan på denne måten raskt og effektivt dele resistensgener med hverandre. Vi vet at ulike plasmidtyper har ulikt spredningspotensial. I tillegg til å studere selve bakterien som forårsaket utbruddet, vil vi i den siste delen av prosjektet også studere plasmidet som bærer ESBL-genet i K *pneumoniae* utbruddsstammen.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Rettedal Siren, Löhr Iren H, Natås Olav, Giske Christian G, Sundsfjord Arnfinn, Øymar Knut
First outbreak of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Norwegian neonatal intensive care unit; associated with contaminated breast milk and resolved by strict cohorting.
APMIS 2012 Aug;120(8):612-21. Epub 2012 mar 24
PMID: 22779683
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Adipose tissue metabolism and relevance to obesity and diabetes

Prosjektansvarlig: **André Madsen** (ama016@webmail.uib.no), Helse Bergen HF

Hormonell regulering av leverens sukkerdannelse

Normalt blodsukker opprettholdes ved at hormonene insulin og glukagon henholdsvis senker eller øker leverens glukoseproduksjon. Ved type 2 diabetes, er leverens glukoseproduksjon forhøyet og bidrar til økt blodsukker. Vi studerer hvordan hormoner regulerer genuttrykk og forandrer metabolismen i leverceller.

Sukkerproduksjonen i leveren er underlagt enzymer som styrer ulike steg i dannelsen av glukose som til slutt skilles ut i blodet. Denne prosessen reguleres kontinuerlig via hormoner som aktiverer komplekse signaliseringssystemer og dermed påvirker genuttrykket av de aktuelle enzymene i hver enkelt levercelle. Hormonet glukagon fremmer leverens glukoseproduksjon ved å stimulere transkripsjon av blant annet nøkkelenzymet glukose-6-fosfatase (G6Pase) via aktivering av Protein Kinase A (PKA) signalveien. Selv om leveren bidrar med nødvendig glukose til resten av kroppen under faste, er kronisk forhøyet blodsukker over lengre tid skadelig. Det blodsukkersenkende legemiddelet metformin er førstevalg ved medikamentell behandling av type 2 diabetes. Det er imidlertid stor uvisshet om de basale mekanismene for hvordan metformin reduserer sukkerproduksjonen fra leverceller.

Hovedfokus på doktorgradsavhandlingen er rettet mot hormonell regulering av proteiner som tilhører samme familie transkripsjonsfaktorer, nemlig koaktivatorfamilien Steroid Receptor Coactivator (SRCs). Foreliggende data har vist at SRC-2 er viktig for genuttrykking av G6Pase, og denne aktiviteten er underlagt regulering av glukagon og PKA-signalveien. Vi har brukt leverceller som modell for å undersøke hvordan kjernereseptoren ROR α , samt dens koraktivator SRC-2, i denne sammenhengen blir regulert, siden disse to faktorene er sentrale i genreguleringen av G6Pase. Foreløpige data kan tyde på at ikke metformin, men PKA-signalveien ved ekstrem aktivitet eller over tid nedregulerer ROR α /SRC-2 med henhold til genuttrykking av G6Pase.

Vi tror derfor at den markante nedgangen i leverens glukoseproduksjon etter lengre tids faste eller sult kan relateres til PKA-avhengig nedregulering av ROR α /SRC-2. Vi holder for tiden på med molekylærbiologiske forsøk der vi ser på hvordan binding av ROR α /SRC-2 til G6Pase genet, et nødvendig steg i prosessen av genuttrykking, forandrer seg i respons til PKA-signalisering for å etterprøve denne hypotesen.

Betydning av MDM2 splicevarianter for induksjon av apoptose/senescence i normalvev og brystkreftsvulster samt respons på genotoksisk stress (cytostatika og strålebehandling)

Prosjektansvarlig: **Bård Mannsåker** (mannsake@yahoo.com), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Mange av de store fremskritt innen kreftbehandlingen de senere årene er kommet som følge av muligheter til å gi kreftpasienter mer individualisert behandling. For å oppnå slike fremskritt er det nødvendig å skaffe til veie kunnskap om genetiske og molekylærbiologiske ulikheter mellom pasientene og å undersøke hvilken betydning disse ulikhetene har for prognose og behandlingsrespons.

Brystkreftgruppen ved Haukeland Universitetssykehus har i nærmere 20 år undersøkt mekanismer for behandlingsresistens mot cellegift hos kreftpasienter. Gruppen har bl.a. vist at ulike defekter i to sentrale signalveier som kontrollerer celledeling, p53- og Rb-signalveiene, er å finne hos pasienter som ikke har tilfredsstillende effekt av cellegift. Man har imidlertid ikke kunnet finne en årsak til behandlingsresistens hos samtlige pasienter i studiene som er gjort så langt. Mye oppmerksomhet er nå knyttet til Mdm2-genet som er vist å kunne spille en avgjørende betydning i begge de to nevnte signalveiene. Mdm2-genet blir uttrykt i mange forskjellige varianter ved et fenomen som kalles splicing. Det finnes lite kunnskap om betydningen av de ulike splicevariantene, og fokus for dette prosjektet er å undersøke betydningen av tilstedeværelsen av ulike slike splicevarianter i forbindelse med brystkreft og behandlingsresistens.

Første del av prosjektet har bestått i å identifisere de mest interessante Mdm2 splicevariantene mhp hvilke varianter som er tilstede i kreftceller og hvilke varianter som påvirkes (ved opp- eller ned-regulering) som følge av kjemoterapi. Dette arbeidet er nå fullført og det jobbes videre med 8 varianter i eksperimentelle systemer, samt i materiale fra kreftpasienter. Videre har man lagt fokus på å utvikle pålitelige målemetoder (variant-spesifikke qPCR assayas) for nivåene av disse splicevariantene i ulike biologiske prøver. En målsetning er å identifisere forskjeller i nivå av de ulike splicevarianter i forskjellige vev, samt før og etter behandling av kreftceller med vanlige cytostatika. Vi har derfor også gjennomført forsøk hvor celler fra ulike typer kreftvev har blitt utsatt for doxorubicin og cisplatin. Disse forsøkene inkluderer også en omfattende analyse av variasjoner som følge av ulike doser cellegift, samt behandlingstid. Dette materialet blir for tiden undersøkt i immortaliserte cellekulturer, og data generert vil brukes videre til videre analyser i cancer-biopsimateriale fra allerede etablerte biobanker i gruppen.

Dersom man er i stand til å identifisere betydning av ulike Mdm2-splicevarianter for sykdomsutvikling og/eller behandlingsrespons, vil man på sikt ha forhåpninger om å kunne ta hensyn til dette i behandlingen av brystkreftpasientene ved å tilby en mer individualisert behandling.

Forskerutdanning - dr.grad 911542

Molecular pathology of candidate proteins involved in mental disorders

Prosjektansvarlig: **Thegna Mavroconstanti** (thegna.mavroconstanti@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

ADHD is a highly heritable psychiatric disorder that affects children but can also persist in adulthood. Despite the high heritability of this disorder its genetic background remains unclear. Many genes have been however, associated with this condition despite the lack of unequivocal findings. A novel ADHD candidate gene is CDH13. The aim of this project was to investigate the association of CDH13 with ADHD and to identify the functional effect of missense CDH13 variants in cell models

CDH13, a gene that codes for a cell adhesion protein that is highly expressed in the brain and cardiovascular system, was among the top findings in several recent genome-wide association studies (GWAS) in ADHD and in related conditions such as substance use disorders. Our aims were to investigate the association of CDH13 with ADHD by sequencing the gene in Norwegian ADHD patients followed by genotyping CDH13 variants in a larger sample and to functionally characterize CDH13 variants in cell systems in order to identify any effects on the protein expression levels, localization and ligand binding, compared to the wild type protein.

By sequencing the CDH13 gene in 169 adult Norwegian ADHD patients and 63 controls we identified 7 rare missense variants which were genotyped in a larger sample of 641 adult ADHD patients and 668 controls. Due to the low frequency of these variants we did not find a higher frequency of variant alleles in patients compared to controls. Statistically significant findings may be identified in a future larger study. The identified missense variants are being studied in cell systems in order to identify any possible effects compared to wild type CDH13 on protein expression levels, cellular localization, and ligand binding. Two expression systems were used, a green fluorescent protein (GFP) - fusion protein expression system that can facilitate the visualization of transfected cells in functional studies and minimize the need for the use of artifact producing steps, and a system expressing the protein without a tag or fusion protein. The GFP fusion expression system was used first but proven to be unsuitable as the GFP tag partially interfered with normal processing of the protein leading to partial accumulation of fusion protein inside the cell and partial transfer to the extracellular side of the cell membrane. This rendered the results difficult to interpret. Due to this problem the expression system using untagged CDH13 was preferred and the studies are being repeated using this system.

The goal of this project is to functionally characterize CDH13 mutations found in ADHD patients and thereby provide insight into how particular missense CDH13 mutations may alter normal protein function and contribute to the development of ADHD or any other relevant phenotype.

1 forskningspublikasjon i 2012

Mavroconstanti , T ; Johansson , S; Winge, I Knappskog, P; Haavik, J

Functional properties of rare missense variants of human CDH13 found in adult ADHD patients

Submitted to PLoS ONE in October 2012, to be re-submitted after major revision in January 2013

Subklinisk kardiovaskulær endeorganskade ved inflammatorisk artropati

Prosjektansvarlig: **Helga Bergljot Midtbø** (helgamit@online.no), Helse Bergen HF

Hjertesykdom hos pasienter med leddgikt

Personer med leddgikt har øket risiko for hjerte og karsykdom og redusert levetid sammenlignet med befolkningen generelt. Studier viser at den økte risikoen for hjerte og karsykdommer har sammenheng med det økte betennelsesnivået i kroppen hos leddgiktpasienter.

Tidligere studier har også vist at personer med leddgikt har høy risiko for å utvikle hjertesvikt. Ved ultralyd undersøkelse av hjertet, har man funnet at leddgiktpasienter med hjertesvikt ofte har normal pumpekraft, men det foreligger øket stivhet i hjertet. Den økte stivheten i hjertet gir økt motstand mot tilbakestrømning av blod til hjertet, særlig til venstre hjertekammer. Liknende forandringer er tidligere funnet i hjertet hos personer med høyt blodtrykk. En vanlig årsak til redusert tilbakestrømning av blod til venstre hjertekammer hos disse personene, er endret struktur i venstre hjertekammer med for eksempel øket veggtykkelse eller reduksjon i den indre kammerstørrelse, såkalt unormal venstre ventrikelgeometri. Hvorvidt leddgikt fører til unormal venstre ventrikelgeometri er lite studert. Vi vet heller ikke om venstre ventrikelgeometri kan påvirkes av økt sykdomsaktivitet, eller betennelsesnivå, hos leddgiktpasientene.

Det første delmålet til dette prosjektet er å undersøke hvorvidt leddgikt påvirker venstre ventrikelgeometri og hvorvidt aktiv leddgiktsykdom påvirker hjertet i større grad enn leddgikt i rolig fase.

Prosjektet er et samarbeid mellom Hjereteavdelingen ved Haukeland Universitetssykehus og Revmatologisk avdeling ved Diakonhjemmet Sykehus. Ved Diakonhjemmet sykehus ble det fra 2007 til 2011 utført ultralyd av hjertet og halspulsårer, karstivhetsmåling, blodprøver og klinisk undersøkelse av 150 pasienter med leddgikt, 160 pasienter med Bekhterev og 130 kontrollpersoner. Fra mai 2012 ble det ansatt stipendiat i full stilling ved Hjereteavdelingen, Haukeland Universitetssykehus for videre analyse av disse ultralyddataene.

Siden da har ultralydbildene blitt analysert ved Hjereteavdelingens forskningslaboratorium for ultralydundersøkelser etter internasjonale standarder for ultralydforskning. Alle undersøkelsene er først analysert av stipendiat og deretter korrigert av veileder for å sikre at kvaliteten av analysene er optimal. Det er opprettet en database med data fra ultralydundersøkelsene og andre data fra Diakonhjemmet sykehus.

Vårt første abstrakt med tittelen « Does Rheumatoid Arthritis predispose to abnormal left ventricular geometry » skal legges frem på Norsk hypertensjonsforenings møte i februar 2013 og det er sendt til vurdering til European Society of Hypertensions kongress i Milano 2013. Det planlegges også å sende abstrakt fra dette arbeidet til andre internasjonale kongresser i 2013. Arbeidet med den første artikkelen fra arbeidet er i gang og planlegges ferdigstilt i løpet av våren 2013.

Diabetesrelated psychosocial health, developing and implementing an evidence-based intervention in adults with type 1 diabetes 18-55 years

Prosjektansvarlig: **Jannike Mohn** (Jannike.Mohn@hib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Effekt av Guided Egen-Beslutning (GEB) på HbA1c

Innen behandling av diabetes har man de siste 15 år etterlyst evidensbaserte praksisnære behandlingsmodeller som fremmer pasientautonomi. Den klassiske "lærer-elev"- tilnærmingen har begrensninger. Konstruktiv dialog mellom likeverdige parter er nødvendig om behandlingsmål skal nås. 'Guided Egen-Beslutning' (GEB) er en slik veiledningsmetode.

Beregninger viser at 380 millioner mennesker vil ha diagnosen diabetes i 2025. Den er en av vår tids store folkesykdommer. Effektiv behandling av sykdommen er omfattende for den enkelte med krav om stor grad av egeninnsats. Mestring av blodsukkerregulering er utfordrende for både hverdagslige hendelser og psykososiale forhold. Mer enn 50 % av personer med diabetes lever med for høyt langtidsblodsukkernivå (HbA1c), noe som på sikt kan gi store konsekvenser, både helse- og kostnadmessig.

GEB er en veiledningsmetode som er utviklet for personer med ulike kroniske tilstander. Hensikten er å øke innsikt i egen tilstand. Metoden testes nå ut blant personer med type 1 diabetes i en større multisenterstudie i Danmark og Norge.

Formålet med prosjektet er å undersøke om GEB-metoden kan bidra til å forbedre den enkeltes HbA1c og psykososiale helse. Spesielt autoriserte sykepleiere veileder personer mellom 18-55 år med type 1 diabetes. Kontrollgruppen får 'care as usual'. Intervensjonen er gruppebasert og består av 7 samlinger à to timer med to uker mellom hver samling. I forkant av hver gruppesamling bruker deltakerne noe tid hjemme til egenrefleksjon basert på spesielt tilrettelagte refleksjonsark. Ved baseline og etter 9 og 18 måneder registreres data om opplevelsen av autonomi og selvbestemmelse, diabetesrelatert stress og selvbylde, samt opplevelse av samhandling med helsepersonell. I tillegg registreres egenmålinger (antall målinger av blodsukker) og HbA1c.

Datasamling startet mars 2011 og avsluttes februar/mars 2013. Til nå har 8 grupper gjennomført, én gruppe pågår fortsatt, én gruppe starter medio januar og én i februar 2013. De siste gruppene i intervensjonen er planlagt med oppstart våren 2013. Knappt 600 pasienter ved Medisinsk poliklinikk, Haukeland Universitetssykehus har vært vurdert for deltakelse i studien. Rekrutteringen har tatt noe lengre tid enn planlagt ettersom 124 personer er ekskludert pga høy komorbiditet, kjent psykiatrisk diagnose eller annet som utelukker for gruppedeltakelse, og 186 personer har takket nei til deltakelse. Totalt sett er det pr januar 2013 164 personer som er inkludert. Brev til ytterligere 107 som fyller kriteriene for deltakelse er sendt ut. Datasamling ved 9 måneder er gjennomført for 48 personer tilhørende kontrollgruppen og 20 tilhørende intervensjonsgruppen. Datasamling ved 18 måneder er gjennomført for 18 personer fra kontrollgruppen og foreløpig ingen fra intervensjonsgruppen. Veiledning for sykepleiere i prosjektet (1 time veiledning pr uke på egen GEB-veiledning) gjennomføres etter oppsett. Ytterligere økning av kompetansenivået hos involverte sykepleiere skjer gjennom workshops og seminarer.

4 forskningspublikasjoner i 2012

Mohn J. Rokne B. Graue M.

Using Guided Self-Determination (GSD) to promote self-management in adults with type 1 diabetes
Poster, European Academy of Nursing Science (EANS) Leuven, Belgia 09.-13.juli 2012

Mohn J.

Promoting patient competence and motivation to self-management for living with the disease
Nordic Diabetes Nursing Science PhD and Post doc conference. Bergen 16.-17. april 2012.

Mohn J. Rokne B. Graue M. Zoffmann V.

Bedre håndtering av diabetes i hverdagen – effekten av Guided Egenbeslutning (GEB) i klinisk praksis
Poster, Diabetesforskningskonferanse for diabetesforskere og helsepersonell, Oslo, 15.-16. november 2012

Mohn J. Rokne B. Graue M. Zoffmann V.

Bedre håndtering av diabetes i hverdagen – effekten av Guided Egenbeslutning (GEB) i klinisk praksis
Poster, Sykepleiesymposiet Helse-Bergen 7. nov.2012

Translational Psychiatry - Genetic Variation and dysfunction of human Arc

Prosjektansvarlig: **Craig Myrum** (craigmyrum@gmail.com), Helse Bergen HF

Molekylær forståelse av psykiatriske lidelser

Kan genetikk forklare forskjellen mellom en frisk og en syk hjerne? Prosjektet fokuserer på et nøkkelgen for hukommelse og høyere hjernefunksjoner.

Bakgrunnen for prosjektet er oppdagelsen av genet Arc, som et nøkkelgen for hjernens tilpasningsevne, for eksempel er Arc kritisk for endringer i nevronale forbindelser ved dannelse av langtidshukommelse. Arc genet er av spesiell interesse fordi den er uttrykket kun i hjernen og kun i pattedyr. Hvordan kan funksjonen til Arc styres og finreguleres, slik at hukommelser blir dannet og atferdsmønstre blir justert og etablert? Påvirkes dette av genetiske variasjoner i Arc? Kan genetiske variasjoner i Arc forklare hjerne funksjonsavvik og psykiatriske tilstander på molekylært nivå?

Denne tverrfaglige forskningen kombinerer molekylær og fysiologiske studier på dyr og cellekultur, med human genetikk. Prosjektet fokuserer på normal variasjon i kognisjon samt avvik ved ADHD. Hypotesen er at genetisk variasjoner i Arc er en felles faktor for en rekke tilstander fra ADHD og autisme, til schizofreni og mentalretardasjon.

Prosjektet har tre mål: 1) å kartlegge hvordan Arc funksjon reguleres normalt, 2) å identifisere Arc gen variasjoner tilknyttet kognitive forstyrrelser, og 3) å demonstrere hvordan sykdomsrelaterte genetiske variasjoner forstyrrer funksjonen til Arc.

I løpet av år 2 har vi identifisert funksjonelle bindingssteder for microRNA i 3-UTR området på Arc mRNA (Wibrand et al., 2012), og vi har vist hvordan kolinerg aktivitet styrer Arc uttrykk (Soulé et al., 2012). Vi har videre klonet et humant Arc SNP fra «1000 genomes project» for funksjons studier. I tillegg bruker vi SNP imputation analyse for å identifisere kognitive fenotyper tilknyttet alle kjente Arc genvariasjoner. Genetikk og kognitive data samles fra Norwegian Cognitive NeuroGenetics sample og Betula studie i Sverige om aldring og hukommelse.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Soulé Jonathan, Alme Maria, Myrum Craig, Schubert Manja, Kanhema Tambudzai, Bramham Clive R
Balancing Arc synthesis, mRNA decay, and proteasomal degradation: maximal protein expression triggered by rapid eye movement sleep-like bursts of muscarinic cholinergic receptor stimulation.

J Biol Chem 2012 Jun;287(26):22354-66. Epub 2012 mai 14

PMID: 22584581

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Preventing opioid relapse and overdose following discharge from detoxification or imprisonment: Implementation of a multicentre RCT.

Prosjektansvarlig: **Arild Opheim** (arild.opheim@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

Naltrekson eller Suboxone etter utskrivning, multisenter RCT

Heroinavhengige har stor risiko for tilbakefall og overdose/for tidlig død ved utskrivning fra kontrollerte miljø som behandlingsinstitusjoner og fengsler. Formålet med prosjektet er å sammenligne nytten av bruk av depotnaltrekson med Suboxone ved utskrivning av heroinavhengige fra behandlingsinstitusjon eller fengsel.

Heroinavhengige i Norge faller ofte tilbake til heroinbruk etter avgiftning i spesialisthelsetjenesten eller i fengsel. Dette bidrar til sterkt forhøyet overdoserisiko og dødelighet. I dag består behandlingstilbudet for denne pasientgruppen hovedsaklig av vedlikeholdsbehandling med Buprenorfin (Subutex el. Suboxone) eller metadon, en behandling som opprettholder den fysiologiske avhengigheten ved inntak av riktig daglig dose. De siste fem årene har utviklingen av en alternativ medikasjonsform skutt fart, og foreskrives i dag i USA i form av en intramuskulær løsning med det fullblokkerende medikamentet Naltrekson. Naltrekson er ikke avhengighetsskapende og krever avgiftning før påbegynt medisinerings. Etter at løsningen er satt i setemuskelen vil pasienten ha en blokkade mot heroin og andre opiatet i 28 dager. Denne studien sammenligner intramuskulær Naltrekson med daglig Buprenorfin i et randomisert design. Haukeland universitetssjukehus, Avdeling for rusmedisin, inngår som et av seks helseforetak i Norge i denne utprøvingen, som er godkjent av Regional Etisk Komite (REK avd., Sør-Øst B) og Statens Legemiddelverk i 2011. Fra alle deltakende regioner kan opptil 220 opiatavhengige kvinner og menn fra fengsel eller rusbehandling kunne delta. Etter 12 uker vil alle deltakerne stå fritt til å velge ytterligere 9 måneder med Naltrekson eller Suboxone. Inklusjonsperioden er på 2 år og blir avsluttet i 2014, med oppfølging inn i 2015 for de sist inkluderte pasientene. På bakgrunn av bredt samtykke til registeroppfølging, vil det etter 12 måneder bli innhentet registerdata på død, kriminalitet, sykehusinnleggelser og foreskrevne medisiner fra deltakende pasienter. Samtlige medvirkende regioner i studien er godkjente av kriminalomsorgen, inkludert Region Vest. Datagrunnlaget i studien vil omfatte pasienter fra alle kriminalomsorgens enheter i disse områdene, i tillegg til pasientene fra rusbehandling, døgnet.

Studien ledes av forskningsgruppen på Naltreksonbehandling ved Senter for rus- og avhengighetsforskning, Universitetet i Oslo. Forskningsansvarlig er forskningsdirektør ved SERAF, Jørgen Bramness. Nasjonalt koordinerende utprøver er Lars Tanum og prosjektkoordinator er postdoktor Nikolaj Kunø. Lars Tanum delegerer lokal prosjektledelse i Helse Bergen til Avdeling for rusmedisin ved avdelingsdirektør Ola Jøsendal.

Prosjektet er nå i gang og første pasient ble inkludert i november 2012. Pasienten ble randomisert til Vivitrol og er blitt injisert to ganger med 28 dagers mellomrom. Som et resultat av utstrakt informasjon om prosjektet i LAR-populasjonen, er det nå flere pasienter som har meldt sin interesse for deltakelse.

White-matter hyperintensities in mild dementia: Novel technology and prognostic significance

Prosjektansvarlig: **Ketil Oppedal** (ketil.oppedal@gmail.com), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM).

Teksturanalyse av MR bilder gir ny kunnskap om mild demens

I de senere årene har man vist at forandringer i hjernens blodårer har betydning ved demens. I dette prosjektet har vi utviklet metoder for å studere forandringer i hjernens hvitsubstans, og brukt metodene til å studere slike forandringer hos pasienter med ulike former for mild demens.

Med bakgrunn i en økning av antall eldre i befolkningen vil antall personer med demens øke dramatisk i Norge i de neste 30 årene. Allerede i dag utgjør utgiftene til pleie og omsorg til personer med demens mellom 15 og 20 milliarder kroner per år. Den hyppigste årsaken til demens er Alzheimers sykdom. Selv om det er gjort store framskritt som har gitt betydelig økt forståelse av sykdomsmekanismene ved Alzheimers sykdom, vet man ikke hva som er årsaken til sykdommen, og det finnes derfor heller ingen behandling som kan forebygge eller begrense sykdomsutviklingen.

I motsetning til det man lenge har ment, har senere års forskning vist at sykdommer i hjernens små blodårer, cerebrovaskulær sykdom, vist seg å være en viktig faktor, ikke bare til vaskulær demens, men også en årsaksfaktor ved Alzheimers sykdom. Postmortem studier har indikert at slik cerebrovaskulær sykdom har sammenheng med degenerative forandringer i arteriolene relatert til åreforkalkning. I motsetning til nevrodegenerative forandringer, finnes det behandling som kan forebygge eller begrense slike forandringer.

Demens med Lewy legemer utgjør 15-20 % av alle tilfeller med demens. Det er mindre kunnskap om underliggende sykdomsprosesser ved denne sykdommen enn ved Alzheimers sykdom, og det finnes svært lite kunnskap om cerebrovaskulære faktors betydning for denne sykdommen.

De fleste metoder for å kvantifisere slike forandringer er manuelle. De er derfor tidkrevende og til dels subjektive. I dette prosjektet har vi tatt i bruk en automatisk metode for å kvantifisere lesjoner i hvit substans. Videre har vi ved hjelp av teksturanalyse og mønstergjenkjenningsteknikker, klassifisert og analysert lesjoner i hvit substans i hjernen hos pasienter med mild demens. Vi har tatt utgangspunkt i MR bilder fra Demensstudien på Vestlandet. Vi har sammenlignet pasienter med mild Alzheimers sykdom, demens med Lewy legemer og normale kontroller. Studien vil kunne bidra med ny kunnskap om underliggende mekanismer ved de viktigste demenssykdommer med potensiell terapeutisk relevans og ved hjelp av dataassistert diagnose komme i inngrep med demenssykdom på et tidlig stadium.

Teksturanalyse går ut på å karakterisere overflatestrukturen til et objekt. Vi ønsker å gjøre teksturanalyse i de cerebrovaskulære lesjonsområdene og sammenligne med frisk hvit substans. Resultatene fra disse analysene, sammen med resultater fra kliniske undersøkelser, kognitive tester samt andre biologiske markører vil gi oss mer kunnskap om de cerebrovaskulære faktorenes betydning for demens med Lewy legemer.

Hvit substanslesjoner i MR bilder av 77 pasienter og 37 friske eldre er blitt segmentert. Vi har beregnet volum av hvit substanslesjoner i ulike regioner i hjernen og sammenlignet mellom ulike demensformer, og mellom demente og normale kontroller. Resultatene ble presentert på Alzheimer's Association International Conference i 2011 og publisert i tidsskrift i 2012. Ved å beregne en teksturegenskap kalt Local Binary Pattern i lesjonsområdene har vi ved hjelp av mønstergjenkjenningsteknikker lyktes i å klassifisere demente fra normale kontroller med stor presisjon. Resultatene ble publisert og presentert på IEEE International Symposium on Biomedical Imaging i 2012. Vi vil fortsette å utvikle metoder for å studere hvit substanslesjoner i demens ved hjelp av teksturanalyse i lesjonsområdene og i frisk hvit substans. Resultatene vil bli publisert i første halvdel av 2013.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Soennesyn Hogne, Oppedal Ketil, Greve Ole Jacob, Fritze Friederike, Auestad Bjørn H, Nore Sabine P, Beyer Mona K, Aarsland Dag

White matter hyperintensities and the course of depressive symptoms in elderly people with mild dementia.

Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2012 Jan;2():97-111. Epub 2012 mar 31

PMID: 22590471

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Damangir Soheil, Manzouri Amirhossein, Oppedal Ketil, Carlsson Stefan, Firbank Michael J, Sonnesyn Hogne, Tysnes Ole-Bjørn, O'Brien John T, Beyer Mona K, Westman Eric, Aarsland Dag, Wahlund Lars-Olof, Spulber Gabriela

Multispectral MRI segmentation of age related white matter changes using a cascade of support vector machines.

J Neurol Sci 2012 Nov;322(1-2):211-6. Epub 2012 aug 24

PMID: 22921728

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Soennesyn Hogne, Nilsen Dennis W, Oppedal Ketil, Greve Ole Jacob, Beyer Mona K, Aarsland Dag

Relationship between Orthostatic Hypotension and White Matter Hyperintensity Load in Older Patients with Mild Dementia.

PLoS One 2012;7(12):e52196. Epub 2012 des 19

PMID: 23284932

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Oppedal K, Aarsland D, Firbank M J, Sonnesyn H, Tysnes O B, O'Brien J T, Beyer M K

White matter hyperintensities in mild lewy body dementia.

Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2012 Jan;2(1):481-95. Epub 2012 nov 9

PMID: 23189084

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

1 forskningspublikasjon i 2012

Oppedal K, Engan K, Aarsland D, Beyer B, Tysnes OB, Eftestøl T

Using Local Binary Pattern to Classify Dementia in MRI

IEEE International Symposium on Biomedical Imaging 2012

Forskerutdanning - dr.grad 911644

A study of circadian clock genes in chronotypes and bipolar disorder

Prosjektansvarlig: **Teresa Maria Osland** (teresa.osland@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Samspill mellom gener og døgnrytmer

I denne studien ønsket vi å øke vår forståelse av det fine samspillet mellom gener og døgnrytme. I tillegg utforsket vi en potensiell rolle for døgnrytmen i behandlingen av bipolar lidelse med litium.

Mange av kroppens funksjoner følger en døgnrytme, blant annet søvn-våkenhet syklusen, kroppstemperatur, utskillelse av hormoner og stoffskifte. Disse kjennetegnes ved at de når sine maksimale og minimalverdier én gang i løpet av 24 timer. På molekylært nivå styres døgnrytmen av et intrikat samspill mellom såkalte klokkegener, som justerer den indre klokken til ytre omgivelser.

Forstyrrelser i døgnrytmen forekommer ofte ved manisk-depressiv sykdom (bipolar lidelse), som er en alvorlig psykisk lidelse med episoder med stor variasjon i stemningsleiet. Litium er et stemningsstabiliserende medikament som ofte blir brukt i behandlingen, men virkningsmekanismene er kun delvis kjent. Litium har blitt vist å påvirke døgnrytmen, og dette kan ha betydning for dets terapeutiske effekt.

I avhandlingen har Osland undersøkt effekten av litium på aktiviteten til et utvalg av klokkegener. Flertallet av de undersøkte genene fulgte en døgnrytme i både kontroll- og litiumbehandlede prøver, med en periode på rundt 24 timer. Osland fant at en hovedeffekt av litium var å opp- eller nedregulere de maksimale utslagene i genaktiviteten (amplituden), og denne effekten bidrar muligens til de stemningsstabiliserende egenskapene til litium. I tillegg til litium brukes også antipsykotika og antidepressiva i behandlingen av bipolar pasienter. Osland fant at også disse medikamentene ga endringer i aktiviteten til klokkegenene.

Flere studier har vist at en DNA-variant i klokkegenet PERIOD3 kan knyttes til døgnrytmen, mens andre studier ikke har kunnet bekrefte en slik sammenheng. Osland undersøkte en gruppe av friske norske studenter, og fant heller ingen assosiasjon. Dette kan ha sammenheng med populasjonsforskjeller, eller det kan skyldes at slike klokkegen-normalvarianter kun har begrenset innvirkning på døgnrytmen.

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Teresa Maria Osland
Clock genes and biological rhythms, Effects of psychotropic drugs
Disputert: November 2012
Hovedveileder: Vidar Martin Steen

Patient-reported outcomes in patients with aortic stenosis with and without aortic valve replacement

Prosjektansvarlig: Kjersti Oterhals (kjersti.oterhals@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Aortastenose med og uten klaffekirurgi

Aortastenose er den vanligste hjerteklaffesykdommen i Europa og USA. Den rammer ca 2-4 % av befolkningen over 65 år, og risikoen øker med stigende alder. Symptomene er pustebesvær, brystmerter og besvimelser. Behandlingen er innsetting av en kunstig, mekanisk eller biologisk hjerteklaff. En regner at ca 1/3 av pasienter med alvorlig aortastenose over 75 år ikke blir henvist til kirurgi.

Hensikten med studien er å undersøke faktorer som påvirker helse, livskvalitet, sykdommens påvirkning og konsekvenser for pasienter i hverdagen hos personer med aortastenose (AS); både de som blir operert med klaffekirurgi, og de som ikke er egnet for kirurgisk behandling, samt få en dypere forståelse for hvordan de som har fått implantert mekaniske klaffer tilpasser seg å leve med denne.

Det er viktig å se på andre effektmål enn mortalitet etter kirurgi. Selvrapporterte data fra pasienter med AS, vil gi oss viktig informasjon om hvordan de lever med sykdommen på kort og lang sikt. Vi har fra tidligere lite kunnskap om hvordan det går med de som ikke blir operert på nevnte endepunkt. Det finnes ingen kvalitative studier av pasienter med AS. Studien vil kunne avdekke områder der helsepersonell kan bidra for å minske pasientenes plager, og øke kvaliteten på behandling og pleie.

Studien har tre delmål:

- Utforske hvordan pasienter tilpasser å leve med mekanisk hjerteklaffer, med fokus på klikkelyden når klaffen lukker seg, risiko for endokarditt, og risiko for blødninger pga blodtynnende behandling med Marevan.
- Sammenligne langtidsoverlevelse, funksjon, helse og livskvalitet hos pasienter med AS med og uten kirurgi med den norske normalbefolkning.
- Undersøke sammenhenger mellom alder, kjønn, pre operative symptomer og forskjeller i helse og livskvalitet post operativt mellom de som får mekaniske og biologiske hjerteklaffer.

I studien vil det bli brukt spørreskjema og intervju for å samle inn data. Testede spørreskjema sendes til alle personer i Helse Vest som er operert for AS i tidsrommet 2000-2011 samt de med alvorlig AS som ikke er tilbudt kirurgi. Livskvalitet hos pasienter med AS vil bli sammenlignet med livskvaliteten hos den norske normalbefolkning, og den kliniske betydningen av funnene vil bli undersøkt.

Funnene i delstudie I basert på intervju med 20 pasienter mellom 24 og 74 år viser at pasientene tilpasser seg å leve med en mekanisk hjerteklaff på ulike måter. Den kompetente pasienten hadde gode kunnskaper om sin sykdom og dens konsekvenser. Han eller hun foretok de nødvendige endringer i livsstil for å holde blodverdiene som styrer behandlingen med Marevan på et stabilt nivå, og ønsket å ha kontroll over sitt liv ved blant annet å ta blodprøver og dosere Marevan selv. Den tilpassede pasienten så på konsekvensene av å ha en mekanisk hjerteklaff som en del av sin daglige rutine og erfarte at livet var tilbake til slik det var før operasjonen. Den uvitende pasienten savnet informasjon eller hadde misforstått den informasjonen han eller hun hadde fått, var ikke oppmerksom på hvordan noen typer mat og drikke kan påvirke Marevan, og var heller ikke oppmerksom på å forebygge infeksjoner. Den engstelige og plagede pasienten vurderte den blodtynnende behandlingen og de hyppige blodprøvene som det mest problematiske ved å ha en mekanisk hjerteklaff, og var fremdeles plaget av klikkelyden fra hjerteklaffen i noen situasjoner.

Studien viser at pasientene har behov for mer informasjon etter hjerteklaffkirurgi, da spesielt om den blodtynnende behandlingen. Pasienter som ønsker og er i stand til det bør tilbys å ta blodprøver og dosere Marevan selv. Pasientundervisning og oppfølging etter operasjonen kan hjelpe pasienter med mekaniske klaffer til å bli tryggere og bedre i stand til å ivareta sin egen helse. Vi anbefaler derfor pasienter å delta i rehabiliteringsprogram etter klaffekirurgi.

4 forskningspublikasjoner i 2012

Oterhals K, Fridlund B, Nordrehaug JE, Haaverstad R, Norekvål TM

Antikoagulasjonsbehandlingen er det mest problematiske. En fenomenografisk studie om å leve med mekanisk hjerteklaff. Sykepleiesymposiet, Helse Bergen 7. november 2012 (foredrag).

Oterhals K, Fridlund B, Nordrehaug JE, Haaverstad R, Norekvål TM

How do patients with mechanical aortic prosthesis adapt to the oral anticoagulation therapy? A phenomenographic study.

The 4th Joint Conference for the Scandinavian Association for Thoracic Surgery, (SATS, SCANSECT and SATNU). Vilnius 16.-18. August 2012 (foredrag).

Oterhals K, Fridlund B, Nordrehaug JE, Haaverstad R, Norekvål TM

En fenomenografisk studie om hvordan pasienter tilpasser seg å leve med mekanisk aortaklaff

Vår møte for landsgruppen av kardiologiske sykepleiere, NSF. Molde, 25.-27. april 2012 (foredrag).

Oterhals K, Fridlund B, Nordrehaug JE, Haaverstad R, Norekvål TM

I am going to have this clicking sound for the rest of my life, so I have to find a way to get used to it.

12th Annual Spring Meeting of the European Society of Cardiology Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions. Copenhagen, Denmark 16 – 17th of March 2012. (moderated poster)

Extracellular matrix as determinant of tumor properties

Prosjektansvarlig: **Inga Reigstad** (inga.reigstad@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet skal omfatte forholdet mellom løst bindevev rundt cellene (extracellulær matrix) og integriner. Integriner er en gruppe adhesjonsmolekyler som både har en mekanisk bindefunksjon mellom cellene og extracellulærmatrix, og spiller en rolle i signalisering mellom disse.

I prosjektet studerer vi hvordan et integrin som har fått navnet $\alpha\beta 3$ -integrinet, påvirker vevets normale funksjon og svingstors vekst ved å endre biofysiske egenskaper, særlig hydrostatisk trykk i interstitiell-væskan (Pif). I første del av prosjektet studerer vi betydningen av $\alpha\beta 3$ -integrinet for celle-matrix interaksjoner og for Pif.

Pif i løst bindevev er omkring eller like under atmosfærisk trykk (0 til -1 mmHg), mens det i svingstors kan være opptil 20 mmHg. Pif utgjør dermed en "funksjonell barriere" for transport av for eksempel cellegift over kapillærmembranen.

Hos mus kan man fjerne visse egenskaper og lage såkalte knock-out-mus som er genetisk modifiserte mus der man på kunstig vis har erstattet et normalt gen med en defekt variant av genet. $\alpha\beta 3$ -integrinet er sentralt for å bestemme struktur i ekstracellulær matrix. En nylig studie av forskjellige svingstors viser øket Pif i knock-out-mus der man har fjernet funksjonen til $\alpha\beta 3$ -integrinet.

Vi har gjennomført forsøk hvor vi har injisert en cellelinje med brystkreftceller i mus. Dette har vi gjort for å indusere vekst av kreftsvulster i disse musene. Vi bruker to forskjellige typer mus. En gruppe består av normale mus (wild-type-mus), og den andre gruppen består av knock-out-mus, der man har fjernet funksjonen til subenheten $\beta 3$ i integriner. Integrin- $\beta 3$ er en av subenhetene i $\alpha\beta 3$ -integrinet og disse musene kan dermed brukes til å studere funksjonen til dette integrinet.

I forsøkene som er påbegynt har vi sammenlignet Pif i de to gruppene. Videre har vi sammenlignet veksten av svulstene i de to gruppene. Dessuten har vi tatt bilder av vevet fra svulstene med elektronmikroskop. Disse skal vi bruke til å sammenligne strukturen til kollagenet i svulstene. Vi har også laget snitt av svulstene som vi skal bruke til å sammenligne histologi og blodkar i de to gruppene. Resultatene er ikke ferdige.

Forskerutdanning - dr.grad 911670

Å leve med Huntingtons sykdom; en studie av pårørendes hjelpebehov, mestringsstrategier og erfaringer med helsetjenesten

Prosjektansvarlig: **Merete Røthing** (merete.rothing@helse-fonna.no), Helse Fonna HF

Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingsskjeder.

Pårørende sin situasjon i familier med Huntingtons sykdom

Pårørende omtales som en ressurs i samarbeidet med helsevesenet og for pasienten. For store omsorgsoppgaver kan være belastende og føre til at pårørende selv får hjelpebehov. Hvordan opplever pårørende sin rolle og funksjon som pårørende? Studien gjennomføres med kvalitative metoder. Hensikten er å bidra med økt kunnskap for bedre helsetjenester.

Huntingtons sykdom (HS) er en sjelden og alvorlig hjernesykdom som utvikler seg i faser gjennom 10-15 år. Det er 50 % sjanse for at barn kan arve sykdommen dersom mor eller far er bærere av arveanlegget. Symptomene viser seg vanligvis i alderen 30-55 år. Symptombildet er komplekst og kan ramme både emosjonelle, fysiske og mentale funksjoner. Foreløpig finnes ingen helbredende behandling.

Helsevesenet har en viktig oppgave i å støtte pasienten og involverte pårørende ved alvorlig, kronisk sykdom. Ikke bare den som er blitt syk, men også familiemedlemmer rammes på ulike måter. Å være pårørende er en viktig funksjon, som omsorgsgiver og støtte for pasienten og i samarbeidet med helsepersonell. Mange opplever pårønderollen som krevende og stor belastningsbyrde kan medføre at pårørende selv utvikler behov for helsehjelp.

Hvordan opplever pårørende sin egen rolle og funksjon i omsorgsarbeidet og hvilke erfaringer har de selv med helsevesenet? Hvilke hjelpebehov har pårørende og hvordan mestrer pårørende situasjonen med Huntington's sykdom i familien? Hensikten med studien er å få mer kunnskap om problemstillingene, fra pårørendes perspektiv. Mer kunnskap om dette kan bidra til økt forståelse for hva som er hensiktsmessige hjelpetiltak over tid og bedre tilrettelagte helsetjenester både for pasienten og pårørende. Pårørende ble rekruttert via sykehus i Norge og Landsforeningen for HS. Det er gjennomført individuelle intervju med 15 deltakere. Deltakerne har samlet sett erfaring fra alle faser i sykdomsutviklingen.

Materialet er under bearbeiding og resultater er planlagt publisert i løpet av inneværende år. Studien gjennomføres i et PhD-program ved Universitetet i Bergen, Institutt for samfunnsmedisinske fag. Arbeidet er forankret i Nettverk for forskning på behandlingsskjermer og samhandling, Helse Fonna HF.

Safe & Sound - Output settings in obstetric ultrasound

Prosjektansvarlig: **Ragnar Kvie Sande** (ragnar.sande@gmail.com), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Safe and Sound – Effekten av ultralyd energi på vanlege målingar i graviditet

Det er ei utbreidd misforståing at ultralyd er trygt. Ultralyd kan vere svært skadeleg, og potensialet for skade heng nøye saman med energinivået. Moderne ultralydmaskiner brukar 7-8 gonger høgare energi enn maskinene som var i bruk på 80-talet, då ein gjorde dei fleste undersøkingane som evaluerte mulege skader frå ultralyd på foster.

I vår studie har vi skrudd ned igjen energien for å sjå korleis det påverkar målingane. Vi har undersøkt 127 gravide med ultralyd og gjort målingar som er vanlege i den spesialiserte svangerskapsomsorga. Dette inkluderte både vanlege lengdemål og blodstraumsmålingar ved hjelp av Dopplereffekten.

Vi gjorde desse målingane fyrst med den vanleg brukte energien. Deretter gjentok vi målingane med halvparten av den opphavlege energien og til slutt med ein tidel av den vanleg brukte energien. Alle målingane vart gjort tre gonger. Deretter samanlikna vi målingane gjort med ulike energinivå for å sjå om det var systematiske endringar i målingane. Vi såg også på om det var andre faktorar som påverka målingane, slik som val av ultralydhode og avstanden frå ultralydhodet og ned til fosteret.

Vi undersøkte både effektar på måleverdien og på målevariasjonen. Ein kan tenke seg at dersom målingar gjort med lågare energi var mindre presise, ville dette kunne resultere i at mange målingar gjort med lågare energi kunne kome ut med same gjennomsnittsverdi, men med større spredning i verdiane.

Kvinnene vart undersøkte i perioden april 2010 til mars 2011, etter dette har vi analysert data og skrive artiklar basert på resultatane.

Vi fann at det ikkje var nokon effekt av energinivå når vi målte blodstraumsfart med Doppler. Derimot fann vi at desse målingane vart påverka i betydeleg grad av både val av ultralydhode og avstanden frå ultralydhodet og ned til fosteret. For lengdemåla fann vi at det var ein effekt av energinivå, denne var imidlertid for liten til å ha noko betydning. Det var ingen effekt av energinivå på målevariasjonen for nokon av undersøkingane.

Vi konkluderer med at målingane vi her har gjort kan gjerast like bra med energien skrudd ned til ein tidel av det som er vanleg å bruke i dag, og at dette, av sikkerheitshensyn, bør vere utgangspunktet for slike undersøkingar.

I 2012 fekk vi elektronisk publisert ein artikkel i *Ultrasound in medicine and biology*, eit godt internasjonalt tidsskrift. Dette kjem i tillegg til artikkelen vi fekk publisert i 2011, og vi har ein tredje artikkel inne med mindre endringar, som vi reknar med å få endeleg godkjend i løpet av kort tid. På tampen av 2012 har vi også starta med samanskiving og førebuing til doktordisputasen som vi reknar med skal vere i mai 2013.

2 forskningspublikasjoner i 2012

Sande RK, Matre K, Eide GE, Kiserud T
The effect of reduced level of ultrasound power level on obstetric biometric measurements
Abstract book ISUOG world congress København

Sande RK, Matre K, Eide GE, Kiserud T
The effect of ultrasound power level on obstetric biometric measurements
Abstract book NFOG congress Bergen

Deep infection after prosthetic joint surgery in patients with rheumatoid arthritis

Prosjektansvarlig: **Johannes Cornelis Schrama** (schrama@online.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd.

Vår første artikkel er publisert i et bra tidsskrift i april 2010. Denne handler om en sammenlikning av risiko for revisjon/ reoperasjon (bytte av deler eller hele implantat) på grunn av infeksjon mellom reumatoid artritt pasienter og vanlige artrose (slitasje) pasienter. Materialet til det nasjonale registeret for leddproteser ble brukt. De viktigste funnene var at vi ikke fant forskjell i risiko for revisjon i totale hofte proteser men en uttalt forskjell i totale kne proteser. For reumatoide artritt pasienter var denne risikoen mye høyere her. Ellers fant vi at risiko for infeksjon med følgende revisjon ikke hadde økt etter året 2000. Dette året hadde introduksjonen av TNF-alfa hemmer funnet sted. Disse nye medikamenter i behandling til reumatoide artritt pasienter er mistenkt til å øke infeksjonsrisikoen. Våre funn viste at det ikke var noen økning av risiko for revisjon grunnet infeksjon etter introduksjon og mye bruk av disse nye medikamenter ved reumatoid artritt pasienter. Det tredje funn var at reumatoid artritt pasienter med en implantat (total hofte protese eller totale kne protese) fra ca. 6 år etter primær implantasjon hadde en større risiko for revisjon for infeksjon. Dette passer godt med teorien at disse pasienter blir mer utsatt for hematogene (blood-born) infeksjoner.

Vår andre artikkel er akseptert for publisering. Denne artikkelen handler om sammenlikning av bakteriologien mellom infiserte totale hofte proteser (1987-2008) i Norge. Vi har samlet inn bakteriologien ved infiserte proteser (veiledet av materialet fra nasjonalt register for leddproteser i Bergen) fra de 10 sykehus hvor flest revisjoner har blitt utført. Fra 730 mikrobiologiske funn var 228 pasienter (med samme alder og kjønnsfordeling som resten) ubrukelige pga. manglende data eller uriktige data. Fra de resterende 502 funn var 165 negative i forhold til oppvekst. Vi sammenliknet de forskjellige mikrobiologiske funn i en gruppe med artrose (vanlig slitasje) og med reumatoid artritt pasienter. Dette er interessant fordi en artikkel tidligere har beskrevet at reumatoid artritt pasienter mulig har en annen bakteriologi. Dette kunne ha betydning for evt. forebyggende tiltak hos reumatoid artritt pasienter. Det finnes nemlig en behandling med en intranasal (inn i nese) salve som utrydder visse bakterier fra en protese kandidat. Dette kunne være interessant hvis en kunne anvende det hos reumatoid artritt pasienter. Våre funn med sammenlikning av bakteriologien viste at det ikke var en forskjell i bakteriologien mellom de to pasientgruppene.

Vi er i full gang med artikkel 3.

1 forskningspublikasjon i 2012

Schrama JC, Lutro O, Langvatn H, Hallan G, Espehaug B, Sjrursen H, Engesaeter LB, Fevang B-T
Bacterial findings in infected hip joint replacements in patients with Rheumatoid arthritis and Osteoarthritis
2012

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Leddproteser
(Registeret er en vesentlig datakilde.)

Forskerutdanning - dr.grad 911710

Leppe-, kjeve-, ganespalte: en studie av årsaksforhold og behandlingsforløp

Prosjektansvarlig: **Hildur Skuladottir** (hildur.skuladottir@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.

Prosjektet er tilknyttet Flerregional behandlingstjeneste for leppe-kjeve-ganespalte.

Leppe-, kjeve-, ganespalte er en medfødt lidelse som rammer om lag 130 barn hvert år i Norge. Behandlingen er omfattende og barna følges opp til voksen alder. Behandlingen i Norge er sentralisert to spalteteam, et i Oslo og et i Bergen.

Prosjektet er delt inn i to deler; en klinisk del og en genetisk epidemiologisk del. Den kliniske delen evaluerer langtidsoppfølging av barn med LKG som er behandlet ved Haukeland Universitetssykehus (HUS), spesielt med fokus på hørsel. Studien tar for seg barn med LKG som var henvist til spalteteamet i Bergen f.o.m. 1985 t.o.m. 1994, med 15 års oppfølging. Denne delen er ferdig og manuskript til første artikkel er klart.

Den genetisk epidemiologiske delen tar for seg stress i svangerskap, bruk av glukokortikoider og glucocorticoidreseptorgen relatert til spalterisiko. Dyrestudier indikerer at stress under svangerskapet øker risikoen for spalte hos avkommet. Denne delen av prosjektet er et ledd i studien Svangerskap Arv og Miljø (SAM), som allerede har resultert i en rekke publikasjoner. SAM prosjektet er et samarbeid mellom Medisinsk Fødselsregister i Norge og National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) i North Carolina, USA. Alle data er analysert ved NIEHS og er klare for bearbeidelse. Hildur Skuladottir har fått tildelt reisestipend fra Helse Vest og reiser med sin familie til NIEHS i februar 2013 som gjesteforsker i en 8 måneders periode. Hun vil da jobbe med det norske SAM materialet under veiledning av professor Allen Wilcox.

I løpet av høsten 2012 har Hildur Skuladottir fullført PhD kurs i statistiske analyser, genetikk, epidemiologi samt grunnkurs i medisinsk og helsefaglig forskning.

Comparisation of Percutaneous Catheter Based Intracoronary Pharmacological and Ischemic Induced Postconditioning Protocols Evaluated by Novel MRI Methods of Assessing Myocardial Infarct Size

Prosjektansvarlig: **Grete Slettom** (grete.slettom@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Reperfusjonsskade ved akutt hjerteinfarkt

I en serie av studier vil vi lage en eksperimentell modell for gris som i størst mulig grad likner den kliniske settingen ved et akutt hjerteinfarkt. Vi vil bruke modellen til å undersøke fenomenet reperfusjonsskade, blant annet ved å anvende billedfremstilling av infarktstørrelse med MR og gadolinium kontrast. Strategier for å redusere reperfusjonsskade vil også bli prøvd ut.

Størrelsen på et akutt hjerteinfarkt bestemmes i hovedsak av forsyningsområdet for blodkaret som går tett, total ischemitid før karet åpnes og reperfusjonsskade som følge av at blodstrømmen gjenopprettes. Den eksakte årsaken til reperfusjonsskade er ikke klarlagt. Biokjemiske og metabolske endringer som omfatter blant annet inflammasjon, økning i intracellulært kalsiumnivå, påvirkning av mitokondriefunksjon, oksidativt stress og raske pH endringer antas å medvirke til død av hjertemuskelceller (apoptose). Rask og målrettet intervensjon er viktig om en skal kunne redusere reperfusjonsskade som i dyremodeller er beskrevet å kunne utgjøre opptil 50 % av den endelige infarktstørrelsen. Insulin reduserer denne type skade hos gnagere.

Hensikten med prosjektet er å undersøke reperfusjonsskade i en større dyremodell. For at overførbarheten til den kliniske hverdagen skal bli størst mulig, er det viktig at den eksperimentelle modellen tar i bruk de samme metodene som brukes i utredning og behandling av akutt hjerteinfarkt hos pasienter. Vi har derfor valgt å gjøre en perkutan kateterbasert intervensjon (PCI) og å framstille infarktstørrelse ved hjelp av kardial MR i tillegg til konvensjonelle histologiske metoder. For å kunne si mer om de biokjemiske prosessene som foregår lokalt i hjertet ved ischemi og reperfusjon, vil vi analysere diverse hjerte biomarkører, cytokiner og metabolitter i blod samt ta vevsprøver. Til slutt vil se om intervensjon med insulin gitt umiddelbart etter åpning av den okkluderte kransåren, reduserer infarktstørrelsen hos gris.

Så langt har vi etablert en eksperimentell modell hvor vi kan gi insulin direkte inn i en hjertekransåre via perkutane katetre. Vi har undersøkt sikkerhet og toleranse for ulike insulindoser i forskjellige kliniske situasjoner. Dermed kan vi gi insulin direkte til det ischemiske område med det samme blodstrømmen gjenopprettes, og vi vet nøyaktig hvor mye insulin som når målområdet. Resultatene er publisert i artikkelen "Percutaneous Catheterbased Intracoronary Infusion of Insulin – a Dose Finding Study in the Porcine Model", Slettom G, Jonassen AK, Tuseth V, Pettersen RJ, Larsen TH, Seifert R, Nordrehaug JE, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, Jun 2011.

Videre har vi undersøkt hvordan de etablerte insulindosene påvirker biokjemiske signalveier som fremmer overlevelse av hjertemuskelceller (hindrer apoptose). Foreløpige resultater er presentert på to internasjonale kongresser i abstraktform, og artikkelen sendt inn til vitenskapelig tidsskrift.

En randomisert undersøkelse hvor en sammenlikner infarktstørrelse ved insulinbehandling ift placebo og bruker de insulindosene en har funnet mest effektive, er gjennomført. Vi ser i tillegg på hjertefunksjon, blodprøver og vevsprøver, og er i gang med å analysere dataene våre.

Predictors of longitudinal changes in pulmonary diffusion capacity in the general population

Prosjektansvarlig: **Michael Langballe Storebø** (michael.storebo@gmail.com), Helse Bergen HF

Prediktorar for gassutveksling i lungene

Prosjektet er delt inn i ein eksperimentell og ein epidemiologisk del. Vi har møtt ein del motbør i den eksperimentelle delen av prosjektet i 2012, men har framgang i den epidemiologiske.

Prosjektet starta som ein del av forskarlineutdanninga til underteikna, Michael L. Storebø. Vi har planlagt eit prosjekt som byggjer vidare på arbeidet som vart gjort på Forskarlina, og prosjektet skal etter planen utgjere ei PhD-avhandling.

Fyrste artikkel i den eksperimentelle delen vart publisert allereie i 2008. Her såg ein ein skilnad mellom menn og kvinner når det gjeld gassutvekslinga i lungene i restitusjonsfasa etter fysisk aktivitet.

Det vidare eksperimentelle prosjektet vart godkjent av REK Vest i 2011. Vi har gjennomført forsøk på fleire forsøkspersonar, men har innsett at vi på grunn av for strenge inklusjonskriterier, ikkje vil kunne oppnå det talet på forsøkspersonar vi treng for å kome i mål innan rimeleg tid. Forsøket skulle gje oss betre innblikk i korleis gassutvekslinga i lungene vert påverka av fysisk aktivitet, forsøke å verifisere funna frå den fyrste artikkelen, og også forsøke å finne årsaker til kjønsskilnaden som ein såg i fyrste artikkel. Vi vil truleg på eit seinare tidspunkt revidere protokollen og starte forsøk på nytt, men har kome fram til at vi ekskluderer forsøket frå PhD-graden, og vil levere ei avhandling basert på tre artiklar i staden for fire.

I tillegg til å rekruttere forsøkspersonar og gjennomføre eksperiment, har vi også jobba med den epidemiologiske delen av prosjektet. Vi presenterte våre fyrste resultat på American Thoracic Society sin årlege kongress i mai 2012 og på Vestnorsk Lungeforum 2012. Vi har fått fleire nyttige tilbakemeldingar på arbeidet, og desse førte til ein ny diskusjon i forskingsgruppa om statistiske metodar for å analysere longitudinelle data. Vi har ved hjelp av både intern og ekstern ekspertise kome fram til ein endeleg analysestrategi. Resultata samsvarer med hypotesane våre, og vi vonar at artikkelen vert sendt inn i løpet av dei fyrste månadane i 2013, noko forsinka grunna endring i analysestrategi. Artikkel nummer tre vil verte skrive parallelt med ferdigstilling av artikkel nummer to. Vi jobbar mot levering av avhandlinga innan 15. august 2013.

I tillegg til mitt eige PhD-prosjekt, har underteikna bidrege til andre prosjekt i Bergen Respiratory Research Group, spesielt BergenKOLS. Dette har ført til medforfattarskap på ein artikkel som er publisert, og ein artikkel som er sendt inn, men desse vil ikkje inngå i PhD-avhandlinga.

Defekt N-terminal acetylering som årsak til sykdomsutvikling

Prosjektansvarlig: **Svein Isungset Støve** (svein.stove@mbi.uib.no), Helse Bergen HF

N-terminal acetylation and human disease

Approximately 80-90% of all cytoplasmic proteins in human cells are N α -acetylated by a class of enzymes denoted N-terminal acetyltransferases (NATs). Recently, the first direct link between N-terminal acetylation and human disease was discovered.

The NatA complex is composed of the catalytical subunit hNaa10p and the auxiliary subunit hNaa15p, as well as an additional catalytic subunit hNaa50p acetylating distinct NatE-type substrates. NatA is responsible for co-translational acetylation of proteins with Ser-, Ala-, Thr-, Gly-, and Val- N-termini, and in addition a role in post-translational acetylation of acidic Actin-N-termini was proposed.

Recently, a previously undescribed X-linked infantile lethal disorder with several boys having died around one year of age was identified. X-chromosome exon sequencing and a recently developed probabilistic disease-gene discovery algorithm was used to identify a c.109T>C (p.Ser37Pro) variant in NAA10, the gene encoding the catalytic subunit of the human NatA complex. Structural modeling of the hNaa10p wild-type (WT) and mutated form (S37P) suggests a local shortening of an α -helix and reduced flexibility of a loop above the active site of S37P as compared to WT. In vitro functional analysis of hNaa10p-S37P revealed a 60-80 % reduction in NAT-activity towards specific substrates as compared to hNaa10p-WT.

To further characterize the functional effects of the S37P substitution on hNaa10p activity, we are using in vitro acetylation assays to determine steady-state kinetic constants of substrate-enzyme association. This will provide us with new insight in the functional effects of the S37P substitution, and bring us one step closer to understanding the molecular mechanism behind this inheritive disease.

Molecular biology of melanoma brain metastasis: Potential new therapeutic targets

Prosjektansvarlig: **Terje Sundstrøm** (terje.sundstrom@gmail.com), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Føflekkreft som sprer seg til hjernen

Føflekkreft er den typen kreft som har størst evne til å spre seg til hjernen. Behandling av hjernemetastaser er problematisk og pasientene har alvorlige plager og dårlig prognose. Vårt mål er å utvikle mer målrettet og effektiv behandling for disse pasientene.

Det aktuelle prosjektet på hjernemetastaser fra melanom har vært i gang siden 2008 og er ledet av prof. Frits Thorsen ved Institutt for Biomedisin (IBM) ved Universitetet i Bergen. Det er etablert et bredt samarbeid med flere grupper i Norge, Luxembourg, Tsjekkia, Tyskland og USA. Sentralt i Bergen står det mangeårige samarbeidet mellom prof. Rolf Bjerkvig ved IBM og prof. Morten Lund-Johansen ved Nevrokirurgisk avdeling på Haukeland universitetssykehus. Dette har generert en rekke doktorgrader i løpet av de siste 20 årene og etablert Bergen som et kraftsentrum for forskning på hjernesvulster i Norge. Jeg er første lege som tar doktorgraden på dette nye satsingsprosjektet. Jeg begynte dette arbeidet i 2011 og har i 2012 vært på forskningsopphold ved University of California Davis i USA. Parallelt har jeg ledet eller bidratt til flere andre nevrokirurgiske prosjekter herunder det krevende vervet som sjefredaktør over 4 år for en stor fagbok publisert av Springer Verlag i 2012.

Melanom (føflekkreft) er blant de kreftformer som har økt mest i forekomst over flere tiår. Melanom har størst tendens til å spre seg til hjernen av alle typer kreft og de biologiske mekanismene som ligger til grunn for dette er ukjente. Det finnes nesten ingen effektive behandlingstiltak og pasientenes prognose er svært dårlig. Mangelen på biologisk kunnskap og effektiv terapi skyldes i stor grad mangelen på reproduserbare og prediktive dyremodeller for å studere hjernemetastasing.

Vi har utviklet nye og robuste dyremodeller for å studere spredning av melanom til hjernen. Kort forklart injiseres humane melanomceller i den arterielle blodstrømmen hos mus, og cellenes spredningsmønster og vekstpotensial i hjernen studeres ved hjelp av avansert billedteknologi (MR, PET, bioluminescens) og blant annet moderne RNA-sekvenseringsteknologi (next generation sequencing). Cellene kan også merkes med jern-nanopartikler som gjør det mulig å følge enkeltceller i hjernen ved MR. Deler av vårt arbeid er allerede publisert eller akseptert for publikasjon.

Vi er nå i 2013 i ferd med å slutføre tre arbeider sammen med partnere i Bergen, Tyskland og USA. I det første arbeidet ser vi på hvilke gener i melanomcellene som påvirker dannelsen av hjernemetastaser. Vi kan vise unike genmønstre for hjernemetastaser; noen tidligere publiserte metastasegener blir validert og noen til nå ukjente gener blir presentert. P.t. arbeider vi med å studere effektene av målrettet behandling av disse genene og deres nettverk. I de andre to arbeidene studerer vi hvordan hjernens mikromiljø påvirker fremveksten av hjernemetastaser. Det ene prosjektet er rettet mot å finne genetiske mekanismer i hjernecellene som regulerer dannelsen av svulster. P.t. jobber vi her med å fullføre en omfattende genespresjonsanalyse. Det tredje prosjektet går ut på å kartlegge og manipulere blod-hjerne-barrieren med sikte på tidligere diagnostikk av hjernemetastaser og mer effektiv behandling av etablert sykdom i hjernen. P.t. jobber vi bl.a. med å slutføre en artikkel på tidlig deteksjon av hjernemetastaser ved MR og PET. Vi arbeider også med flere andre prosjekter hvor vi nyttiggjør vår prediktive og reproduserbare dyremodell med jern-nanopartikkelmerking av kreftceller i hjernen (in press, Cancer Res); for eksempel ved funksjonelle studier av eksperimentelle medikamenter rettet mot molekyler involvert i kreftcellenes metabolisme.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Sundstrøm Terje, Helland Christian André, Aarhus Mads, Wester Knut
What is the pressure in chronic subdural hematomas? A prospective, population-based study.
J Neurotrauma 2012 Jan;29(1):137-42. Epub 2011 jul 27
PMID: 21635185
- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

14 forskningspublikasjoner i 2012

Daphu I, Sundstrøm T, Horn S, Huszthy PC, Niclou SP, Sakariassen PO, Immervoll H, Miletic H, Bjerkvig R, Thorsen F

In vivo animal models for studying brain metastasis: value and limitations
In press, Clin Exp Metastasis

Sundstrøm T, Wendelbo I, Hodneland E, Lundervold A, Daphu I, Skaftnesmo KO, Immervoll H, Jendelova P, Babic M, Sykova E, Lund-Johansen M, Bjerkvig R, Thorsen F
Nanoparticle tracking of melanoma brain metastasis
Invited lecture, Junior Scientist Symposium (BMED904), UoB, 2012

Sundstrøm T
Routine application of cervical collars - what is the evidence?
Invited lecture, BEST network conference, Bergen, 2012

Huszthy PC, Miletic H, Stieber D, Klink B, Valenzuela JAC, Balss J, Wang J, Sundstrøm T, Torsvik A, Aarhus M, Mahesparan R, von Deimling A, Kaderali L, Schröck E, Bjerkvig R, Nigro J
A clinically relevant xenograft model of human anaplastic oligodendroglioma with mutations in FUBP1, CIC, and IDH1
In press, PLOS one

Sundstrøm T, Daphu I, Wendelbo I, Hodneland E, Immervoll I, Skaftnesmo KO, Lundervold A, Jendelova P, Babic M, Sykova E, Lund-Johansen M, Bjerkvig R, Thorsen F
Automated tracking of nanoparticle-labeled melanoma cells improves the predictive power of a brain metastasis model
In press, Cancer Research

Sundstrøm T, Wendelbo I, Hodneland E, Lundervold A, Daphu I, Skaftnesmo KO, Immervoll H, Jendelova P, Babic M, Sykova E, Lund-Johansen M, Bjerkvig R, Thorsen F
MRI tracking of nano particle-labeled melanoma cells improves the predictive power of an experimental brain metastasis model
Proceedings of the World Molecular Imaging Congress, Dublin, 2012

Sundstrøm T, Wendelbo I, Hodneland E, Skaftnesmo KO, Immervoll H, Sykova E, Lundervold A, Lund-Johansen M, Bjerkvig R, Thorsen F
Nanoparticle tracking of melanoma brain metastasis
Proceedings of the Norwegian Neurosurgical Society, Oslo, 2012

Sundstrøm T, Grände P-O, Juul N, Kock-Jensen C, Romner B, Wester K
New book from the Scandinavian Neurotrauma Committee
Proceedings of the Norwegian Neurosurgical Society, Oslo, 2012

Sundstrøm T, Wester K
Subacute surgery. In: Management of severe traumatic brain injury: evidence, tricks, and pitfalls
Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2012

Sundstrøm T, Wester K
Surgical management of penetrating brain injuries. In: Management of severe traumatic brain injury: evidence, tricks, and pitfalls
Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2012

Sundstrøm T, Wester K
Surgical management of traumatic intracranial haematomas. In: Management of severe traumatic brain injury: evidence, tricks, and
Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2012

Sundstrøm T, Wester K
Basic trauma craniotomy. In: Management of severe traumatic brain injury: evidence, tricks, and pitfalls
Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2012

Sundstrøm T, Kock-Jensen C, Juul N, Romner B, Wester K
Introduction. In: Management of severe traumatic brain injury: evidence, tricks, and pitfalls
Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2012

Sundstrøm T, Grände P-O, Juul N, Kock-Jensen C, Romner B, Wester K (Eds.)
Management of severe traumatic brain injury: evidence, tricks, and pitfalls
Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2012

Forskerutdanning - dr.grad 911538

The diabetic gut

Prosjektansvarlig: **Eirik Søfteland** (sofe@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for gastroenterologisk ultrasonografi.

Den diabetiske tarmen

Personer med diabetes kan ha komplikasjoner i mage/tarmkanalen som er relatert til nerveskade/nevropati.

Forskningsgruppen vår undersøker sammenhengen mellom diabetes, diabetesrelaterte nerveskader, og forandringer i mage/tarmkanalen.

Diabetes er en sykdom i vekst! Fedmeepidemien gjør at stadig flere personer utvikler tilstanden. En av de vanligste diabetiske senkomplikasjonene er nevropati (nerveskade). Diabetes nevropati er skade på nervefibrene hvor signalkvalitet og -hastighet reduseres. Vanligste symptom er kroniske smerter, men også redusert følsomhet eller allodyni (lett stimulasjon utløser smerte) kan ses. Også det ikke-viljestyrte nervesystemet angripes, dette kalles autonom nevropati, og medfører forstyrrede mage/tarmbevegelser og smerter i buken. Alle disse komplikasjonene medfører betydelig redusert livskvalitet, men på grunn av nervesystemets kompliserte oppbygging, og usikkerhet vedrørende årsaksforhold er det få allment anerkjente biomarkører eller andre diagnostiske hjelpemiddel.

Vi har i perioden 2011-2012 undersøkt sensoriske forhold i hud, muskel, ben og tarm hos 18 personer med diabetes og 16 friske kontroller. Vi har også undersøkt hjerterytmen som mål på det autonome nervesystem. I tillegg har vi ved hjelp av elektroder på hodet (avansert 128-kanalers EEG) registrert hvordan det sensoriske signalet bearbeides i hjernen. For å kunne si nærmere hvilken anatomisk struktur som er involvert har vi også MR (magnetisk resonans)-bilder på studiedeltagerne.

Resultater:

Per januar 2013 arbeider vi fortsatt med å bearbeide data, men vi har også en rekke resultater som allerede er publisert i gode tidsskrift. Det viser seg at personer med diabetes har nokså uttalte forandringer også i nervetrådene som styrer følsomhet i mage/tarm. Følsomheten i tarmen er redusert. Videre er det mikrostrukturelle endringer i de delene av hjernen som er kjent for å være involvert i bearbeidelse av signaler fra tarmen. Resultatene tyder på at hjernen er en like sentral aktør som selve tarmen når det gjelder disse mage/tarmsymptomene. Videre har vi funnet funksjonelle endringer i de samme regioner, med EEG-endringer i tilsvarende regioner.

Resultatene gir ny og noe overraskende informasjon om hjernens viktighet når det gjelder diabetiske senkomplikasjoner.

Videre plan: 2013 blir et år preget av ferdigstilling av resultatene og skriving av artikler. Første 2 artikler ventes ferdigstilt i februar.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Frøkjær Jens Brøndum, Andersen Lars Wiuff, Brock Christina, Simrén Magnus, Ljungberg Maria, Søfteland Eirik, Dimcevski Georg, Yavarian Yousef, Gregersen Hans, Drewes Asbjørn Mohr

Altered Brain Microstructure Assessed by Diffusion Tensor Imaging in Patients With Diabetes Mellitus and Gastrointestinal Symptoms.

Diabetes Care 2012 Nov. Epub 2012 nov 8

PMID: 23139372

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Brock C, Graversen C, Frøkjær J B, Søfteland E, Valeriani M, Drewes A M

Peripheral and central nervous contribution to gastrointestinal symptoms in diabetic patients with autonomic neuropathy.

Eur J Pain 2012 Dec. Epub 2012 des 12

PMID: 23239083

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Prevalens og prognostiske konsekvensar av ortostatisk hypotensjon og kvitsubstansforandringar ved mild demens.

Prosjektansvarlig: **Hogne Sønnesyn** (soho@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM).

Blodtrykksfall og kvitsubstansforandringar ved mild demens

Talet på personar med demens er sterkt aukande, både i Norge og resten av verda, noko som skuldast at folk lever stadig lengre. I tillegg til sviktande kognitiv og dagleg funksjon, kan dei som blir råka av demens få ei rekke andre problem.

I dette prosjektet studerer vi førekomen av ortostatisk hypotensjon, det vil seie unormalt stort blodtrykksfall ved overgang frå liggande til ståande stilling, og av kvitsubstansforandringar ("white matter hyperintensities") i hjernen, påviste ved magnettomografiundersøking (MR), ved mild demens. I tillegg vil vi prøve å finne ut om det kan vere nokon samheng mellom ortostatisk hypotensjon og kvitsubstansforandringane, og vi ser på kva konsekvensar ortostatisk hypotensjon og kvitsubstansforandringar eventuelt kan ha, bl.a. i høve til depresjon og dagleg og mental funksjon. Å få meir kunnskap om dette er viktig, mellom anna fordi det vil kunne gjere det lettare å gi ei best mogleg tilpassa behandling for desse ofte kompliserte pasientane, med betre funksjon, livskvalitet og lågare kostnader som resultat.

Pasientane i prosjektet er med i Demensstudien på Vestlandet (DemVest), der omkring to hundre eldre personar med nydiagnostisert mild demens blei inkluderte frå hovudsakleg alderspsykiatriske og geriatriske poliklinikkar i Rogaland og Hordaland i perioden 2005 til 2007. Desse pasientane er så blitt følgde opp med årlege kontrollar.

I den første delstudien i prosjektet, som blei publisert i 2009, fann vi at 41 % av dei med mild demens hadde ortostatisk hypotensjon, mot 14 % i ei elles tilsvarende gruppe utan demens. Vi undersøkte også om personane med demens oftare hadde ein viss type forandring (forlenga frekvenskorrigert QT-tid, som aukar risikoen for alvorlege hjerterytmeforstyringar) på elektrokardiogrammet sitt (EKG). Vi fann, i motsetnad til enkelte tidlegare studiar ingen skillnader m.o.t. desse EKG-forandringane mellom dei eldre med mild demens og dei eldre utan demens.

I den neste studien i prosjektet, som blei publisert i 2012, undersøkte vi om kvitsubstansforandringane betyr noko når det gjeld risikoen for å få depresjon ved mild demens, og for korleis dette utviklar seg det første året. Kvitsubstansforandringane trur ein elles skuldast nedsett blodtilførsel til dei aktuelle områda i hjernen, og desse forandringane kan bl.a. forstyrre sambandet mellom område i hjernen som regulerer stemningsnivået. Vi fann at graden av depresjon, målt ved hjelp av ein vanleg brukt skala ved inklusjon i studien, auka parallelt med volumet av kvitsubstansforandringane. Tilsvarende fann vi at pasientar med depresjon hadde klart høgare volum av desse forandringane enn dei ikkje-deprimerte. Vidare kan resultatene tyde på at høgare volum av kvitsubstansforandringar ved inklusjon var assosierte med større risiko for nyoppstått eller vedvarande depresjon ved eittårskontrollen. Den auka risikoen for depresjon ved inklusjon ved aukande volum av kvitsubstansforandringar var til stades også når vi tok omsyn til andre kjende risikofaktorar for å utvikle depresjon ved demens.

I den tredje delstudien i prosjektet, som også blei publisert i 2012, undersøkte vi om det var ein samheng mellom det å ha ortostatisk hypotensjon eller lågt ståande blodtrykk og omfanget av kvitsubstansforandringar ved inklusjon i studien. Vi fann ingen slike samhengar. Avhengig av kva metode som blei brukt for å vurdere omfanget av kvitsubstansforandringane, fann vi i staden at dette såg ut til å ha samheng med alder eller om pasientane hadde ein bestemt genvariant (APOEε4) eller ikkje.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Soennesyn Hogne, Nilsen Dennis W, Oppedal Ketil, Greve Ole Jacob, Beyer Mona K, Aarsland Dag
Relationship between Orthostatic Hypotension and White Matter Hyperintensity Load in Older Patients with Mild Dementia.
PLoS One 2012;7(12):e52196. Epub 2012 des 19
PMID: 23284932

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Soennesyn Hogne, Oppedal Ketil, Greve Ole Jacob, Fritze Friederike, Auestad Bjørn H, Nore Sabine P, Beyer Mona K, Aarsland Dag

White matter hyperintensities and the course of depressive symptoms in elderly people with mild dementia.
Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2012 Jan;2():97-111. Epub 2012 mar 31

PMID: 22590471

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Underernæring og ernæringsbehandling i spesialisthelsetjenesten

Prosjektansvarlig: **Randi Julie Tangvik** (randi.tangvik@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Hver tredje voksne somatiske pasient ved Haukeland Universitetssykehus har utviklet en sykdomsrelatert underernæringstilstand som medfører flere døgn på sykehus, økt sykkelighet og dødelighet det påfølgende året.

Som foregangssykehus gjennomfører Haukeland Universitetssykehus kvartalsvise ernæringsregistreringer for å overvåke ernæringspraksis og forekomst av ernæringsmessig risiko. Det første arbeidet viser at sykehuset blir stadig flinkere til å identifisere ernæringsmessig risiko, noe som er et viktig skritt mot bedre ernæringspraksis. Hver tredje pasient er i ernæringsmessig risiko, bare halvparten av disse får ernæringstiltak og 5 % får konsultasjon med klinisk ernæringsfysiolog. Det er krevende å innføre nye rutiner i sykehus. Mer ernæringskompetanse er nødvendig for å forbedre ernæringsarbeidet i sykehusene. Gjentatte prevalensundersøkelser foreslås innført nasjonalt som et verktøy for økt fokus og forbedring av ernæringsrutinene i helsetjenesten. (Implementation of nutritional guidelines in a university hospital monitored by repeated point prevalence surveys. Eur J Clin Nutr. 2012 Mar;66(3):388-93.)

Det andre arbeidet følger pasientene i ett år etter utskrivning og viser at de som ble identifisert til å være i ernæringsmessig risiko under ernæringsregistreringene har signifikant flere diagnoser, lengre sykehusopphold, flere nye innleggelser og høyere dødelighet sammenlignet med de som ble registrert uten slik risiko. Resultatet endret seg bare marginalt etter at det ble justert for alder og kjønn. Vi identifiserte fire enkle spørsmål som indikerer høy risiko på mortalitet og morbiditet blant voksne, somatiske pasienter i spesialisthelsetjenesten (The Bergen nutritional Strategy: Four questions predict morbidity, mortality and expences.)

Bukspyttkjertelfunksjon og insulinrespons hos pasienter med CEL-MODY og relaterte MODY-former

Prosjektansvarlig: **Erling Tjora** (erling.tjora@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Bukspyttkjertelfunksjon ved arvelig diabetes

Det er kjent at produksjon av bukspytt kan svikte ved diabetes. Dette er særlig uttalt ved noen former for arvelig diabetes, såkalt MODY. Ved hjelp av nye metoder har vi målt bukspyttproduksjon kvalitativt og kvantitativt, for på den måten å si noe om fordøyelsesfunksjonen til bukspyttkjertelen hos disse pasientene.

Hos noen diabetikere reduseres produksjon i bukspyttkjertelen av bukspytt til tarm, med svikt i fordøyelsesfunksjon som resultat. Vår gruppe har nylig beskrevet et dominant arvelig syndrom med utvikling av diabetes i ung voksen alder (såkalt MODY) og svikt i bukspyttkjertelens funksjon fra barnealder. Sykdommen skyldes mutasjon i genet for karboksylesterlipase (CEL). En annen MODY form, HNF1B-MODY er karakterisert med en utviklingsforstyrrelse i bukspyttkjertelen som gir en svært liten kjertel. Disse pasientene har også svikt i bukspyttproduksjon.

Måling av bukspyttkjertelfunksjon har vært gjort i mange år, men metodene har vært vanskelige å få til, og vært svært ubehagelige for pasienten. Det er nylig utviklet metoder der man ved hjelp av en 15 minutter gastroskopi kan få et godt estimat av bukspyttkjertelfunksjonen og samtidig få prøver av bukspyttblandet tarmsaft til andre analyser enn funksjon. For å få kjertelen til å danne bukspytt, har vi stimulert den med et hormon som naturlig finnes i kroppen, såkalt sekretin. Ved å måle bikarbonat og fordøyelsesenzymer i denne tarmsaften, kan vi si noe om kjertelens evne til å lage bukspytt, samtidig som vi kan måle andre komponenter i væsken for å si noe om sykdomsmekanisme. Vi gjør også magnettomografiske undersøkelser der vi ser på vevsegenskaper i bukspyttkjertelen. Ved denne undersøkelsen får vi også ved ny metodikk undersøkt mengde bukspytt som produseres etter sekretinstimulering. På den måten får vi et kvantitativt mål på bukspyttkjertelproduksjon.

Vi har undersøkt pasienter med CEL-MODY, og sammenlignet dem med en gruppe av friske kontroller. Resultatene viser at CEL-MODY pasientene har betydelig redusert funksjon i bukspyttproduksjon, både når det gjelder bikarbonat og fordøyelsesenzymer. Svikten er så uttalt at det er sannsynlig at pasientene trenger tilskudd av fordøyelsesenzym.

Vi har også undersøkt pasienter med HNF1B-MODY. Vi har funnet redusert funksjon hos disse pasientene også, men ikke så uttalt som ved CEL-MODY. Funksjonen er overraskende god, sett i forhold til kjertelens størrelse. Det er derfor mer tvilsomt om denne pasientgruppen alltid trenger tilskudd av fordøyelsesenzymer.

Vi har også analysert bukspytt fra CEL-MODY pasienter med tanke på signaturstoffer som kan si noe om sykdomsmekanisme. Dette har vært gjort med såkalt proteomikkanalyse. Resultater herfra taler i retning av at bukspyttkjertelen skades betydelig av betennelse og at det som følge av dette er uttalte reparasjonsprosesser. Vi ønsker utreder videre om disse prosessene kan øke risiko for kreft i bukspyttkjertelen hos pasienter med CEL-MODY.

Funksjonsundersøkelsene har så langt ført til 2 publikasjoner som er til vurdering for publikasjon. Søken etter sykdomssignatur har ført til 1 publikasjon som er til vurdering for publikasjon. Samtidig har en artikkel der gastroskopimetoden beskrives nettopp blitt akseptert for publikasjon, samt at magnettomografiartikkelen beskrives i en artikkel som er til vurdering for publikasjon.

Long-term cognitive and health related consequences of preterm birth

Prosjektansvarlig: **Håvard Trønnes** (havard.tronnes@isf.uib.no), Helse Bergen HF

Langvarige helsemessige konsekvenser av for tidlig fødsel

Flere for tidlig fødte barn overlever, men de langvarige helsemessige konsekvensene er i mindre grad kartlagt. Vi vil undersøke sammenhengen mellom for tidlig fødsel og ulike sykdommer senere i livet.

Moderne nyfødttmedisin har i løpet av de siste tiår kunnet vise til imponerende resultater i form av stadig bedret overlevelse for barn født før termin. Et eksempel er barn født før 28 ukers svangerskapsalder, mer enn 12 uker før forventet fødsel. På begynnelsen av 1970-tallet overlevde kun 20 % av disse barna, mens 80 % overlever i dag. Den økte overlevelsen over tid ses ikke bare hos de minste for tidlig fødte barna, men kan gjenfinnes over hele spekteret av for tidlig svangerskapsalder.

Den stadige bedring i overlevelse har imidlertid også medført bekymring over at disse barna har en økt risiko for sykdom. Avhandlingen tar sikte på å identifisere langtidseffekter av det å bli født for tidlig.

Avhandlingens første delprosjekt tar for seg sammenhengen mellom svangerskapsalder og cerebral parese. Selv om de fleste tilfellene av cerebral parese har ukjent årsak, er det å bli født for tidlig en av de sterkeste risikofaktorene. Bak hver prematur fødsel foreligger det en sykelig prosess. Eksempler på slike prosesser er svangerskapskomplikasjonene preeklampsi og infeksjon. Det er uavklart om det er det å bli født for tidlig i seg selv eller svangerskapskomplikasjonene som forårsaker for tidlig fødsel som fører til utvikling av CP. Ved hjelp av registerdata fra Medisinsk Fødselsregister, NAV og Statistisk Sentralbyrå kan vi identifisere tilfellene med CP og analysere dem opp mot ulike svangerskapskomplikasjoner. Artikkelen planlegges å bli publisert i løpet av 2013.

Det andre delprosjektet vil bli å se på sammenhengen mellom for tidlig fødsel og sykdommene astma og atopisk eksem. Astma og atopisk eksem regnes som allergiske sykdommer og har en økende forekomst i vår del av verden. Ved bruk av koblede registerdata kan vi se på mange ulike faktorer som kan påvirke risikoen for astma. Artikkelen planlegges å bli publisert i 2013.

Det tredje delprosjektet skal se på gjentakelsesrisiko for astma og atopisk eksem hos barn som har mødre med disse sykdommene. Dersom mor har astma eller atopisk eksem, er det en klart økt risiko for at barnet også vil utvikle disse sykdommene. Det er kjent at mødre med astma har en tendens til å føde for tidlig, men det er lite klarlagt om atopiske eksem hos mødre kan påvirke svangerskapslengden. Vi vil undersøke om astma og atopisk eksem hos mor har betydning for svangerskapslengde og på denne måten påvirke barnas gjentakelsesrisiko for disse sykdommene. Artikkelen planlegges å bli publisert i 2013

Study of Myocardial Recovery after Exercise Training in Heart Failure (SmartEx)

Prosjektansvarlig: **Torstein Valborgland** (tvalborgland@gmail.com), Helse Stavanger HF

SmartEx

Smartex studien er en randomisert internasjonal multisenterstudie som er designet for å teste hypotesen om at et 12 ukers intervalltreningsprogram gir bedre utkomme hos stabile hjertesviktpasienter enn rådende praksis. Hjertesviktpasientene er i funksjonsklasse II eller III og har ejeksjonsfraksjon under 35 %.

Hovedstudien skal inkludere 200 pasienter. Pr. dags dato er 170 inkludert. Evalueringskriterier er venstre ventrikkeldimensjon og funksjon målt ved ekko, samt maksimalt oksygenopptaksnivå. Kliniske hendelser vil bli registrert som hjertesviktförverring som krever intensivering av medikamentell behandling, ventrikkelarytmi, hospitalisering pga hjertesykdom og død av alle årsaker ved 1 års oppfølging. Dette gir grunnlag for substudier hos oss. Vi har derfor utarbeidet en subprotokoll skissert nedenfor.

Prosjektets hovedmål er: 1) Evaluere tre forskjellige test protokoller for å måle effekt av fysisk trening hos hjertesvikt pasienter. 2) Kartlegge effekten av tre treningsregimer på ultrastrukturelle forandringer i skjellett muskulatur. 3) Kartlegge cytokinaktivering i blod og skjellettmuskulatur, samt analyse av inkludert mitochondriestimulerende enzymer. 4) Evaluere effekten av trening på betareseptortetthet i hjertet målt med Adreview og supplert med hjertefrekvens variabilitet.

Metode: Pasientene randomiseres til enten intervalltrening, vanlig kontinuerlig trening eller hjemmetrening 1:1:1 i et 12 ukers program. Skjellettmuskelprøver: Vi vil evaluere endring i ultrastruktur slik som mitokondrietetthet og mitokondrie størrelse og også evaluere effekten av endret inflammasjonsprofil (reduert nivå av proinflammatoriske cytokiner) på skjellettmuskelfiber og ultrastruktur. Lactat: Vi vil undersøke om intervalltrening fører til større reduksjon i melkesyrenivå enn vanlig kontinuerlig trening. Adreview: Vi vil også undersøke graden av sympatisk nerveaktivering på hjertet gjennom utføre Myocardscintigrafi med adreview. 6 min gangtest: Maksimalt oksygenopptak har tradisjonelt vært den mest benyttede test for treningskapasitet. Siden hjertesviktpasienter har bevegelsesinnskrenkning ved dagliglivets aktiviteter er sannsynligvis 6 min. gangtest en bedre måte å måle arbeidskapasitet på.

Vitenskapelig betydning: Adreview: Sympatisk overaktiv nervestimulering er sentralt hos hjertesviktpasienter, men så langt har man ingen god dokumentasjon på treningsintervensjon på dette feltet. Dette kan være hypotesedannende for kommende studier med tanke på trening og redusert risiko for plutselig død/arytmier. Hjertervariabilitet: Større grad av normalisering av hjertervariabilitet hos intervalltreningsgruppen. Evaluere treningsprotokollene. Dersom 6 min gangtest viser seg å gi tilsvarende utslag på trening som maksimalt oksygenopptak vil dette forenkle testing og evaluering av trening hos hjertesviktpasienter. Muskelbiopsier: Man vil forvente at høyintensitetstrening vil gi en større grad av normalisering av de patologiske skjellettmuskelforandringene. Dette vil sannsynligvis inkludere økning av type 1 fiber, økt kapillær tetthet og økt mitokondrietetthet. Videre vil man studere den lokalt reduserte inflammasjon på nevnte muskelkarakteristika (sammenheng mellom lokalt redusert TnF alfa og økt mitokondrietetthet).

Fremdriftsplan: Vi tar sikte på å inkludere totalt ca. 25 pasienter i vår subprotokoll. Studien er en del av en internasjonal multisenterstudie initiert av Prof. Ellingsen i Trondheim. Den er den største studien i sitt slag. Studien er industriuavhengig og baseres helt på tildeling av søkbare midler. Trening som behandling i denne populasjonen er sterkt undervurdert og har hatt lite fokus grunnet manglende sponsorstøtte. Imidlertid har trening en 1A indikasjon i Amerikanske retningslinjer. Hovedveileder Prof Alf Inge Larsen og biveileder Peter Scott Munk har nylig gjennomført en treningsstudie hos post PCI pasienter, som ble finansiert av Nasjonalforeningen for folkehelse. I hovedstudien er nå er 170 pasienter inkludert internasjonal. 18 av disse er inkludert ved vårt senter og vi har nå gjennomført trening på disse. Inklusjon er vanskelig og fortsatt er vi ikke i mål med å ha 200 pasienter inkludert internasjonalt. Vi fortsetter inklusjonen og trening våren 2013 med en ny gruppe og vil da komme opp godt over 20 pasienter fra vårt senter. Vi er forløpig ikke ferdig med å hente inn data. Analyse av dette vil begynne høsten 2013 og publikasjoner planlegges i 2014.

Helserelatert livskvalitet hos ekstremt for tidlig fødte barn

Prosjektansvarlig: **Bente Johanne Vederhus** (bente.vederhus@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

I Norge ligger andelen av ekstrem prematur fødsel stabilt på rundt 0,4 %, mens overlevelsesraten har økt betydelig fra 1990-årene. Med avtagende svangerskapsalder og fødselsvekt øker risikoen for sykdom og funksjonsnedsettelse. Fortsatt har vi begrenset kunnskap om hvordan barna utvikler seg fysisk og psykisk, samt behovet deres for oppfølging på skole og senere i livet.

Studiens hensikt er å følge opp og sammenligne mental helse og helserelatert livskvalitet, målt som fysisk og psykososial funksjon og velvære, hos personer som er født ekstremt for tidlig med kontrollbarn født til termin. En vil se nærmere på langtidskonsekvenser av å være født veldig for tidlig, hvilke faktorer som kan være med å påvirke utviklingen, og hvordan en kan forebygge og begrense avvik. Prosjektet følger to grupper barn med svangerskapsalder lik eller under 28 uker, eller fødselsvekt lik eller under 1000 gram født i Hordaland eller Sogn & Fjordane i 1982-85 og 1991-92. De undersøkes ved henholdsvis 17 og 25, og 10 og 17 års alder. Kontrollbarna er født til termin med normal fødselsvekt og av samme kjønn og alder som den prematurt fødte. Foreldrene, ungdommene og de unge voksne besvarte spørreskjema om helse og helserelatert livskvalitet. Den yngste gruppen deltok også i et smerteeksperiment. I tillegg kom journaldata.

Delstudie 1. Foreldre til de prematurt fødte barna rapporterte ved 10 års alder om redusert helserelatert livskvalitet på 8 av 12 subdomener sammenlignet med kontrollbarnas foreldre, spesielt gjaldt dette for prematurguttene. Forskjellene var knyttet til barnas generelle helse, atferd og psykososiale funksjon, samt belastning for foreldre og familien. Ingen hadde alvorlige handikap. En andel på 71 % av de prematurt fødte ble rapportert å ha lære- og eller konsentrasjonsproblemer vs. 20 % av termin barna, og det påvirket barnets livskvalitet. Så mange som 65 % vs. 20 % hadde fått støtteundervisning på skolen eller vært i kontakt med PPT for henholdsvis de premature og terminfødte barna. En tredjedel av prematurforeldrene hadde ikke fått den hjelpen de trengte under barnets oppvekst. Forhold før og etter fødsel hadde liten sammenheng med helserelatert livskvalitet ved 10 års alder.

Delstudie 2. Ungdommenes smertetoleranse ble målt ved å holde hånden så lenge de klarte i isvann og skåre smerteintensitet hvert halve minutt under pågående test. I tillegg ble spørsmål om subjektive helseplager de siste 6 månedene besvart. De prematurt fødte ungdommene hadde betydelig lavere smertetoleranse enn sine jevnaldrende kontroller med en dobbelt risiko for å trekke hånden fra isvannet. De prematurt fødte guttene avvek spesielt fra sine jevnaldrende guttekontroller. I prematurgruppen var det de som hadde opplevd fleste smertehendelser og fått smertebehandling i nyfødtpperioden som viste smertetoleranse tilnærmet kontrollgruppen. Utdannelse hos mor på høyskole/universitets nivå og høyere grad av mestringsforventning hadde positiv sammenheng med smertetoleranse. Graden av smerteintensitet under isvanntesten opplevdes likt i de to gruppene. Videre, var det lik fordeling av subjektive helseplager i de to gruppene.

Delstudie 3. Foreløpige resultat viser at forskjellene mellom gruppene var redusert, rapportert av foreldre, men at prematurungdommene fortsatt hadde redusert helserelatert livskvalitet på samme subdomener ved 17 år som ved 10 år. For mental helse var også forskjellene redusert, men fortsatt til stede, det gjaldt for begge kjønn. De prematurt fødte ungdommene selv rapporterte lik helserelatert livskvalitet som sine jevnaldrende kontroller, men når det gjaldt mental helse, så rapporterte prematurjentene å være mer engstelig/deprimert og ha mindre sosial kompetanse enn kontrolljentene.

Delstudie 4. I den eldste prematurgruppen hadde 20 % alvorlige handikap som cerebral parese, døv- og blindhet. Foreløpige resultat viser at ved 17 års alder rapporterte de to gruppene tilnærmelesvis likt på de ulike subdomene for helserelatert livskvalitet, unntatt for fysisk funksjon hvor premature med alvorlige handikap oppga betydelig lavere funksjon sammenlignet med «friske» premature og kontroller. Ved 24 år anga «friske» prematurt fødte personer lavere helserelatert livskvalitet innenfor psykososial funksjon og mental helse, og mer psykiske helseplager enn jevnaldrende unge voksne.

Prosjektet vil etter planen avsluttes innen utgangen av 2014.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Vederhus Bente Johanne, Eide Geir Egil, Natvig Gerd Karin, Markestad Trond, Graue Marit, Halvorsen Thomas
Pain tolerance and pain perception in adolescents born extremely preterm.
J Pain 2012 Oct;13(10):978-87.
PMID: 23031397
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

2 forskningspublikasjoner i 2012

Vederhus B, Eide GE, Natvig GK, Markestad T, Graue M, Halvorsen T
Smertetoleranse og smerteopplevelse hos ungdommer som er født ekstremt for tidlig
Sykepleiekongressen i Oslo, 25-26.09.12 og Jubileumssymposiet HUS 07.11.12

Vederhus B, Eide GE, Natvig GK, Markestad T, Graue M, Halvorsen T
Pain tolerance and pain perception in adolescents born extremely preterm
Institutt for samfunnsmedisinske fag, foredrag på instituttets dag 09.05.12

Maternal neurological disease as a risk factor for pregnancy, delivery and adverse perinatal outcome

Prosjektansvarlig: **Gyri Veiby** (gyri.veiby@hotmail.com), Helse Bergen HF

Svangerskapsutfall og utvikling hos barn av mødre med epilepsi

I dette prosjektet ønsker vi å belyse forhold rundt svangerskap og fødsel hos kvinner med epilepsi, samt undersøke kortsiktige og langsiktige utfall for barnet. Spesielt ønsker vi å se på risiko knyttet opp mot eksponering for antiepileptisk medikasjon i svangerskapet.

Epilepsi hos mor er en relativt vanlig nevrologisk tilstand hos kvinner i fertil alder, med rapportert forekomst på ca 1 av 250 svangerskap. For mange kvinner med aktiv epilepsi vil det være nødvendig med medikamentell behandling under et svangerskap, til tross for at bruk av spesielt eldre typer antiepileptika er forbundet med en 2-3 ganger økt risiko for medfødte misdannelser. Risiko knyttet opp mot fosterskadelige effekter av antiepileptika må veies opp mot risiko relatert til krampeanfall i svangerskapet.

I dette prosjektet har vi benyttet nasjonale registre for å undersøke uønsket utfall i svangerskap og fødsel ved maternell epilepsi, samt risiko for avvikende utvikling i perioden 6-36 mnd alder.

Ved inklusjon av 400 000 svangerskap registrert i Medisinsk fødselsregister i perioden 1999-2006, finner vi at bruk av antiepileptika i svangerskap generelt er forbundet med en noe høyere risiko for medfødte misdannelser. Denne risikoen er spesielt knyttet opp til bruk av medikamentet valproat og bruk av mer enn én epilepsimedisin under svangerskap. I tillegg er in utero eksponering for antiepileptika assosiert med lavere fødselsvekt, økt forekomst av svangerskapsforgiftning, blødning i siste del av svangerskapet, elektivt keisersnitt og perinatal dødelighet.

Videre har vi benyttet data fra Den Norske Mor og Barn undersøkelsen, en prospektiv, nasjonal studie som har inkludert mer enn 100 000 svangerskap, med fokus på utviklingsparametre hos barnet frem mot 3 års alder. Mødre har fylt ut validerte screeningverktøy som er utviklet for å fange opp tegn på avvikende utvikling hos barnet ved 6, 18 og 36 mnd alder.

I denne studien finner vi at barn av mødre som bruker antiepileptika har høyere risiko for redusert finmotorikk ved 6 mnd alder. Ved 18 mnd og 36 mnd alder fant vi i den eksponerte gruppen signifikant økt risiko for avvikende motorisk utvikling, forsinket språk, og høyere forekomst av autistiske trekk. Denne økte risikoen fant vi i varierende grad relatert til ulike typer epilepsi medisin, men ikke hos barn av mødre med ubehandlet epilepsi, eller barn av fedre med epilepsi.

Amning første leveår var en beskyttende faktor mot avvikende utvikling i alle epilepsigruppene.

Vi vil i 2012 se på oppdaterte data i Medisinsk fødselsregister i perioden 1999-2011, spesielt med fokus på medfødte misdannelser og avvikende perinatale utfall knyttet opp mot nyere typer medikamenter, tidstrender, og folsyre bruk i første trimester.

Forebygging av fysiske, psykiske og kognitive vansker hos ekstremt for tidlig fødte barn

Prosjektansvarlig: **Maria Vollsæter** (maria.vollsæter@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Langtids respiratorisk helse etter ekstremt for tidlig fødsel

De siste par tiårene har overlevelsen av ekstremt for tidlig fødte barn, dvs. barn som er født før 28 fullgåtte svangerskapsuker, økt betraktelig, og disse barna kan nå følges langt inn i voksenlivet. Disse barna tilbringer en betydelig andel av fostertiden utenfor livmoren. Formålet med prosjektet er å undersøke hvordan det går med respiratorisk helse hos disse barna ettersom de vokser opp.

For denne minste gruppen av tidlig fødte barn foregår det en viktig internasjonal diskusjon om hvorvidt de bør tilbys livreddende behandling, og hvor grensen i så fall bør gå. Det er derfor viktig å vite hvordan det på sikt går med helsen til disse barna, for å avgjøre hvordan man skal stille seg i denne diskusjonen.

Individene i denne studien er tre kohorter av ekstremt premature (født før fullgåtte 28 svangerskapsuker eller med fødselsvekt under 1000 gram) barn født i Helse Vest i årene 1982-85 (48 barn), 1991-92 (35 barn) og 1999-2000 (87 barn). Barna er inkludert i Prosjekt Ekstrem Prematuritet, en oppfølgingsgruppe ved Barneklubben, Haukeland Universitetssykehus, ledet av barnelege og professor Trond Markestad. Det foreligger detaljerte opplysninger for alle disse barna hva gjelder forhold i svangerskapet, rundt fødsel, for tiden på nyfødtavdelingen, for yngste kohort ved oppfølging ved 2 og 5 års alder, for nest yngste kohort ved 11 og 18 års alder og for eldste kohort ved 18 og 25 års alder. Videre er det plukket ut et tilsvarende antall friske kontroller, som er de nærmest fødte barna av samme kjønn, født til termin og med en fødselsvekt mellom 3 og 4 kg. Barna har blitt undersøkt ved Barneklubben, Haukeland, samt ved barneavdelingen i Stavanger, avhengig av bosted.

Barna har blitt undersøkt av barnelege med klinisk undersøkelse, de får målt blodtrykk og detaljerte antropometriske mål (høyde, vekt, mageomkrets, tykkelse av hudfolder), samt målt beintetthet og kroppssammensetning ved DXA (yngste kohort). De gjennomgår detaljerte lungefunksjonstester for å kartlegge lungene og luftveienes funksjon. De tar blodprøver og urinprøver for å kartlegge markører på kronisk eller aktiv inflammasjon i kroppen, samt blir prikktestet med tanke på allergier og/eller atopisk status.

Man har i 2012 snart fullført 11-årsundersøkelsene av den yngste kohorten i Bergen, det gjenstår 2 kontroller til undersøkelse i 2013. Oppslutningen er mer enn 90 %, hvilket gir god statistisk tyngde.

Foreløpige forskningsresultater viser at disse premature barna sammenlignet med terminfødte har redusert lungefunksjon og hyperreaktive luftveier langt inn i voksenlivet, men at kliniske symptomer og besvær avtar. Subgruppeanalyser viser at lungesykdom i nyfødtperioden (bronkopulmonal dysplasi) er assosiert med mer uttalt nedsettelse av lungefunksjonen. Det er derfor sannsynlig at denne populasjonen har betydelig økt risiko for å utvikle kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) tidlig i voksenlivet. Videre ser det ut som om utviklingen av lungefunksjon over tid er parallell for alle grupper av terminfødte og premature, det er altså ingen tegn hverken på innhentningsvekst av lungefunksjon eller ytterligere tap av lungefunksjon for disse premature barna gjennom puberteten eller det tidlige voksenlivet. Ytterligere undersøkelser viser dessuten at det er en uttalt sammenheng mellom lungefunksjon målt ved ulike aldre, slik at en nedsatt lungefunksjon ved 11 års alder predikerer en tilsvarende nedsatt lungefunksjon ved 18 års alder, den samme sammenhengen eksisterer for alderen 18-25 år.

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Satrell Emma, Røksund Ola, Thorsen Einar, Halvorsen Thomas
Pulmonary gas transfer in children and adolescents born extremely preterm.
Eur Respir J 2012 Nov. Epub 2012 nov 22
PMID: 23180590
- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Leveresen Katrine Tyborg, Sommerfelt Kristian, Elgen Irene Bircow, Eide Geir Egil, Irgens Lorentz M, Júlíusson Pétur B, Markestad Trond
 Prediction of outcome at 5 years from assessments at 2 years among extremely preterm children: a Norwegian national cohort study.
 Acta Paediatr 2012 Mar;101(3):264-70. Epub 2011 nov 22
 PMID: 22026562
 - Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Elgen Silje Katrine, Leveresen Katrine Tyborg, Grundt Jacob Holter, Hurum Jørgen, Sundby Anne Berit, Elgen Irene Bircow, Markestad Trond
 Mental health at 5 years among children born extremely preterm: a national population-based study.
 Eur Child Adolesc Psychiatry 2012 Oct;21(10):583-9. Epub 2012 jun 30
 PMID: 22752364
 - Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Vederhus Bente Johanne, Eide Geir Egil, Natvig Gerd Karin, Markestad Trond, Graue Marit, Halvorsen Thomas
 Pain tolerance and pain perception in adolescents born extremely preterm.
 J Pain 2012 Oct;13(10):978-87.
 PMID: 23031397
 - Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Clemm Hege, Røksund Ola, Thorsen Einar, Eide Geir Egil, Markestad Trond, Halvorsen Thomas
 Aerobic capacity and exercise performance in young people born extremely preterm.
 Pediatrics 2012 Jan;129(1):e97-e105. Epub 2011 des 26
 PMID: 22201154
 - Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

2 forskningspublikasjoner i 2012

Vollsæter M, Røksund O, Eide GE, Markestad T, Halvorsen T
 Lung Function Development From Preterm Birth To Adulthood
 ERS 2011, Amsterdam

Vollsæter M, Røksund O, Markestad T, Halvorsen T
 Adult Respiratory Outcomes of Extreme Preterm Birth
 ATS 2012, San Francisco

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Katrine Tyborg Leveresen
 "Neurodevelopmental outcome at two and five years of age, and prediction of outcome in children born extremely preterm: A
 Norweg
 Disputert: November 2012
 Hovedveileder: Trond Markestad

Role of the extracellular microenvironment and lymphatics in disease development and progression

Prosjektansvarlig: **Marek Wagner** (marek.wagner@biomed.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft.

Lymphatic vasculature plays crucial role in tissue fluid homeostasis, immune response and fat metabolism. By international collaboration we have access to, and are breeding K14-VEGFR3-Ig mice, strain that have limited capacity for lymphangiogenesis and thus have lymphoedema, which enables us to study the role of lymphatic vessels in tumor growth.

Our first aim was to investigate the pathophysiological consequences of impaired lymph drainage with special focus on tissue microcirculation. As a consequence of the lymphatic pathology, we found that K14-VEGFR3-Ig mice had a lymph flow in hind paw averaging 34% of that in WT mice, limb lymphedema and a significant increase in interstitial fluid hydrostatic and a decrease in plasma colloid osmotic pressure (COP). Surprisingly, there was no change in interstitial collagen and fat in adult mice, a reduction in some of the macrophage-associated cytokines and a reduced macrophage infiltration in hindlimb skin. Lymphatic vessels also play a role in the pathogenesis of various diseases including cancer. Although non-functional within tumor stroma, peritumoral lymphatics are considered to be an important route for metastatic spread of cancer cells. However, lymphatic vasculature plays an important, yet still neglected, cancer immune surveillance role. Lymphatic vessels transport various antigens and activated antigen-presenting cells into the lymph nodes in order to trigger an immune response. We found that lack of peritumoral lymphatics accelerates tumor growth and decreases survival due to the higher tumor load. We studied highly metastatic murine melanoma in a syngeneic mouse model of primary lymphedema, K14-VEGFR3-Ig mice. Tumors implanted intradermally into K14-VEGFR3-Ig mice, resulted in an accelerated growth of tumor when compared to WT littermates. Upon autopsy, 2 of 6 WT littermates had lung metastases, but none were detected in K14-VEGFR3-Ig mice. Histological examination showed that tumors from WT littermates were infiltrated with melanophages, macrophages exhibiting high phagocytic activity towards melanoma cells in vivo. DNA microarray analysis revealed decreased expression of genes related to the immune function including Igtp, Ifi47, ligp1 and Ifi203 linked to interferon γ activity in tumors from K14-VEGFR3-Ig mice.

Moreover, western blot analysis of tumors from K14-VEGFR3-Ig mice revealed decreased protein level of interferon γ together with decreased level of iNOS, TNF α , IL1 β , MCP-1, GM-CSF indicative of decreased number of tumor suppressive, M1 polarized macrophages. In vitro interferon γ activated macrophages revealed increased cytotoxic activity towards melanoma cells. The possibility to modulate recruitment and/or reorientate macrophage polarization into M1, tumor suppressive phenotype could theoretically slow or reverse tumor progression. Since lymphatic vessels play crucial role in tissue fluid homeostasis, and drain lymph into lymph nodes, which are typically ensheathed by adipocytes, we found it interesting to study the role of adipose tissue in tumorigenesis. Briefly, we have found that tumor-associated adipose tissue also contributes to the tumor growth. Tumor-associated adipose tissue exhibited reduced adipocyte size, extensive fibrosis, high vasculature and a dense macrophage infiltrate – characteristics of inflammation. Moreover, macrophages within tumor-associated adipose tissue were found overexpressing markers of M2 phenotype although were capable of proinflammatory cytokine production. Tumor cells implanted into one of the subcutaneous adipose tissue depots grew more rapidly, were more vascularized and had higher macrophage load than those implanted in place devoid of adipose tissue. Thus, inflamed adipose tissue by serving as a depot for vascular endothelium and macrophages fuels the growth of cancer cells.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Wagner Marek, Bjerkvig Rolf, Wiig Helge, Melero-Martin Juan M, Lin Ruei-Zeng, Klagsbrun Michael, Dudley Andrew C
Inflamed tumor-associated adipose tissue is a depot for macrophages that stimulate tumor growth and angiogenesis.
Angiogenesis 2012 Sep;15(3):481-95. Epub 2012 mai 22
PMID: 22614697
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Kognitiv atferdsterapi ved behandling av angstforstyrrelser hos barn og ungdom

Prosjektansvarlig: **Gro Janne Henningsen Wergeland** (gjwergeland@gmail.com), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Hovedmålet med studien er gjennom en randomisert, kontrollert studie å evaluere effektiviteten av en kognitiv atferdsterapeutisk behandlingsmodell, FRIENDS, gitt som gruppe- eller individuelt behandlingstilbud for barn og unge med angstlidelser ved 7 barne- og ungdomspsykiatriske poliklinikker i Helseregion Vest.

Bakgrunn

Prosjektet inngår i nettverksprosjektet "Kartlegging og behandling – angst hos barn og voksne." Prosjektansvarlige er Professor Odd E. Havik, Institutt for klinisk psykologi, Det psykologiske fakultet og Professor Einar R. Heiervang, Institutt for klinisk medisin, UiO.

Angstlidelser er blant de vanligste psykiske lidelsene i samfunnet, både hos barn og voksne. Barn og unge med angst har dårligere psykososial fungering og livskvalitet enn andre barn, presterer dårligere på skolen, har dårligere sosiale ferdigheter og fungerer dårligere i fritidsaktiviteter. Angstlidelser er vanlige, de rammer unge individer, og medfører risiko for et kronisk forløp og for psykiske og somatiske komplikasjoner. Kognitiv atferdsterapi har vist god effekt i studier gjennomført på universitetsklinikker og er en anbefalt terapiform for angstlidelser. Imidlertid etterlyses det studier utført i klinikker hvor terapeuter og pasienter er mer representative for vanlig klinisk praksis (effectiveness - studier). Det er også uavklart om gruppebehandling kan gi like god effekt som den mer ressurskrevende individuell behandling.

Metode

182 barn og ungdom i alderen 8-15 år ble randomisert til enten 10 ukers venteliste eller 10 ukers behandling, der behandlingen ble gitt som enten individuell terapi eller gruppeterapi. Ventelistegruppen mottok aktiv behandling i etterkant av venteperioden. Hvorvidt pasientene fylte diagnosekriteriene for sosial angst, separasjonsangst eller generalisert angst ble undersøkt før og etter behandling samt ved ett års oppfølging. Symptomnivå av angst og depressive symptomer ble kartlagt ved samme tidspunkt.

Progresjon

Inklusjon av pasienter i studien startet i mars 2008 og ble avsluttet i september 2010, ved oppnådd mål for antall inkluderte pasienter. Alle pasientene var ferdigbehandlet i mai 2011. Innsamling av 1 års oppfølgingsdata ble avsluttet i mai 2012.

Prosjektet har fra tidligere et etablert samarbeid med Child Anxiety and Phobia Program, Inst. of Psychology, Florida International University. Dette samarbeidet ble videreført gjennom et 7 mnd langt forskningsopphold våren 2011 og fire uker våren 2012. Hovedformålet med siste opphold var å ferdigstille de statistiske analysene av datamaterialet fra studien. I løpet av oppholdet ble det etablert et rammeverk for analyseplan for dataene og det er et pågående samarbeid om flere publikasjoner. Hovedartikkelen fra studien forventes innsendt innen 1. februar 2013.

Vitenskapelig betydning

Det har til nå ikke blitt gjennomført større kliniske studier som har vurdert effekt av kognitiv atferdsterapi rettet mot barn og unge med angstlidelser i Norge. Studien er unik, også på internasjonalt nivå, da det er en stor studie gjennomført i ordinær klinikk. Barn og unge med angstlidelser har ubehandlet ofte en dårlig prognose, og effektiv behandling er utviklet men i liten grad tilgjengelig. Det er derfor særlig viktig å prøve ut slik behandling i ordinære poliklinikker, både for å vurdere effekten av behandlingen på vanlige, ikke-selekterte barn og unge med angstlidelser og for å vurdere forskjeller i effektivitet ved gruppeterapi sammenlignet med mer kostnadskrevende individuell terapi.

7 forskningspublikasjoner i 2012

Wergeland GJ, Fjermestad KW, Marin C, Silverman WK Havik OE, Heiervang ER
Effectiveness of CBT for anxiety disorders in child mental health clinics.
20th World Congress IACAPAP 2012

Wergeland GJ, Fjermestad KW, Marin C, Silverman WK Havik OE, Heiervang ER
Predictors of treatment dropout
20th World Congress IACAPAP 2012

Wergeland GJ, Fjermestad KW, Marin C, Silverman WK Havik OE, Heiervang ER
Effectiveness of CBT for anxiety disorders in Western Norway child mental health clinics.
42nd EABCT Annual Congress, Geneva, 2012

Wergeland GJ, Fjermestad KW, Marin C, Silverman WK Havik OE, Heiervang ER
Predictors of treatment dropout
1st nordic conference on childhood anxiety disorders, University of Copenhagen, Denmark, 2012

Wergeland GJ, Fjermestad KW, Marin C, Silverman WK Havik OE, Heiervang ER
Effectiveness of CBT for anxiety disorders in child mental health clinics.
AACAP 59th annual meeting, San Fransisco, USA

Wergeland GJ, Fjermestad KW, Marin C, Silverman WK, Öst LG, Havik OE, Heiervang ER
Kognitiv atferdsterapi for angstlidelser i BUP-poliklinikker - Virker det?
BUP-dagene Trondheim 2012

Wergeland GJ, Fjermestad KW, Marin C, Silverman WK Havik OE, Heiervang ER
Predictors of treatment dropout
42nd EABCT Annual Congress, Geneva, 2012

Real Time Elastografi og høyfrekvent B-Mode ultralyd til diagnostikk og stadieinndeling av endetarmssvulster

Prosjektansvarlig: **Jo Erling Riise Waage** (jo.erling.riise.waage@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for gastroenterologisk ultrasonografi.

Endoluminal elastografivurdering av svulster i endetarmen

Elastografievaluering av lymfeknuder er en ny metode som sannsynligvis kan bedre muligheten for organbevarende behandling for en rekke pasienter med endetarmssvulster.

Ultralydbasert elastografi er en metode der man ved hjelp av en avansert algoritme kan finne hardhet i vev som komprimeres og dekomprimeres. Resultatet er et fargekart som kan brukes til å vurdere om svulster er godartede eller ondartede. I tillegg kan man sammenligne svulsten med omkringliggende normalt vev og få ut en tallverdi, en Strain Ratio. Dette forskningsprosjektet fokuserer primært på slik elastografivurdering av endetarmssvulster, men inkluderer også metodologisk evaluering av elastografi. Den første delstudien som vurderte gjennomførbarhet av metoden i en poliklinisk setting ble publisert i *Colorectal Disease* i 2011. Det samme ble en metodestudie som vurderer valg av referanseområde for strain ratio målinger (semikvatifisering av elastisiteten).

Inklusjon av pasienter til klinisk/elastografivurdering av svulster i endetarmen er fullført, og foreløpige resultater er allerede presentert på flere internasjonale konferanser. Funnene tyder på at metoden kan brukes til å velge ut pasienter til mindre invasiv behandling. Metoden synes også særlig å kunne være et godt hjelpemiddel til ultralydvurdering av svulster i institusjoner med lavt-middels volum og kirurger med liten-middels erfaring. Dette er blant funnene som er planlagt publisert i to separate artikler våren 2013. Inklusjon av pasienter som har mottatt strålebehandling for vurdering av effekt er også sluttført. I tillegg pågår det fremdeles inklusjon av pasienter med identifiserbare lymfeknuder preoperativt som ikke skal ha strålebehandling. Målsetningen med dette prosjektet er å vurdere om strain ratio måling og/eller visuell evaluering av lymfeknuder med elastografi kan bedre lymfeknutestagingen.

Overordnet vil prosjektet bidra til å evaluere hvorvidt endorectal elastografivurdering av endetarmssvulster kan bidra til en bedre og mer differensiert behandling, særlig med tanke på organbevarende kirurgisk intervensjon.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Havre R F, Leh S, Gilja O H, Odegaard S, Waage J E, Baatrup G, Nesje L B
Strain Assessment in Surgically Resected Inflammatory and Neoplastic Bowel Lesions.
Ultraschall Med 2012 Nov. Epub 2012 nov 15
PMID: 23154869

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Nygård Yngve, Haukaas Svein A, Waage Jo E R, Halvorsen Ole J, Gravdal Karsten, Frugård Jannicke, Akslen Lars A, Beisland Christian

Combination of real-time elastography and urine prostate cancer gene 3 (PCA3) detects more than 97% of significant prostate cancers.

Scand J Urol 2012 Oct. Epub 2012 okt 4
PMID: 23035756

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

4 forskningspublikasjoner i 2012

Waage JER, Leh S, Havre RF, Pfeffer F, Ødegaard S, Baatrup G.
Endoluminal elastography evaluation of rectal tumours may improve selection for less invasive treatment
MedViz Conference 2012 Bergen Hotel Terminus 17th of January, ISBN:978-82-998920-0-1

Waage JER, Pfeffer F, Bach S, Havre RF, Leh S, Ødegaard S, Baatrup G
Differentiation of Pedunculated Rectal Adenomas and Adenocarcinomas Is Not Improved By Mri, Endorectal Ultrasonography Or Endore
European Multidisciplinary Colorectal Cancer Conference (EMCCC2012), Prague, Czech Republic, 15-17 April 2012.

Waage JER, Leh S, Havre R, Pfeffer F, Bach S, Ødegaard S, Baatrup G.
Endoluminal Elastography Evaluation of Rectal Tumours May Improve Selection for Organ Preserving Treatment
European Multidisciplinary Colorectal Cancer Conference (EMCCC2012), Prague, Czech Republic, 15-17 April 2012.

Waage JER, Waage AP, Pfeffer F, Leh S, Durup J, Cunningham C, Baatrup G, Reisæter L, Sørbye H, Kolnes J, Körner H, Reigstad J, Wiborg A, Bakke A
Patient evaluation and decision making in multidisciplinary teams – need for a dedicated tool
European Multidisciplinary Colorectal Cancer Conference (EMCCC2012), Prague, Czech Republic, 15-17 April 2012.

HIV og pasientsikkerhet ved ortopedisk skadekirurgi

Prosjektansvarlig: **Sven Young** (sven.young@kir.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd.

Pasientsikkerhet ved ortopedisk skadekirurgi i lavinntektsland

Hvert år dør 5,8 mill mennesker i verden av skader. Det er 32 % mer enn alle som dør av AIDS, Tuberkulose og Malaria til sammen. 90 % av disse dødsfallene skjer i fattige land, og for hver som dør er det 3 til 10 ganger så mange som får varig uførhet. Like vel er ikke skader eller kirurgi nevnt i FNs tusenårsmål.

Mange kirurger, og mange store FN organisasjoner og andre internasjonale aktører i bistandsbransjen, tror fortsatt at ortopedisk kirurgi er for dyrt og for risikabelt å drive med i fattige land med dårlig infrastruktur. Spesielt har frykten for infeksjoner etter ortopedisk skadekirurgi på grunn av tilsynelatende dårlig hygiene vært et argument mot å bruke midler på denne typen behandling.

Dette prosjektet ble godkjent av regional etisk komité i september 2010 (nr 2010/2040b).

Vi prøver igjennom et samarbeid med en Amerikansk organisasjon, SIGN Fracture Care International (SIGN), å kartlegge risiko for pasienter etter ortopedisk skadekirurgi i 55 lav- og mellominntektsland.

I vår første artikkel, publisert i Acta Orthopaedica i 2011, kartla vi om man kunne bruke den store databasen, med over 48 000 operasjoner, som SIGN har opparbeidet til forskning på tross av at bare ca en av fem pasienter kommer til kontroll etter sin skade i fattige land. Vår analyse viste at vi nok kan stole på tallene i stor nok grad til å kunne drive mer målrettet forskning om risiko for infeksjon etter slik kirurgi. I tillegg fant vi svært lav forekomst av infeksjon etter ortopedisk skadekirurgi. Det er altså mye som tyder på at frykten for å drive med, og støtte, ortopedisk skadekirurgi i fattige land er ubegrunnet.

I en ny artikkel i 2012 tok vi utgangspunkt i SIGNs database og forsøkte å beskrive i mer detalj hvilke risikofaktorer som fører til infeksjon etter ortopedisk kirurgi i lavinntektsland. Vi fant at infeksjonsratene fortsatt var lave tross i en økning i oppfølgingen fra 18 til 23 %. Det er litt mer infeksjoner i lavinntektsland enn i land med høyere inntektsnivå (1,2 mot 0,5 %) men ratene er fortsatt så lave at dette ikke er et argument mot å gjøre disse operasjonene. Antibiotika gitt før inngrepet reduserer risikoen for infeksjon med 29 %, og forsinkede operasjoner for brudd som ikke har grodd ved strekkbehandling har en doblett risiko for infeksjon.

I en pågående lokal prospektiv studie av alle som gjennomgår operasjon for lårbeinsbrudd ved Kamuzu Central Hospital (KCH) i Malawi håper vi å kunne bekrefte funnene fra registerstudiene og bl.a. også se hvordan HIV påvirker risiko for komplikasjoner etter kirurgi. Det er nå utført ca 240 marnagleoperasjoner på KCH. Det gjenstår å prøve å få opp oppfølgingsraten som foreløpig bare er på 35 %, et velkjent problem i lavinntektsland. Ved å oppsøke de som ikke har kommet til kontroll håper vi også å kunne se om det er forskjell på de som kommer til kontroll og de som ikke kommer.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Young Sven, Beniyasi Fletcher J, Munthali Boston, Banza Leonard

Infection of the fracture hematoma from skeletal traction in an asymptomatic HIV-positive patient.

Acta Orthop 2012 Aug;83(4):423-5. Epub 2012 aug 10

PMID: 22880713

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Young Sven, Lie Stein Atle, Hallan Geir, Zirkle Lewis G, Engesæter Lars B, Havelin Leif I

Risk Factors for Infection after 46,113 Intramedullary Nail Operations in Low- and Middle-income Countries.

World J Surg 2012 Oct. Epub 2012 okt 2

PMID: 23052810

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Measurements of Radiation Dose outside the Treatment Volume in Radiation Therapy with Photons, Protons and Ions

Prosjektansvarlig: **Kristian Ytre-Hauge** (Kristian.Ytre-Hauge@Helse-Bergen.no), Helse Bergen HF

Måling av stråledoser utanfor målvolym i stråleterapi

Hovudmålet med prosjektet er å undersøke dose stråleterapisientar mottak til frisk vev ved strålebehandling med foton, proton og karbonion.

Sidan starten av prosjektet 1. mars 2010 har ei rekke ulike målingar av stråledoser og testar av detektorar blitt gjennomført, både ved stråleterapimaskiner på Haukeland og ved partikkelterapianlegg i Sverige og Tyskland. I første del av prosjektet var det viktig å få god kunnskap om detektorar og utstyr, og derfor har testing av detektorar vore sentralt i første halvdel av doktorgraden. Testar har mellom anna blitt gjennomført ved PTB Braunschweig (tysk forskningslaboratorium), Oslo syklotronlab, Institutt for Energiteknikk (IFE) på Kjeller, Svedberglaboratoriet i Uppsala og Haukeland sjukehus. Resultatet frå desse testane gir oss mulighet til å tolke måleresultat i eksperimenta som har blitt gjennomført i siste halvdel av doktorgraden. Desse siste eksperimenta har som mål å kartlegge stråledose i dei såkalla lavdoseområda, altså områder med friskt vev som ligger utanfor målvolymet (svulsten) som vi ønskjer å bestråle.

I løpet av 2011 og 2012 har eksperimentelle målingar av nøytrondose til lavdoseområder blitt gjennomført både i stråleterapi med foton (Haukeland), proton (Uppsala) og karbon (Darmstadt, Tyskland). I tillegg har det også blitt gjennomført såkalla Monte Carlo simuleringar, som er datasimuleringar av dei eksperimentelle målingane. Dette er med på å gi ein djupare forståelse for korleis doseavsettinga i friskt vev skjer, og er med på å bekrefte om våre eksperimentelle målingar er riktige.

Dei foreløpige resultatene viser at ved fotonterapi er nøytrondosen sterkt avhengig av dybde i pasienten, og lite avhengig av den laterale avstanden til målvolymet. Dette står i kontrast til resultatene frå proton- og karbonterapi der nøytrondosen ser ut til å vere lite avhengig av dybde i pasienten, men derimot avhengig av lateral distanse frå behandlingsstrålen. Dette kan ha betydning ved risikovurderingar av sekundærkreft og andre seint biverknadar.

1 forskningspublikasjon i 2012

Brekke N, Larsen E, Odland O, Röhrich D, Stokkevåg C, Velure A, Ytre-Hauge K,
Development and first applications of a SRAM based neutron detector for photon, proton and heavy ion therapy
International conference on translational research in radiation oncology-Physics for health 2012

Management of benign external hydrocephalus (BEH) – surgical treatment or expectation? What are the consequences?

Prosjektansvarlig: **Sverre Morten Zahl** (sverre.zahl@gmail.com), Helse Bergen HF

Benign ekstern hydrocephalus. Kirurgi eller ikke?

Benign ekstern hydrocephalus er en type vannhode som ses hos små barn. Den kjennetegnes ved stort hode, men ellers få symptomer. Tilstanden har tradisjonelt blitt sett på som godartet, men dokumentasjonen mangler.

Benign ekstern hydrocephalus (BEH) er en undergruppe av vannhode, og ses hos barn mellom 0-1 år. De fleste oppdages fordi hodet vokser unormalt mye. Røntgenbilder av hodet viser et væskesjikt mellom hjernen og hodeskallen. Dette til forskjell fra vanlig vannhode, der det ofte er de væskefylte hulrommene i hjernen (ventriklene) som er forstørret.

De fleste eksperter anbefaler at disse barna ikke behandles med kirurgi slik som andre barn med vannhode, ettersom tilstanden går over av seg selv. Det foreligger imidlertid ingen forskning som beviser dette. Tvert i mot har små studier antydnet at noen av disse barna kan slite med dårlige motoriske ferdigheter og reduserte skoleprestasjoner lenge etterpå. I teorien kan disse barna ha fått en skade i ung alder som gir en langvarig nedsatt funksjon.

Ved Haukeland Universitetssjukehus og ved Rikshospitalet har man periodevis behandlet disse barna aktivt med kirurgi, og periodevis har de blitt behandlet konservativt med observasjon.

Dette prosjektet er et samarbeidsprosjekt mellom de nevrokirurgiske avdelingene ved disse to sykehusene. Vi ønsker å sammenligne de opererte barna med de ikke-opererte, for å se om det foreligger forskjeller i ulike mentale og fysiske funksjoner. Disse testene vil bli utført av sykehusenes egne nevropsykologer.

Målene med studien er å se om kirurgi kan bedre langtidsprognosene til noen av barna, om evt. disse barna kan identifiseres tidlig, eller om risikoen som alltid hefter ved operativ behandling vil oppveie evt. positive effekter. Resultatene vil kunne få konsekvenser for hvordan barn med benign ekstern hydrocephalus skal behandles i framtiden.

Prosjektet er nå i datainnsamlingsfasen. Pasientene som samtykker til å delta i studien blir nå testet/undersøkt av nevropsykologer og barneleger.

Korttidsstipend 911656

Mestring, sosial støtte og psykologiske reaksjoner i den preoperative fase av brystkreft

Prosjektansvarlig: **Sigrunn Drageset** (sigrunn.drageset@hib.no), Helse Bergen HF

Å leve i usikkerhet er svært belastende. Mange kvinner venter på diagnose eller operasjon. Økt kunnskap om hvordan dette oppleves er viktig for bedre å kunne identifisere mestringsstrategier og forstå pasientens situasjon. Helsearbeidere vil kunne gi en bedre informasjon til, behandling og oppfølging av denne pasientgruppen, samtidig som det vil være viktig for kvalitetsarbeidet i helsetjenesten.

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge. Studier viser at mestringsevne og psykologiske reaksjoner som angst i den diagnostiske fasen har stor betydning for det psykologiske forløp etter brystkreftdiagnose og operasjon. Derfor synes det viktig å få mer kunnskap om hvordan disse kvinnene opplever sin situasjon og hva de opplever som hjelper.

Hensikten med doktorgradsprosjektet var å beskrive sammenhengen mellom mestring, sosial støtte, psykologiske reaksjoner og demografiske karakteristika i den preoperative fase av brystkreft. I prosjektet som helhet benyttes "mixed method" ettersom jeg bruker kvantitativ metode (survey) og kvalitativ metode (intervjuer) på samme problemstilling. Hovedproblemstilling i prosjektets første del er knyttet til hvordan pasientene forsøker å mestre å få en mulig kreftdiagnose, og hvordan angst, mestringsstrategier, sosial støtte henger sammen med ulike demografiske forhold. Undersøkelsen ble utført i et utvalg av 117 kvinner med mistanke om brystkreft. Hovedproblemstilling i prosjektets andre del belyser kvinnenenes opplevelser av hvordan de mestrer det å ha fått en brystkreftdiagnose og hvordan det sosial nettverket kan være av betydning for mestring. Det ble utført individuelle intervjuer med 21 kvinner dagen før operasjon. Prosjektet har resultert i to publiserte artikler fra den kvantitative studien og tre fra den kvalitative studien.

Forskningsmidlene har bidratt til at jeg i denne perioden har fått fullført mitt doktorgradsprosjekt. Jeg disputerte ved Det psykologiske fakultet, UiB den 11.10.2012 med avhandlingen: "Psychological distress, coping and social support in the diagnostic and preoperative phase of breast cancer." I tillegg har jeg skrevet en populærvitenskapelig artikkel basert på noen funn fra doktorgradsprosjektet. Artikkelen er sendt til fagtidsskriftet "Sykepleien".

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Drageset Sigrunn, Lindstrøm Torill C, Giske Tove, Underlid Kjell
 "The support I need": women's experiences of social support after having received breast cancer diagnosis and awaiting surgery.
 Cancer Nurs 2012 Nov-Dec;35(6):E39-47.
 PMID: 22134160
 - Inngår i doktorgradsavhandlingen

1 forskningspublikasjon i 2012

Drageset Sigrunn
 Psychological distress, coping and social support in the diagnostic and preoperative phase of breast cancer. Dissertation, UiB.
 Bora, UiB.

Korttidsstipend 911658

Clinical and molecular studies of mitochondrial disease

Prosjektansvarlig: **Petter Schandl Sanaker** (pts@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Laboratoriestudier av enkeltpasienter med mitokondriesykdom - økt innsikt i sykdomsmekanismer og muligheter for behandling.

Mitokondrier finnes i de fleste av våre celler og står for blant annet forbrenning av næringsstoff. De nedstammer fra bakterier som i sin tid tok bolig i primitive encellede organismer, og har beholdt sitt eget arvestoff, mitokondrie-DNA. Her finnes oppskriften til noen av mitokondrieproteinene, mens resten er kodet i kromosomene i cellekjernen. Mens kromosomene arves fra hver av foreldrene, arves mitokondrie-DNA kun fra mor. Først fra 80-tallet er det kjent at også endringer (mutasjoner) i mitokondrie-DNA kan gi arvelig sykdom.

Svikt i mitokondriefunksjon gir energisvikt i cellene. Muskel-, nerve- og hormonproduserende vev er særlig sårbare. Vanlige tegn på mitokondriesykdom blir dermed: muskellammelser, koordinasjonsvansker, epilepsi, sansetap, demens og hormonsvikt (for eksempel diabetes), ofte i ulike kombinasjoner. Samlet rammer disse sykdommene rundt 1 av 10 000.

Arbeidet omhandler tre pasienter med mitokondriesykdom, forårsaket av mutasjoner i tre ulike gener: ISCU (kjerne-DNA), MTTW og MTND5 (mitokondrie-DNA), og inkluderer detaljerte laboratorieanalyser av celler og vev fra pasientene. Ved avlesning av ISCU-genet lages en RNA-kopi. Mutasjonen forårsaker feil i håndteringen av ISCU-RNA i alle celletyper. Studiene viser imidlertid at feilen rammer i forskjellig grad i ulike vev, noe som kan forklare hvorfor sykdommen kun rammer muskel. Behandling av dyrkede pasientmuskelceller med syntetiske RNA-molekyler rettet delvis opp feilen, og dette kan på sikt utvikles til en behandling for pasienter med ISCU-muskelsykdom.

Mitokondrie-DNA finnes i hundre eller tusenvis av kopier i hver celle, og forholdet mellom mutert og normalt mitokondrie-DNA bestemmer langt på vei sykdommenes natur. Forekomst og fordeling av MTTW- og MTND5-mutasjon i ulike pasientvev, mellom enkeltceller og mellom mor og barn ble studert, og funnene belyser sammenhengen mellom mutasjon og sykdom, samt forhold som påvirker arveligheten for mitokondrie-DNA-mutasjoner.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Sanaker Petter Schandl, Toompuu Marina, McClorey Graham, Bindoff Laurence A
Antisense oligonucleotide corrects splice abnormality in hereditary myopathy with lactic acidosis.
Gene 2012 Feb;494(2):231-6. Epub 2011 des 1
PMID: 22155317
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Sanaker Petter Schandl, Bindoff Laurence A
MT-ND5 Mutation Causing Exercise Intolerance Displays Intercellular Heteroplasmy and Rapid Shifts Between Generations.
Hum Mutat 2012 Oct. Epub 2012 okt 15
PMID: 23065728
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Petter Schandl Sanaker
Clinical and molecular studies of mitochondrial disease
Disputert: Februar 2012
Hovedveileder: Laurence Bindoff

Korttidsstipend 911725

Usikkerhetsbudsjett for preanalytiske variabler i klinisk kjemi

Prosjektansvarlig: **Marit Sverresdotter Sylte** (mryn@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Preanalytiske faktorer som blodprøvetaking, prøvebehandling, transport og lagring av blodprøver influerer på prøveresultater før analyse. Det er viktig å kjenne den preanalytiske usikkerheten ved tolkning av analyseresultater.

Det er kjent at preanalytiske faktorer som blodprøvetaking, prøvebehandling, transport og lagring av blodprøver influerer på prøveresultater før analyse.

Det er mange faktorer som kan påvirke prøveresultatet i preanalytisk fase, og ulike behandlingsmåter påfører analyseresultatet en variasjon eller et avvik fra en sann verdi. F.eks. påvirkes prøven av om pasienten sitter eller ligger under prøvetakingen, hvor stramt og hvor lenge man lar stasebåndet sitte rundt armen, tykkelsen på nålen, type blodprøverør, rekkefølge og blanding av rørene. Tiden det tar før fullblodet blir sentrifugert, sentrifugeringshastighet og -tid er også av betydning. Transport av prøven til laboratoriet kan foregå på ulike måter som ved postforsendelse, rørpost, portør e.l. Hvor lenge prøven lagres og ved hvilken temperatur påvirker også analyseresultatet. Alle disse faktorene eller usikkerhetskildene påfører analyseresultatene en usikkerhet som er kvantifiserbar, og som kan bestå av tilfeldig variasjon (standardavvik) og/eller systematisk avvik (bias).

I artikkel 1 (2007) presenterte vi en ny modell for hvordan ulike preanalytiske usikkerhetsbidrag for klinisk kjemiske analyser kan summeres i et usikkerhetsbudsjett. Modellen bygger på parvise data mellom en optimal måte å behandle blodprøver på, og alternative behandlingsmetoder som ligger i ytterkant av gjeldende laboratoriepraksis, basert på sannsynligheten for den aktuelle behandlingen. Avviket fra en optimal behandlingsmåte fremstilles for hver usikkerhetskilde i usikkerhetsbudsjettet, hvorpå størrelsen på det enkelte bidrag tydeliggjøres.

I artikkel 2 (2010) brukte vi den statistiske metoden "linear mixed-effects models" til å beregne preanalytisk usikkerhet ved optimal blodprøvebehandling for 15 klinisk kjemiske analytter. Den minimale preanalytiske usikkerheten er en unngåelig variasjon som kan sammenlignes med intra-individuell biologisk variasjon og analytisk variasjon. Den er til stede selv når alle retningslinjer for optimal prøvebehandling er fulgt, og prøven er analysert innen kort tid etter prøvetakingen. Den minimale preanalytiske usikkerheten består av usikkerheten knyttet til selve prøvetakingen, venepunksjonen, og usikkerheten som skyldes prøvebehandlingen etter prøvetakingen, men før analyse.

I artikkel 3 (2013, e-pub okt. 2012), som ble utarbeidet og publisert som et resultat av prosjektmidler fra Helse Vest for 2012, ønsket vi å videreføre bruken av linear mixed-effects models til å estimere hvilken usikkerhet som tilføres analyseresultater ved bruk av rørpost, og vi testet også hvordan ulik nåletykkelse og ulik blanding av blodprøverørene påvirket analyseresultater (systematisk avvik fra optimal metode/"gullstandard").

Kartlegging av preanalytisk usikkerhet muliggjør tiltak for å redusere denne. På lik linje med biologisk og analytisk variasjon, er det viktig å kjenne den preanalytiske usikkerheten ved tolkning av analyseresultater. Det vil gi mindre risiko for feiltolkning av laboratoriesvar og dermed tryggere pasientbehandling.

Vitenskapelig artikkel publisert som resultat av forskningsmidler fra Helse Vest 2012:

Sylte, MS, Wentzel-Larsen, T, Bolann BJ.

Random variation and systematic error caused by various preanalytical variables, estimated by linear mixed-effects models. Clinica Chimica Acta (2013) Jan 16;415:196-201.

Andre forskningspublikasjoner:

Rynning M, Wentzel-Larsen T, Bolann BJ.

A model for an uncertainty budget for preanalytical variables in clinical chemistry analyses. Clinical Chemistry (2007) 53:1343-1348

Sylte, MS, Wentzel-Larsen, T, Bolann BJ.

Estimation of the minimal preanalytical uncertainty for 15 clinical chemistry analytes. Clinical Chemistry (2010) 56:1329-1335

Phenotypic heterogeneity of human glucokinase (MODY2) mutations

Prosjektansvarlig: **Ingvild Aukrust** (Ingvild.aukrust@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Nye mekanismer for regulering av blodsukkersensoren glukokinase

Glukokinase er et nøkkelenzym i leverens regulering av blodsukkernivået og i frisettingen av insulin fra betacellene i bukspyttkjertelen. Studien omhandler funksjonelle studier av GK og mutante former av enzymet som gir en spesiell form for diabetes - GCK-MODY.

Blodsukkernivået er nøye regulert for at viktige funksjoner i kroppen skal ivaretas slik at det ikke skal utvikles sykdom. Lever og bukspyttkjertel står sentralt i denne reguleringen hvor deres felles enzym glukokinase omdanner glukose til glukosefosfat. Glukokinase er et nøkkelenzym i leverens regulering av blodsukkernivået (normalt 4-8 mmol/l) og i reguleringen av betacellenes frisetting av insulin ("glukose sensor funksjon"). Dette er årsak til at glukokinase er ansett som et viktig målprotein i behandling av type 2 diabetes, hvor man prøver å finne molekyler som ved binding til glukokinasen kan aktivere enzymet og således senke blodsukkernivået.

Det er kjent mer enn 600 mutasjoner i genet som koder for glukokinase. Nedarving av en kopi (heterozygot) av en inaktiverende mutasjon fører til en mild form for diabetes (MODY type 2 - Maturity-Onset Diabetes of the Young, også kalt GCK-MODY). Nedarving av to kopier (homozygot) av slike inaktiverende mutasjoner fører til en mer alvorlig form for spedbarnsdiabetes, permanent neonatal diabetes. De fleste GCK-MODY mutasjoner forårsaker diabetes fordi glukokinasen hos disse pasientene har en redusert aktivitet, og glukose vil da ikke lenger brytes ned effektivt. For andre GCK-MODY pasienter fører mutasjonen til diabetes med ukjent mekanisme. Derfor leter vi etter nye, alternative mekanismer for hvordan glukokinasen er regulert i cellen og undersøker om disse er feilregulert hos pasientene og kan således belyse årsaksmekanismen ved GCK-MODY.

Vi har funnet en ny mekanisme, SUMOylering av glukokinase, som øker enzymets aktivitet og stabilitet i betaceller og kan således spille en viktig rolle i reguleringen av cellenes insulin sekresjonen. Vårt arbeid viser at SUMO proteinet kan være en potensiell fysiologisk aktivator/stabilisator for glukokinase, og kan dermed være av betydning for forskningen rettet mot glukokinase i behandling av type 2 og GCK-MODY diabetes.

Videre jobbes det med å undersøke en interessant sammenheng mellom betacellens glukose metabolisme og programmert celledød (apoptose). Dette arbeidet ble startet da Ingvild Aukrust var gjesteforsker (i ett år) ved Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, i Boston (USA) under veiledning av Dr. Rohit N. Kulkarni fra august 2009. I mitokondriene er glukokinase funnet i et kompleks sammen med bl.a. det apoptosefremmende proteinet BAD, og denne interaksjonen ser ut til å være med på å regulere betacelledød (apoptose), noe som er svært relevant ved både type 1 og type 2 diabetes. Vi ønsker primært å studere om noen av GCK-MODY mutantene viser en endret binding til mitokondriet og BAD proteinet, og om dette kan forklare mekanismen bak sykdommen hos disse pasientene, og hvordan denne interaksjonen er regulert.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Negahdar Maria, Aukrust Ingvild, Johansson Bente B, Molnes Janne, Molven Anders, Matschinsky Franz M, Søvik Oddmund, Kulkarni Rohit N, Flatmark Torgeir, Njølstad Pål Rasmus, Bjørkhaug Lise
GCK-MODY diabetes associated with protein misfolding, cellular self-association and degradation.
Biochim Biophys Acta 2012 Nov;1822(11):1705-15. Epub 2012 jul 20
PMID: 22820548

1 forskningspublikasjon i 2012

Negahdar M, Johansson BB, Aukrust I, Molnes J, Sagen J, Dahl-Jørgensen K, Molven A, Matschinsky FM, Kulkarni RN, Søvik O, Flatmark T, Njølstad PR and Bjørkhaug L
GCK-MODY due to protein misfolding, cellular self-association and degradation
American Diabetes Association meeting, Philadelphia, USA, June 2012

2 doktorgrader er avlagt i 2012

Janne Molnes
Human pancreatic glucokinase

Disputert: Oktober 2012
Hovedveileder: Pål Rasmus Njølstad

Maria Negahdar
Phenotypic heterogeneity of mutations in glucokinase causing GCK-MODY (MODY2) diabetes
Disputert: Juni 2012
Hovedveileder: Lise Bjørkhaug Gundersen og Pål Rasmus Njølstad

Role of integrins in epithelial mesenchymal transition in cancer

Prosjektansvarlig: **Malgorzata Barczyk** (malgorzata.barczyk@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

In this project we are exploring the role of collagen-binding integrins with major focus on alpha11 integrin in carcinoma derived fibroblastic cells that have undergone epithelial to mesenchymal transition (EMT) and acquired mesenchymal phenotype. We predict that blocking of particular integrins might prevent induction of EMT, which may be a strategy to prevent metastatic spread.

Collagen has been inferred as an EMT-stimulating factor [1] and classical collagen receptor alpha2 beta1 integrin [2, 3] has been shown to regulate EMT by mechanism involving secretion of TGF-beta3. Preliminary data suggest that levels of integrin alpha11, which is also a collagen-binding receptor, increase during EMT [4] but its role in EMT context is still unknown. Our goal is to determine if alpha11 integrin-collagen interaction can induce and/or regulate EMT.

As a model to examine integrins role in EMT we chose human lung carcinoma cell line-A549 and mouse mammary gland epithelial cells-NMuMG. Both cell lines were reported before to undergo EMT when stimulated with TGF-beta1 [5, 6], a major regulator of EMT. We have also used A549 cell line overexpressing human integrin alpha11.

In the starting phase of our project we found that the levels of integrin alpha11 protein remain low in A549 cells when cultured in vitro. The culture of A549 cells in presence of TGF-beta1 induced levels of integrin alpha11 and EMT. EMT is also induced in alpha11-overexpressing cells compared to their negative controls. TGF-beta1-treated cells or alpha11-overexpressing cells showed changes in the expression levels of genes characteristic for EMT and the cell morphology switched to similar to mesenchymal cells. TGF-beta1-treated cells and alpha11-overexpressing cells contracted collagen gels more efficiently compared to their negative controls. Surprisingly, the migration of cells on collagen was reduced upon EMT occurrence in alpha11-overexpressing A549 cells. The mouse cell line NMuMG, treated with TGF-beta1 upregulated integrin alpha11 chain similarly to A549 cells. The cells also adhered to collagen more efficiently compared to non-treated controls. Similarly to A549 cells, NMuMG cells showed decreased migratory properties on collagen after alpha11 upregulation. The presented data suggest that integrin alpha11 is not only the marker for EMT process but also affects the functions of the cells that have undergone EMT.

As the next part of the project, we are focusing on identifying potential signaling pathways downstream from integrin alpha11 which become activated upon EMT. We are also starting ITGA11 promoter studies where we will compare ITGA11 promoter activity in cells that have undergone EMT to the promoter activity in their non-changed counterparts.

References:

1. Egeblad, M., L.E. Littlepage, and Z. Werb, The fibroblastic coconspirator in cancer progression. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2005. 70: p. 383-8.
2. Shintani, Y., et al., Collagen I-mediated up-regulation of N-cadherin requires cooperative signals from integrins and discoidin domain receptor 1. *J Cell Biol*, 2008. 180(6): p. 1277-89.
3. Shintani, Y., et al., Collagen I promotes epithelial-to-mesenchymal transition in lung cancer cells via transforming growth factor-beta signaling. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008. 38(1): p. 95-104.
4. Zhu, C.Q., et al., Integrin alpha 11 regulates IGF2 expression in fibroblasts to enhance tumorigenicity of human non-small-cell lung cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007. 104(28): p. 11754-9.
5. Kasai, H., et al., TGF-beta1 induces human alveolar epithelial to mesenchymal cell transition (EMT). *Respir Res*, 2005. 6: p. 56.
6. Shirakihara, T., et al., TGF-beta regulates isoform switching of FGF receptors and epithelial-mesenchymal transition. *EMBO J*, 2011. 30(4): p. 783-95.

Forskerutdanning - postdoc 911575

Characterization of protein complexes in brains from patients with Parkinson's disease - a functional analysis of neuronal death and development of clinical biomarkers of the disease

Prosjektansvarlig: **Benny Bjørkblom** (benny.bjorkblom@uis.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

Prosjektet har som hovedfokus å finne ny kunnskap om de cellulære mekanismer som resulterer i nervecelledød ved Parkinson's sykdom.

Parkinson's sykdom er en neurodegenerativ sykdom som rammer ca 1 % av befolkningen over 65 års alder samt øker med alderen. Sykdommen kjennetegnes primært av bevegelsesforstyrrelser, men omtrent 30 % av PD pasientene utvikler også tidlig demens. Botemiddel mot sykdommen savnes ennå pga årsaken til nervecelledød hos disse pasientene er ukjent. Forskningsprosjektet fokuserer på å finne informasjon om de intracellulære mekanismer som resulterer i nervecelledød og videre anvende denne kunnskap for identifisering av sykdomsspesifikke biomarkører samt utvikle metoder for detektering av disse markører i kliniske material. Prosjektet utføres i samarbeid mellom forskningsgrupper ved Nasjonalt Kompetansesenter for Bevegelsesforstyrrelser ved Stavanger universitetssjukehus og Centre for Organelle Research ved Universitetet i Stavanger.

I 2012 har vi fortsatt verifisering av våre tidlige forskningsresultater og økt vår forståelse for de risikofaktorer som kan lede til neurodegenerasjon av dopaminergiske nevroner. De tidligere identifiserte molekylære mekanismer for PARK7 har videre blitt studert i nevronale cellemodeller med hensikten å kunne utvikle en spesifikk biomarker for detektering av celledødsrelatert til Parkinson's sykdom. Utviklingen av denne biomarkør er nå klar og produktet skall nå testes på kliniske material for å klargjøre hvor vel produktet kan brukes ved diagnostisering, alternativt klassifisering av ulike typer av pasientgrupper. Det er kjent at mutasjoner i PARK7 genet forårsaker tidlig Parkinsons sykdom. PARK7 genet koder for DJ-1, et protein som fungerer som en antioxidant og kan beskytte nerveceller fra celledød. Prosjektet har vist at en rekke metaller interagerer med DJ-1 og at dette har en effekt på DJ-1 aktivitet og videre celleoverlevelse. En tydelig link mellom dopamin og metallindusert celle død har kunnet påvises i modellsystemer, en observasjon som og har blitt evaluert i det kliniske materialet. Forskningsarbeidet er blitt utført ved forskningslaboratoriet ved Stavanger Universitetssjukehus, Centre for Organelle Research og av samarbeidspartnere i Norge og utenlands.

I 2012 har flere artikler blitt publisert og ytterligere tre artikkel relatert til dette prosjektet er blitt, eller kommer å bli framlagt for publisering i 2013.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Bjørkblom Benny, Padzik Artur, Mohammad Hasan, Westerlund Nina, Komulainen Emilia, Hollos Patrik, Parviainen Lotta, Papageorgiou Anastassios C, Iljin Kristiina, Kallioniemi Olli, Kallajoki Markku, Courtney Michael J, Mågård Mats, James Peter, Coffey Eleanor T
c-Jun N-terminal kinase phosphorylation of MARCKSL1 determines actin stability and migration in neurons and in cancer cells.
Mol Cell Biol 2012 Sep;32(17):3513-26. Epub 2012 jul 2
PMID: 22751924

Jonsdottir Kristin, Zhang Hui, Jhagroe Darshni, Skaland Ivar, Sleva Aida, Bjørkblom Benny, Coffey Eleanor T, Gudlaugsson Einar, Smaalund Rune, Janssen Emiel A M, Baak Jan P A
The prognostic value of MARCKS-like 1 in lymph node-negative breast cancer.
Breast Cancer Res Treat 2012 Sep;135(2):381-90. Epub 2012 jul 8
PMID: 22772381

2 forskningspublikasjoner i 2012

Bjørkblom B, Maple J, Ökvist M, Piston D, Xu X.M, Brede C, Larsen J.P, Moller S.G.
The Parkinson's disease protein DJ-1 binds metals and protects against metal induced cytotoxicity
Movement Disorders, Volume 27, June 2012 Abstract Suppl.

Bjørkblom B, Maple J, Ökvist M, Piston D, Xu X.M, Brede C, Larsen J.P, Moller S.G.
Analysis of PARK7/DJ-1 as a metal binding protein and its cytoprotective functions
FENS, Volume 6, p031.15, 2012

Identifisering av gener assosiert med arvelig øyesykdom

Prosjektansvarlig: **Cecilie Bredrup** (cecilie.bredrup@gmail.com), Helse Bergen HF

Arvelige øyesykdommer er et betydelig helseproblem. I løpet av de siste 15 årene har det skjedd en enorm utvikling i vår forståelse av slike tilstander. Dette har gitt en mer presis diagnostikk og økt forståelse for de genetiske mekanismer bak sykdommene samt øyets naturlige utvikling. Identifisering av gener assosiert med arvelige øyesykdommer har også ført til studier på genterapi for flere tilstander.

Dette postdoktorprosjektet går over 6 år (i 50 % stilling) og utgår fra samarbeidet mellom Oftalmogenetisk forskningsgruppe ved Øyeavdelingen og Genjakt gruppen ved Senter for medisinsk genetikk og molekulærmedisin. Gruppen har identifisert genforandringer hos flere familier med ulike arvelige øyesykdommer. Videre har vi studert hvordan sykdom oppstår, også i modellorganismer, for noen av disse tilstandene. Det er etablert samarbeid med andre forskergrupper i inn- og utland. I de tre første årene av prosjektet har vi identifisert flere familier med arvelige øyesykdommer som kan egne seg for nærmere studier. I året som har gått har vi særlig fokusert på to familier med ulike arvelige tilstander:

1. En familie hvor en medfødt forandring på synsnerven blir nedarvet på en autosomalt dominant måte over to generasjoner (far og hans barn) mens besteforeldregenerasjonen er uaffisert. Pasientene er ellers friske. Etter å ha utelukket at sykdommen skyldtes genforandringer i kjente kandidatgenene gjorde vi dypsekvensering av far og hans foreldre for å identifisere nyoppståtte genforandringer hos far. Vi fant da tilstanden skyldtes forandringer i et gen kjent for å regulere vekst av nevroner og dannelse av synapser. Forandringer i dette genet er ikke tidligere funnet assosiert med human sykdom. Vi har gjort en grundig oftalmologisk og nevrologisk kartlegging av familien og har også påbegynt funksjonelle studier på følgene av genforandringen.

2. Vi har over tid arbeidet med en familie som har en sjelden autosomal dominant sykdom som gir blindhet grunnet hornhinneuklarheter. Pasientene har også keloiddannelse i hud. Det har vist seg utfordrende å identifisere genforandringen assosiert med sykdommen da familien er liten og flere informative medlemmer er gått bort. Vi har imidlertid lyktes i å komme ned i en håndfull kandidater. Vi arbeider nå med å begrense dette antallet ytterligere ved hjelp av friske familiemedlemmer mer perifert i familien. Disse vil statistisk sett dele noen av genforandringene vi finner hos de affiserte slik at disse variantene kan ekskluderes. Sykdommen er svært sjelden og er ikke beskrevet av andre i litteraturen. Vi har imidlertid ved hjelp av Prof. Raoul CM Hennekam ved Academic Medical Center, University of Amsterdam, identifisert en familie i Peru med et lignende sykdomsbilde. Vi holder nå på å gjøre dypsekvensering på denne familien for å undersøke hvorvidt sykdommen hos denne familien kan ha den samme genetiske årsak som hos de norske pasientene. Videre har vi påbegynt morfologiske og funksjonelle studier, dette vil også være til hjelp i å identifisere den sykdomsfremkallende genforandring.

Parallelt med genjaktprosjektene har vi videreført arbeidet med medfødt stromal hornhinnedystrofi. Vi beskrev som de første at mutasjoner i genet som koder for decorin er assosiert med sykdommen. I etterkant har vi arbeidet med å forstå hvordan genforandringen gir opphav til uklar hornhinne. Dette er nærmere beskrevet i rapporten: Identifisering av molekylære mekanismer ved arvelige øyesykdommer.

Cardiac dysfunction in pressure overload - links to overt heart failure

Prosjektansvarlig: **Dana Cramariuc** (dana.cramariuc@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Dette postdoktorprosjektet har som hovedmål å identifisere tidlige tegn på subklinisk hjertesykdom ved hypertensjon og fedme med hjelp av ekkokardiografi. Prosjektet inkluderer 1 studie på fedmeopererte pasienter og 2 dyreforsøksstudier.

1. Den vestlandske fedmestudien (Fettvest) er et forskningsprosjekt (REK 2010/3287) som inkluderer pasienter som opereres for fedme i Førde og Voss. Ekkokardiografi er tatt av kardiolog på de deltakende sykehus før operasjon og ved kontroll 3 mndr, 1år, 2år og 5 år postoperativt. Bildene lagres digitalt og sendes vårt ekkokardiografiske kjernelaboratorium for spesialanalyse av postdoktor Dana Cramariuc. Ved fedme er hjertet ofte hypertrofisk og har nedsatt funksjon. Hovedmålet med dette prosjektet er å identifisere hvordan rask og betydelig vektreduksjon påvirker hjertets struktur og funksjon. Andre mål er å bedømme subkliniske forandringer i hjertets funksjon ved fedme med nye ekkokardiografiske metoder (speckle tracking echocardiography).

Det er gjort preoperativ undersøkelse med ekkokardiografi på 50 pasienter som har blitt fedmeoperert i Haugesund ila 2012. På 10 av disse pasientene er det også gjort 3 måneders postoperativ kontroll. Alle disse ekkokardiografiske studiene er nå lagret i digital format på en Tomtec analysestasjon i vårt kjernelaboratorium. Vi har også laget en database som omfatter pasientenes kliniske og ekkokardiografiske data.

2. FATCOR er en pågående studie ved Hjereteavdeling, Haukeland Universitetssykehus som undersøker hjerte- og karforandringer hos lett-moderat overvektige pasienter. Dana Cramariuc var ansvarlig for taking, lagring og analyse av ekkokardiografiske bilder i FATCOR fra august 2011 til mars 2012. Det er hittil inkludert 300 pasienter i FATCOR.

3. For å realisere de planlagte dyreforsøksstudiene for å identifisere subkliniske ekkokardiografiske markører for utvikling av hjertesvikt, har vi initiert et forskningssamarbeid med Professor Kjersti Ytrehus, leder for Cardiovascular Research Group ved Tromsø Universitetssykehus. Gruppen i Tromsø har nødvendig utstyr for den typen studier inkludert et ultralydapparat dedikert for smådyrsstudier. Samarbeidsprosjektet har fått støtte som nytt flerårig prosjekt fra 2012, også fra NFR. Dana Cramariuc har gjennomført basal opplæringen i bruk av VisualSonics. Hun har også bestått den teoretiske delen av dyreforsøkskurset organisert av Universitetet i Tromsø for å bli FELASA C dyreforsker. Hun planlegger å gjennomføre den praktiske delen av kurset (21 timer) i februar 2013. Prosjektet inkluderer et samarbeid med Professor Giovanni de Simone forskergruppe på Federico II University i Napoli, Italia, som bidrar med ekspertise og en PhD stipendiat, Constantino Mancusi. Han har ansvar for de ekkokardiografiske opptak på dyr i Tromsø. Constantino Mancusi har gjennomført obligatorisk kurs i dyrehåndtering i 2012 ved Universitetet i Bergen. De første dyreeksperimentelle studiene som er del av dette prosjektet begynte i Tromsø høsten 2012.

4. Publikasjoner 2012

I tillegg til artiklene nedenfor, er det tre manuskripter som er sendt inn eller under skriving basert på data presentert av Dana Cramariuc på European Heart Meeting i august 2012 (posterpresentasjon); og av Barbara Lund, PhD-kandidat som Dana Cramariuc medveileder, på Euroecho 2012 (posterpresentasjon).

5. Veiledning

Dana Cramariuc var biveileder for PhD-kandidaten Åshild E Rieck som disputerte for doktorgraden i desember 2012. Hun er også medveileder for Barbara Lund som skal ha midtveisevaluering våren 2013. Hennes 2. artikkel sendes som revisjon til Journal of American College of Cardiology. Den 3. artikkelen er under planlegging.

6. Undervisning

Dana Cramariuc har deltatt i timeplanfestet undervisning av medisinerstudenter våren 2012 i form av kliniske pasientdemonstrasjoner.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Rieck Ashild E, Gerdtts Eva, Lønnebakken Mai Tone, Bahlmann Edda, Cioffi Giovanni, Gohlke-Bärwolf Christa, Ray Simon, Cramariuc Dana
 Global left ventricular load in asymptomatic aortic stenosis: covariates and prognostic implication (the SEAS trial).
 Cardiovasc Ultrasound 2012;10():43. Epub 2012 nov 5
 PMID: 23126645

Cioffi Giovanni, Cramariuc Dana, Dalsgaard Morten, Davidsen Einar S, Egstrup Kenneth, Rossebø Anne B, de Simone Giovanni, Gerdtts Eva
 Left atrial systolic force and outcome in asymptomatic mild to moderate aortic stenosis.
 Echocardiography 2012 Oct;29(9):1038-44. Epub 2012 jun 7
 PMID: 22676207

Rieck Ashild E, Cramariuc Dana, Boman Kurt, Gohlke-Bärwolf Christa, Staal Eva M, Lønnebakken Mai Tone, Rossebø Anne B, Gerdtts Eva
 Hypertension in aortic stenosis: implications for left ventricular structure and cardiovascular events.
 Hypertension 2012 Jul;60(1):90-7. Epub 2012 mai 29
 PMID: 22647889

Cioffi Giovanni, de Simone Giovanni, Cramariuc Dana, Mureddu Gian F, Gerdtts Eva
 Inappropriately high left-ventricular mass in asymptomatic mild-moderate aortic stenosis.
 J Hypertens 2012 Feb;30(2):421-8.
 PMID: 22179090

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Åshild E.E. Rieck
 Impact of hypertension on cardiac structure and outcome in aortic stenosis
 Disputert: Desember 2012
 Hovedveileder: Eva Gerdtts

Cardiac mechanic response to pressure overload

Prosjektansvarlig: **Einar Skulstad Davidsen** (Einar.Davidsen@med.uib.no), Helse Bergen HF

A.) Ekkokardiografisk oppfølgingsstudie av utvikling og karakterisering av kardiomyopati hos pasienter med diabetes mellitus type 2. B.) Transkateterbasert aortaventilimplantasjon (TAVI)

Dette 50 %-stipendiet har i 2012 vært tatt ut som 100% tid vår og høst, forbindelse med utenlandsopphold ved universitetssykehuset i Lyon, Frankrike. Arbeidet under utenlandsoppholdet tar utgangspunkt i en ekkokardiografisk database som er bygget opp ved Hôpital Louis Pradel i Lyon fra 2006, med 500 type-2-diabetikere uten tidligere påvist hjertesykdom. Pasientene følges årlig, inkludert årlig ultralydundersøkelse av hjertet, og inklusjon og oppfølging pågår fortløpende.

Arbeidet har først vært å overlese undersøkelsene og kvalitetssikre dataene. Opprinnelig plan baserte seg på løfte om at datafil med data innsamlet så langt, allerede skulle være ferdig til bruk. Man fant ved ankomst raskt ut at nødvendig ryddearbeide ennå gjensto, og det merarbeidet har medført betydelig forsinkelse i forhold til opprinnelig fremdriftsplan.

Ekkokardiografiske målinger er derfor nå blitt overlest, komplettert og supplert med senest utførte pasientundersøkelser. Bildeopptakene er postprosessert i programvare for analyse av vevs deformasjon, en nyere måte å hente data ut av ultralydopptak på og i dag et etablert forskningsverktøy. Alt det arbeidet er nå fullført, og dataene er nå komplette og pålitelige. Første manuskript, som nærmer seg innsendelse, vil presentere funn knyttet til forandringer i hjertets fylningsfase, med særskilt vinking til samtidig blodtrykkssykdom.

Parallelt er arbeidet med å samle inn data fra pasientene behandlet med transkateterbasert aortaventilimplantasjon (TAVI) ved Haukeland universitetssykehus avsluttet. Her pågår ennå bildepost-prosesseringen, samt inklusjon i en kontrollgruppe av pasienter med tilsvarende klaffelidelse, men behandlet med ventilimplantasjon ved åpen hjertekirurgi.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Cioffi Giovanni, Cramariuc Dana, Dalsgaard Morten, Davidsen Einar S, Egstrup Kenneth, Rossebø Anne B, de Simone Giovanni, Gerds Eva
Left atrial systolic force and outcome in asymptomatic mild to moderate aortic stenosis.
Echocardiography 2012 Oct;29(9):1038-44. Epub 2012 jun 7
PMID: 22676207

2 forskningspublikasjoner i 2012

Davidsen ES, Bergerot C, Derumeaux G
Echocardiographic changes in type 2 diabetes over three years, importance of hypertension
Under ferdigskriving

Cramariuc D, Gerds E, Hjertaas JJ, Cramariuc A, Davidsen ES, Matre M
Impact of aortic valve stenosis on radial tissue Doppler strain in multiple myocardial layers
Innsendt til European Journal of Cardiac Imaging

Forskerutdanning - postdoc 911724

Identifying molecular targets that halt neuronal degeneration in Parkinson's disease using a new *C. elegans* model

Prosjektansvarlig: **Maria Doitsidou** (doitsidou.maria@uis.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

In this study we employ a novel *C. elegans* model for Parkinson's disease that shows progressive degeneration of the dopaminergic neurons due to a mutation on a channel called *trp-4*. In 2012, we acquired insights into the mechanisms of neuronal death, and isolated mutants resistant to neuronal damage.

Our goal is to understand the mechanisms underlying the progressive loss of dopaminergic neurons in Parkinson's disease (PD). Furthermore, we aim at identifying factors that halt the progression of neuronal cell death. We are using a novel *C. elegans* animal model of PD, in combination with high throughput genetic approaches. *C. elegans* is a small nematode, very suitable for studying neurodegenerative diseases due to its genetic tractability, the simplicity of its nervous system and its transparency that allows observing the dopamine neurons in living animals. In our model of PD, we observe progressive degeneration of dopaminergic neurons, due to a mutation in a Transient Receptor Potential (TRP) channel, called *trp-4*.

In our first objective we engaged in the characterization of molecular pathways that bring about neuronal degeneration in *trp-4* mutants. To this end, we have focused on investigating candidate cell death pathways as well as the involvement of calcium in *trp-4(d)* mediated degeneration. Our investigations have demonstrated that apoptotic mechanisms are not involved in the degeneration process in *trp-4* mutants. Instead, we are currently confirming the involvement of necrotic pathways in this process. Regarding the role of Calcium in the degeneration process, we have identified an ER calcium chaperon, calreticulin, which when mutated delays the rate of degeneration in *trp-4* mutants. Furthermore, we have used ER calcium blockers, which appear to delay the progression of neuronal loss. Therefore, we have acquired the first lines of evidence that calcium dys-homeostasis is indeed contributing to the neuronal degeneration in our model and we have identified ways to manipulate intracellular pathways to confer neuronal protection.

In our second objective we set out to identify genetic targets that halt the progression of dopaminergic degeneration. We performed forward genetic screens to discover whether secondary mutations introduced in the genome of *trp-4* mutants, can stop or delay the progression of neuronal loss. We have so far isolated over 50 mutant candidates with either partial or full suppression of neuronal degeneration, which we are currently characterizing further.

In summary, in alignment with our objectives, we have gained insights into the mechanisms that govern dopaminergic neuronal loss in the *trp-4 C. elegans* PD model. Specifically a. we have produced evidence that implicate calcium in the degeneration process, b. we uncovered ways to manipulate intracellular pathways in a way that delays the progression of neuronal loss and c. we isolated several mutants that are resistant to *trp-4* mediated degeneration.

Fostersirkulasjon og vekst, en ultralydstudie av sirkulatoriske prioriteringer, medikamenters påvirkning og potensielle prognostiske faktorer

Prosjektansvarlig: **Cathrine Ebbing** (cathrine.ebbing@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Fostersirkulasjon, morkake og vekst

Overvåkingen av fostre med langsom eller rask vekst krever betydelige ressurser i helsevesenet. Sirkulasjonsfysiologien ved langsom vekst er mye kjent, mens det er sparsom kunnskap om fostre som vokser raskt. Ekstrem prematuritet er en av de største utfordringene innen obstetrikk og pediatri. I dette prosjektet fokuserer vi på disse risikogruppene.

Preeklampsi (PE) og svangerskapsindusert hypertensjon (PIH) og intrauterin vekst restriksjon er vanlige årsaker til maternell og perinatal sykелighet og dødelighet. Hos mødre med PE og PIH er det vanlig å senke blodtrykket med blodtrykksmedisiner. Effekten av slik behandling på fosterets sirkulasjon er lite kjent og har til nå hovedsakelig blitt undersøkt i fosterets hjerne og navlesnor. Dette prosjektet undersøker effekten av medikamenter på fosterets sirkulasjon og redistribusjon som er en viktig forsvarsmekanisme ved morkakesvikt og hypoksi. Kunnskapen kan brukes til å identifisere svangerskap hvor en bør være tilbakeholdende med antihypertensiv behandling.

Ved truende prematuritet fremmer betametason gitt til mor den føtale lungemodningen og bedrer neonatal sykелighet og overlevelse, men den føtale sirkulatoriske responsen på betametason er ufullstendig beskrevet. En stor andel av de ekstremt prematurt fødte barna har hatt veksthemming med sirkulatoriske forandringer i fosterlivet, og hvordan betametason påvirker slike fostres sirkulasjon er ukjent. Prosjektet kartlegger fostersirkulatoriske responser på betametason med spesielt fokus på placentaperfusjon og føtalt redistribusjonsmønster. Slik kunnskap kan i neste omgang tenkes brukt som prognostiske tegn og til å identifisere svangerskap som i fremtiden kan dra nytte av anti-inflammatorisk behandling. Vi har startet inklusjon ved vårt senter og har i år innledet et samarbeid med Fostermedisinsk senter ved Karolinske sjukhuset i Stockholm.

Ved Haukeland universitetssykehus fødes det årlig ca 30 ekstremt premature barn, (ved Stavanger Universitetssykehus ca. 20). Ivaretagelse av vordende mødre og deres fostre, og senere de ekstremt premature barna er tett knyttet sammen. Vårt prosjekt er en del av "BabyPEP" prosjektet ved Kvinneklinikken og Barneklinikken ved Haukeland universitetssykehus og Stavanger universitetssykehus for å identifisere prenatale og postnatale prognostiske faktorer for overlevelse, vekst og sykелighet av ekstremt premature barn. Vi har siden oppstart oktober 2010 inkludert 44 mor-barnparene til dette tverrfaglige prosjektet, og i Stavanger har de startet inklusjon i 2012.

Forekomsten av store nyfødte (makrosomi) har de siste årene vært økende. Makrosomi er en viktig risikofaktor for dårlige utfall som traumatisk fødselsskade på mor og barn. Epidemiologiske studier har vist at å bli født makrosom gir økt risiko for fedme og fedmerelaterte lidelser senere i livet. Mens det har vært mange publiserte studier av fostre med langsom vekst, er forståelsen av sirkulasjonsfysiologien og mekanismene bak rask fostervekst lite utforsket. Prosjektet har gitt ny forståelse av sirkulasjonsfysiologien ved rask fostervekst. I år har vi blant annet sett på forholdet mellom sirkulasjonen til morkake og hjerne i makrosome foster. Vi fant at CPR er høyere hos makrosome fostre hos ikke-diabetiske mødre fra 28 ukers gestasjonsalder. Kombinert med uendret fødselsvekt/placentavekt ratio tyder dette på mer effektiv utveksling i de makrosome fostrenes placenta, muligvis på grunn av økt kartverrsnitt. Funnet har betydning for monitoreringen av makrosome fostre.

Velamentøst navlesnorsfeste foreligger når navlesnoren fester i hinnene, og umbilikalarterier og vene løper i hinnene før de når placentakanten. Umbilikalarteriene mangler da beskyttelse fra Whartons gelé. Med marginalt feste menes feste på eller ved placentakanten. Velamentøst og marginalt feste av navlesnoren på placenta er assosiert med økt risiko for uønskede utfall. Populasjonsbaserte studier vedrørende forekomst, risikofaktorer og svangerskapsutfall ved disse tilstandene mangler. Ved hjelp av data fra Medisinsk fødselsregister har vi undersøkt forekomst av velamentøst og marginalt

navlesnorfeste i Norge, identifisere risikofaktorer og kalkulert perinatal risiko forbundet med disse tilstandene. Forekomst av unormalt festet navlesnor i vår populasjon var 7,8 % for enlinger og 16,9 % for flerlinger. Marginalt feste forekom hyppigere enn velamentøst feste. Vi fant at de viktigste risikofaktorer for unormalt navlesnorfeste var flerlingesvangenskap og assistert befruktning. Siden tilstandene var assosiert med økt perinatal risiko er det mulig at målrettet diagnostikk og oppfølging gjennom svangerskap og fødsel kan bedre utfallet. Studien tyder på at velamentøst og marginalt navlesnorfeste er beslektete tilstander der marginalt feste er den mildeste varianten.

2 forskningspublikasjoner i 2012

Ebbing C, Kiserud T, Lian Johnsen SL, Albrechtsen A, Rasmussen S

Populasjonsbasert studie av velamentøst og marginalt feste av navlesnor, risikofaktorer og svangerskapsutfall

Norsk Gynekologisk Forenings årsmøte Tromsø 2012, muntlig presentasjon.

Ebbing C, Rasmussen S, Kiserud T

The cerebro placental ratio is higher in macrosomic fetuses during the last weeks of pregnancy

38th Nordic congress of Obstetrics and Gynecology 2012, Oral Poster Discussion

Growth-Factor Signalling and Estrogen Receptor Coactivators during Endocrine Treatment of Breast Cancer

Prosjektansvarlig: **Marianne Hauglid Flågång** (marianne.hauglid@med.uib.no), Helse Bergen HF

Antihormonell behandling av brystkreft

Resistensutvikling under antihormonell behandling av brystkreft er ei hindring for å kunne fullføre planlagt behandling. Dette prosjektet ønskjer å kartleggja og forstå kva mekansimar som er involvert i behandlingsrespons og resistensutvikling for dermed å kunne effektivisere behandlinga.

Brystkreft er den hyppigaste kreftforma hjå kvinner med over 2700 nye tilfelle i Noreg kvart år. Endokrin behandling av brystkreft, også kalla antihormonbehandling, er effektiv, men over tid så sluttar fleire brystkreftsvulstar å respondere på behandlinga og vil begynne å vekse igjen. Kvifor dette skjer er ikkje heilt kartlagd, men ei kopling mellom østrogenreseptor- og vekstfaktorsignalveggar er føreslåtte som ein av mekanismar.

Hormonet østrogen bind til østrogenreseptor og stimulerer blant anna vekst av brystkreftceller. Aktiviteten til reseptoren vert regulert av nokre cellulære protein kalla koaktivatorar, og auka nivå av desse koaktivatorane kan vere assosiert med resistens mot endokrin behandling. Vekstfaktorreseptorar og då spesielt onkogenet HER-2/neu er i tillegg også assosiert med dårlig respons på endokrin behandling. Vi har tidlegare vist at nivået av koaktivatorane og HER-2/neu auke under antiøstrogen behandling.

I dette prosjektet ønskjer me å studere koplinga mellom hormon og vekstfaktor- signalveggar og dei molekylære mekanismar som er blitt foreslått involvert. I desse studia vil me ta i bruk brystkreftcellekulturar, samtidig som me vil studere genuttrykk i vev frå brystkreftpasientar. Våre data viser ei tydeleg kopling mellom vekstfaktorreseptorar i svulstar og østrogennivå i både vev og plasma, og då spesielt negative assosiasjonar mellom EGFR/HER-1 og østrogener. I tillegg så ser vi økt nivå og assosiasjonar mellom vekstfaktorreseptorer i svulstar som igjen kan føre til økt cellevekst. Vidare har vi vist at EGFR/HER-1 og ein ligand for vekstfaktor reseptorane Neuregulin (NRG)-1 auke under antiøstrogen behandling. Saman gjev desse resultata klare indikasjonar på assosiasjonar mellom østrogener og vekstfaktorar i svulstvev frå brystkreftpasientar.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Moi Line L Haugan, Flågång Marianne Hauglid, Gjerde Jennifer, Madsen Andre, Røst Therese Halvorsen, Gudbrandsen Oddrun Anita, Lien Ernst A, Mellgren Gunnar
Steroid receptor coactivators, HER-2 and HER-3 expression is stimulated by tamoxifen treatment in DMBA-induced breast cancer.
BMC Cancer 2012;12():247. Epub 2012 jun 15
PMID: 22703232

2 forskningspublikasjoner i 2012

Haugan Moi LL, Flågång MH, Mellgren G
Steroid reseptor koaktivatorer, HER-2 og hormonbehandling ved brystkreft
BestPractice

Flågång MH, Larionov A, Geisler J, Dixon JM, Lønning PE, Mellgren G.
Inverse regulation of Neuregulin 1 and HER-3 during treatment with aromatase inhibitors of estrogen receptor positive BC
San Antonio Breast Cancer Symposium, 4.-8.12.2012.

Biology of sleep disorders in patients with Parkinson's disease

Prosjektansvarlig: **Michaela Dreetz Gjerstad** (gjmi@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

Betydning og utvikling av søvnforstyrrelser ved tidlig Parkinsons sykdom

Parkinson sykdom (PD) er en kronisk neurodegenerativ sykdom med motoriske og ikke motoriske symptomer. I denne studien ønskes det kartlagt tidspunkt for debut av søvnforstyrrelser ved tidlig PS, utviklingen over tid og evaluering av mulig prediktive faktorer. Videre evalueres det Stavanger søvnskjema for pasienter med PS.

Parkinson sykdom (PD) er en kronisk neurodegenerativ sykdom med motoriske og ikke motoriske symptomer. I denne studien ønskes det kartlagt tidspunkt for debut av søvnforstyrrelser ved tidlig PS, utviklingen over tid og evaluering av mulig prediktive faktorer. Videre evalueres det Stavanger søvnskjema for pasienter med PS.

Kjennetegn til PS er fire motoriske symptomer; stivhet (rigor), langsomme bevegelser (bradykinesi), skjelving (tremor) og redusert balanse (nedsatt posturale reflekser). Utover de fire kardinaltegn kan pasienten oppleve en rekke ikke-motoriske plager blant annet autonome forstyrrelser, hallusinasjoner, demens og søvnforstyrrelser. Tidligere forskning har vist at opptil 88 % av pasientene affiseres av søvnforstyrrelser og enkelte av disse søvnplagene kan tilkomme allerede før utviklingen av de motoriske kardinaltegn. Det er uklart om noen av disse søvnplager ved PS forutsier pasientens videre sykdomsutvikling og i hvilken grad den medikamentelle behandlingen er medvirkende. Samtidig er diagnostisering av søvnforstyrrelser ved PS tidskrevende og ikke standardisert.

The Norwegian ParkWest study er en stort anlagt undersøkelse der 212 pasienter med Parkinsons sykdom og 207 kontrollpersoner er inkludert i en prospektiv longitudinell kohort studie. Pasientene og deres kontroller følges fra diagnosen ble stillet og fortløpende gjennom en 10-års periode. Den aktuelle studien er basert på den informasjon som ble samlet inn om pasienter og kontroller ved start av studien før pasientene hadde startet med medikamenter og et år etter påbegynt behandling. Dette inkluderte en omfattende kartlegging av motoriske og ikke-motoriske problemer som kan sees ved Parkinsons sykdom og i tillegg informasjon om funksjonsnivå, mestring og den pårørendes situasjon. Evaluering av det internasjonale brukte "Parkinson Disease Sleep Scale" viser at pasienter med PS opplever kun moderat økt subjektive søvnplager sammenlignet med kontrollpersonene ved tidspunktet av diagnosen og behandlingen av de motoriske symptomer ved PS fører kun til lite endring det første året.

I en annen delstudie ønskes det å validere Stavanger søvnskjema for pasienter med PS mot Epworth Sleepiness Scale (ESS). ESS er et internasjonalt brukt instrument til vurdering av hypersomni. Idet skjemaet er meget abstrakt vurderes denne mindre egnet for kognitiv svekkete og eldre pasienter. Til objektivisering og validering av angitte søvnproblemer i form av økt søvntrang og søvnbehov på dagtid utføres nattlig søvn registrering (polysomnografi) etter fulgt av søvnlatens test på 48 pasienter. Denne delstudien er påbegynt. Foreløpig screening av søvnregistreringene tyder på multiple og til dels uttalte nattlig søvnforstyrrelser mens pasientens selvopplevd søvnkvalitet ikke nødvendigvis korrelerer. De aktuelle funn bidrar til videre forståelsen av søvnforstyrrelser ved PS og har innflytelse på pasientens behandling.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Stefansdottir S, Gjerstad M D, Tysnes O B, Larsen J P
Subjective sleep problems in patients with early Parkinson's disease.
Eur J Neurol 2012 Dec;19(12):1575-81. Epub 2012 jun 30
PMID: 22747791

2 forskningspublikasjoner i 2012

Gjerstad MD, Larsen JP
Restless legs syndrome (RLS) ved tidlig Parkinsons sykdom
Nyhetsbulletin 2012

Gjerstad MD
Parkinsons sykdom og søvn: Noe vi skal være oppmerksom på?
Søvn Nr 7, 2012

Functional imaging of endometrial cancer angiogenesis for monitoring tumor response to targeted therapy

Prosjektansvarlig: **Ingfrid S. Haldorsen** (ingfrid.haldorsen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Funksjonell MR og PET ved livmorkreft

Livmorkreft er den vanligste formen for underlivskreft i Norge. Dette prosjektet søker å kartlegge kreftsvulstens egenskaper basert på funksjonelle MR- og PET undersøkelser. Vi tror prosjektet kan gi oss ny kunnskap om biomarkører av betydning for målrettet behandling av livmorkreft, sier Ingfrid S. Haldorsen ved Radiologisk avdeling.

Livmorkreft er den hyppigste formen for underlivskreft i vestlige land og forekomsten øker. Hos 15-20 % av pasientene har sykdommen et aggressivt forløp. Karydannelse (angiogenese) er nødvendig for vekst og spredning av en kreftsvulst. Vevsundersøkelser av kreftsvulster har avdekket en rekke markører som har sammenheng med økt kardannelse i svulsten. I hvilken grad de ulike markørene er uttrykt i svulsten har vist seg å påvirke sannsynlighet for tilbakefall og mulighet for helbredelse ved livmorkreft. Undersøkelser med nye avanserte MR metoder og PET med bruk av egnede radioaktive isotoper kan kartlegge funksjonelle aspekter ved en kreftsvulst slik som grad av karydannelse i svulsten. Aktuelle bildefunn kan potensielt gi nyttig informasjon om svulstens aggressivitet og pasientens leveutsikter.

Pasienter med nydiagnostisert livmorkreft henvist til Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssykehus har siden 2009 fått tilbud om preoperativ MR undersøkelse. De funksjonelle MR opptakene blir undersøkt spesielt med tanke på å kartlegge svulstens vekstmønster og blodforsyning. Aktuelle bildekarakteristika sammenholdes med kjente markører for sykdomsaggressivitet fra vevsundersøkelsen av svulsten utført etter operasjonen. Vi høster nå nyttige erfaringer i dette arbeidet, og har så langt inkludert nesten 200 pasienter i MR studien, sier Ingfrid S. Haldorsen.

Pasienter med nydiagnostisert livmorkreft får nå også tilbud om preoperativ PET undersøkelse, og 70 pasienter er til nå undersøkt. Dette muliggjør en unik sammenlikning av de funksjonelle egenskapene i svulsten fremstilt ved MR- og PET undersøkelsene. Svulstens metabolisme basert på PET skal sammenholdes med kjente markører for sykdomsaggressivitet fra vevsundersøkelsen av svulsten, slik at vi kan høste ny kunnskap om den kliniske betydningen av aktuelle funksjonelle bildefunn.

På sikt håper vi at funksjonelle MR- og PET undersøkelser kan muliggjøre tidlig igangsettelse av skreddersydd behandling tilpasset svulstens egenskaper hos den enkelte pasient. Dette håper vi vil føre til en betydelig forbedret prognose i fremtiden også for pasienter med den mest aggressive kreftformen, avslutter Ingfrid S. Haldorsen.

6 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Haldorsen Ingfrid S, Berg Anna, Werner Henrica M J, Magnussen Inger J, Helland Harald, Salvesen Oyvind O, Trovik Jone, Salvesen Helga B

Magnetic resonance imaging performs better than endocervical curettage for preoperative prediction of cervical stromal invasion in endometrial carcinomas.

Gynecol Oncol 2012 Sep;126(3):413-8. Epub 2012 mai 15
PMID: 22609110

Salvesen Helga B, Haldorsen Ingfrid S, Trovik Jone

Markers for individualised therapy in endometrial carcinoma.

Lancet Oncol 2012 Aug;13(8):e353-61.
PMID: 22846840

Haldorsen Ingfrid S, Husby Jenny A, Werner Henrica M J, Magnussen Inger J, Rørvik Jarle, Helland Harald, Trovik Jone,

Salvesen Oyvind O, Espeland Ansgar, Salvesen Helga B

Standard 1.5-T MRI of endometrial carcinomas: modest agreement between radiologists.

Eur Radiol 2012 Jul;22(7):1601-11. Epub 2012 mar 28
PMID: 22453859

Haldorsen I S, Salvesen H B

Staging of endometrial carcinomas with MRI using traditional and novel MRI techniques.

Clin Radiol 2012 Jan;67(1):2-12. Epub 2011 nov 25
PMID: 22119292

Gonc E Nazli, Ozturk Burcu Bulum, Haldorsen Ingfrid S, Molnes Janne, Immervoll Heike, Raeder Helge, Molven Anders, Søvik Oddmund, Njølstad Pål R
HNF1B mutation in a Turkish child with renal and exocrine pancreas insufficiency, diabetes and liver disease.
Pediatr Diabetes 2012 Mar;13(2):e1-5. Epub 2011 jul 19
PMID: 21767339

Haldorsen Ingfrid S, Ræder Helge, Vesterhus Mette, Molven Anders, Njølstad Pål R
The role of pancreatic imaging in monogenic diabetes mellitus.
Nat Rev Endocrinol 2012 Mar;8(3):148-59. Epub 2011 nov 29
PMID: 22124438

5 forskningspublikasjoner i 2012

Husby JA, Salvesen HB, Biermann M, Haldorsen IS
Value of preoperative FDG-PET/CT in endometrial carcinomas
MedIm Conference, Trondheim, 2012

Haldorsen IS, Grüner R, Salvesen HB
Traditional and functional imaging in endometrial carcinoma
Progress in Radiology, Tokyo, 2012

Haldorsen IS
Functional imaging to promote individualized and targeted therapy in endometrial cancer
3rd ENITEC meeting, Bergen, 2012

Haldorsen IS, Taxt T, Salvesen HB, Grüner R
Dynamic contrast enhanced (DCE) MRI in endometrial carcinoma
MedViz Conference, Bergen, 2012

Wathle GK, Tjora E, Ersland L, Dimcevski G, Salvesen Ø, Molven A, Njølstad PR, Haldorsen IS
Assessment of exocrine pancreatic function by secretin stimulated MRCP and DWI in healthy controls
Radiological Society of North America, Chicago, 2012

Forskerutdanning - postdoc 911465

Benmargendotelceller i utviklingen av akutt myelogen leukemi

Prosjektansvarlig: **Kimberley Joanne Hatfield** (mmakh@med.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon.

Leukemiceller befinner seg i et dynamisk mikromiljø i benmargen, hvor de blir påvirket av nærmiljøet sitt. Dette prosjektet tar sikte på å få mer kunnskap om rollen til endotelceller i akutt myelogen leukemi (AML).

AML er en svært aggressiv kreftsykdom som hovedsakelig rammer eldre. Kreften kjennetegnes ved at umodne blodceller, såkalt myeloid celler, vokser og deler seg ukontrollert i benmargen, noe som resulterer i benmargssvikt.

Benmargen består av ulike typer hematopoietiske celler, stromale celler, i tillegg til ekstracellulær matrix og blodkar. De hematopoietiske stamcellene befinner seg i spesialiserte nisjer i benmargen, og flere studier antyder at endotelceller utgjør en viktig bestanddel i den såkalte "vaskulære nisjen" hvor både normale stamceller, og trolig også leukemiske stamceller, oppholder seg. Endotelceller er en stromal celletype som kler innsiden av alle blodkar og vi har tidligere vist at endotelcellene kan påvirke leukemicellene in vitro ved direkte kontakt eller ved å skille ut substanser som gir økt leukemisk vekst og beskytter mot celledød. I dette prosjektet har vi videre studert samspillet mellom AML og endotelceller ved å utføre langtidsdyrking av endotelceller og humane AML celler i 4-6 uker, og deretter har vi studert AML cellene sin evne til å danne kolonier i et spesialisert medium. Våre resultater tyder på at endotelcellene kan øke de leukemiske progenitor cellene sin evne til å danne kolonier. Vi har også kartlagt substanser som blir frigitt under langtidsdyrking av celletypene og skal videre undersøke om det finnes en assosiasjon mellom utskilte substanser og kolonidannelse. Vi har også undersøkt effekten av medikamenter (ATRA, valproat og cytarabin) på endotelceller; disse medikamentene har inngått i en klinisk fase I/II studie i AML med Øystein Bruserud som prosjektleder. Resultatene av dette studiet er under utarbeidelse.

I løpet av et utenlandsopphold ved University of Oxford, så har jeg også studert hvordan ulike nivåer av oksygen påvirker AML celler sin vekst og cellyklus, samt også autofagisk celledød. I benmargen er det fysiologisk hypoksi, med et oksygen nivå fra <1 % til omtrent 6 %, og oksygen synes å være svært viktig for reguleringen av protein og genuttrykk i AML.

Dette prosjektet vil bidra med mer kunnskap om mikromiljøet til AML celler i benmargen og hvilken rolle omgivelsene, deriblant samspillet med endotelceller, spiller i sykdomsforløpet og utvikling av AML kjemoresistens etter cellegiftbehandling.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Hatfield Kimberley J, Evensen Lasse, Reikvam Håkon, Lorens James B, Bruserud Øystein
Soluble mediators released by acute myeloid leukemia cells increase capillary-like networks.
Eur J Haematol 2012 Dec;89(6):478-90. Epub 2012 okt 26
PMID: 23046151

Bruserud Øystein, Reikvam Håkon, Kittang Astrid Olsnes, Ahmed Aymen Bushra, Tvedt Tor Henrik Anderson, Sjø Malvin, Hatfield Kimberley Joanne
High-dose etoposide in allogeneic stem cell transplantation.
Cancer Chemother Pharmacol 2012 Dec;70(6):765-82. Epub 2012 okt 6
PMID: 23053272

Reikvam Håkon, Hatfield Kimberley J, Ersvaer Elisabeth, Hovland Randi, Skavland Jørn, Gjertsen Bjørn T, Petersen Kjell, Bruserud Øystein
Expression profile of heat shock proteins in acute myeloid leukaemia patients reveals a distinct signature strongly associated with FLT3 mutation status--consequences and potentials for pharmacological intervention.
Br J Haematol 2012 Feb;156(4):468-80. Epub 2011 des 13
PMID: 22150087

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Håkon Reikvam
New therapeutic targets in human acute myeloid leukemia
Disputert: Mars 2012
Hovedveileder: Øystein Bruserud

Forskerutdanning - postdoc 911580

Clinical and genetic studies of familial parkinsonism and tremor

Prosjektansvarlig: **Kristoffer Haugarvoll** (kristoffer.haugarvoll@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Kliniske og genetiske studiar av rørsleforstyrningar

I denne studien samlar me inn kliniske data og blodprøvar frå pasientar og kontrollpersonar med rørsleforstyrningar, slik som Parkinson sjukdom, skjelving og dystoni. Studien har som mål å identifisere sjukdomsutløysande genmutasjonar. Me nyttar genetiske metodar, inkludert ny djupsekvenseringsteknologi for å identifisere nye genmutasjonar.

Rørsleforstyrningar, inkludert parkinsonisme, tremor (skjelving) og dystoni vert hyppigare med aukande alder. På grunn av aukande levealderen i folket, vert difor desse sjukdomane stadig vanlegare. Desse sjukdomane kan også være assosiert med demensutvikling, og er særskilt plagsame for pasientar og pårørende. Betre forståing av årsakene til parkinsonisme, tremor og dystoni er naudsynt for å kunne utvikle betre behandling. I denne studien arbeider vi med å identifisere nye årsaker til parkinsonisme, tremor og dystoni slik at me betre kan forstå desse sjukdomane og utviklinga deira.

I løpet av 2012 har vi kome eit langt steg vidare med datainnsamlinga. Pasientar og familiemedlemmer har blitt undersøkt etter standardprotokollar med videoopptak for å verifisere diagnosen hjå kvar einskild studiedeltakar. I løpet av 2012 har i tillegg til Parkinson sjukdom og tremor, inkludert om lag 100 familiar med dystoni i studien. Individ med desse symptomata har blitt djupsekvenserte for å identifisere mutasjonar som fører til sjukdomen deira. Analysane av desse data er godt i gang. Vi har også identifisert metabolsk sjukdom som ei sjeldan årsak til tremor ved hjelp av djupsekvensering, og denne studien er under publisering. Vi har studert ein genetisk variant i POLG1-genet som er assosiert med Parkinson sjukdom og vi har identifisert ein ny SGCE-genmutasjon som årsak til dystoni og muskelrykk (myokloniar) i ein familie. Prosjektet har fått tildelt prosjektmidlar frå Helse Vest for 2013 etter utlysinga i 2012. Dette vil mogleggjere omfattande djupsekvensering av pasienter med Parkinson sjukdom, tremor og dystoni. Moderne djupsekvenseringsteknologi gjer det mogeleg å leite gjennom heile den delen av arvestoffet som uttrykkjer protein (exomet) og er ein viktig ny genetisk metode som vi tek i bruk i tillegg til tradisjonell koplingsanalyse.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Balafkan Novin, Tzoulis Charalampos, Müller Bernd, Haugarvoll Kristoffer, Tysnes Ole-Bjørn, Larsen Jan Petter, Bindoff Laurence A

Number of CAG repeats in POLG1 and its association with Parkinson disease in the Norwegian population.

Mitochondrion 2012 Nov;12(6):640-3. Epub 2012 aug 29

PMID: 22963882

Müller B, Assmus J, Larsen J P, Haugarvoll K, Skeie G O, Tysnes O-B

Autonomic symptoms and dopaminergic treatment in de novo Parkinson's disease.

Acta Neurol Scand 2012 Sep. Epub 2012 sep 23

PMID: 22998158

Tveiten O V, Skeie G O, Haugarvoll K, Müller B, Larsen J P, Tysnes O B

Treatment in early Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study.

Acta Neurol Scand 2012 Nov. Epub 2012 nov 29

PMID: 23190324

Novel approaches in the treatment of AML: Nanoparticles as a delivery tool for both promising drug candidates and conventional drugs

Prosjektansvarlig: **Lars Herfindal** (lars.herfindal@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

Nye måtar for behandling av leukemi

Me vil utvikla nye behandlingsmåtar mot leukemi ved hjelp av nanopartiklar og nye stoff frå marine mikroorganismar. Særskilt lovande er nanopartiklar som selektivt angrip kreftceller. Samstundes prøver me å læra meir om leukemiceller i kultur og korleis desse endrar seg i ein kreft-vert situasjon.

1) Bruk av multifunksjonelle nano-kolloid for å få betra kreftbehandling.

Me har arbeidd med tre ulike typar nanokolloid: Liposom, nanopartiklar og nanokapslar. Alle har diameter på mellom 90 og 160 nanometer og er kledde med polyetylen-glykol (PEG) for å auka stabilitet, og for å hindra at dei vert merka for nedbryting av makrofagar.

Liposoma fyller me med to ulike cellegifter, daunorubicin og emetin. Dette er ein kombinasjon som gjev synergistisk effekt på leukemiceller, men skånar normal celler. I tillegg er dei kledde med folsyre på overflata. Mange typar leukemi, og særskilt akutt myelogen leukemi (AML) har auka uttrykk av folsyre-reseptor (FR2). Når folsyre på liposoma bind til FR2, vert liposoma tatt opp av leukemicellene, og cellegifta frigjeve inni cellene. Ved å nytta folsyrehemmende stoff som metotrexat (MTX) har me greidd å auka uttrykket av FR2 endå meir i AML-celler. Me har utvikla eit behandlingsregime der me behandlar AML-celler med låge dosar (MTX) i to til tre dagar for å auka uttrykket av FR2, og deretter behandla cellene med liposom. Dette gjev auka AML celledød samanlikna med behandling med liposoma åleine. MTX er allereie er nytta i behandling av leukemi. Me har bekrefta denne effekten på fleire ulike AML cellelinjer, og har gjort innleiande forsøk på AML-celler frå pasientar, som gjev difor eit meir realistisk scenario enn cellelinjer. Forsøk i dyremodellar for AML vil verta starta opp i løpet av vinteren.

Me undersøker også om liposoma kan nyttast mot andre kreftformer. Prostatakreft uttrykkjer også eit folsyre-bindande protein, og tek også opp liposom kledde med folsyre. Ein kan også kle liposoma med antistoff for å målretta dei mot andre celletypar.

Me har også undersøkt kor vidt det er mogeleg å nytta andre nano-kolloidar i behandling av leukemi. Viktige eksperiment har vore å finna kvar nano-kolloidar hamnar etter intravenøs injeksjon. Me har funne at PEG aukar tida nano-kolloida sirkulerer i blodet, og hindrar akkumulering i lever, lunge og tarm. Vidare har me undersøkt nanokapslar, som er ein oljedrope på om lag 50-70 nm med eit polymerskal rundt. Desse nyttast til å transportera feittløyselege stoff, men me fann det inkorporerte stoffet lak ut kort tid etter intravenøs injeksjon. Det feittløyselege stoffet ser ut til å verta overført til lipoprotein, og distribuert til feittrike vev. Denne informasjonen er viktig når ein skal utvikla nye nano-kolloidar for transport av cellegift i blodbana.

2) Utvikling av nye anti-cancer lækjemiddel frå naturstoff.

Me har arbeidd vidare med eit naturstoff (Idn) som har svært gode eigenskapar mot akutt myelogen leukemi. Cellebiologiske studiar saman med datasimulering (samarbeid med 1. aman. Knut Teigen ved Institutt for Biomedisin) har me funne at Idn bind til DNA slik at DNA vert brote, og ein får syntese av dødsinduserande protein. Dette arbeidet er nyleg akseptert for publikasjon. Me vil no samarbeida med kjemikarar som kan laga analogar av Idn som kan innkapslast i nanopartiklar.

3) Utgreiing av leukemiceller si mekanisme for spreining til ulike organ.

Me har funne at interaksjonen mellom strukturproteina aktin og myosin er viktig for at leukemiceller skal kunna overleva i matriksar som t.d. beinmargen, samt for deira evne til å vandra ut og inn av blodbana ved å pressa seg mellom cellene i blodkara. Denne informasjonen kan gje ny kunnskap om korleis leukemiceller spreier seg i kroppen, og kan også vera grunnlag for nye behandlingsmåtar for leukemi.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Jokela Jouni, Oftedal Linn, Herfindal Lars, Permi Perttu, Wahlsten Matti, Døskeland Stein Ove, Sivonen Kaarina
 Anabaenolysins, novel cytolytic lipopeptides from benthic *Anabaena* cyanobacteria.
 PLoS One 2012;7(7):e41222. Epub 2012 jul 19
 PMID: 22829929

Oftedal Linn, Myhren Lene, Jokela Jouni, Gausdal Gro, Sivonen Kaarina, Døskeland Stein Ove, Herfindal Lars
 The lipopeptide toxins anabaenolysin A and B target biological membranes in a cholesterol-dependent manner.
 Biochim Biophys Acta 2012 Dec;1818(12):3000-9. Epub 2012 jul 25
 PMID: 22842546

2 forskningspublikasjoner i 2012

Herfindal L, Myhren L, Nilssen I, Valerie N, Døskeland SO, Barratt, G
 Development and in vitro efficacy of liposomes carrying anthracyclines and emetine for enhanced therapeutic effect
 27th GTRV scientific meeting, Paris, 3-5. Dec. 2012

Herfindal L, Nilssen IM, Milankovic S
 Nanokolloidar som verktøy for å betra distribusjon av legemiddel
 Naturen, 2012, vol 3, s. 103-110

Robust planning of pelvic intensity-modulated radiotherapy to spare the small bowel

Prosjektansvarlig: **Liv Bolstad Hysing** (liv.bolstad.hysing@gmail.com), Helse Bergen HF

Robust bekkenstrålebehandling

I denne studien har vi sett på korleis dei indre organa i bekkenet – både målvolum og risikoorgan - beveger seg frå dag til dag undervegs i strålebehandling av prostatakraft. Dette har vi brukt til å betre bestemme sikkerheitsmarginar for behandlinga og avgjere om det er behov for marginar som er enno betre tilpassa til kvar enkelt pasient.

Prosjektet er ein del av MedViz-samarbeidet mellom Haukeland Universitetssjukehus, Universitetet i Bergen og Christian Michelsen Research, der ein freistar å utnytte tverrfaglig samarbeid mellom klinikarar og teknologar til utvikling av betre behandlingsmetodar.

Strålebehandling ei behandlingsform i kontinuerlig endring grunna teknologiutvikling, og metodane som vert brukte i dag skil seg difor frå dei som vart nytta for fem til ti år sidan. Ei, i praksis relativt ny behandlingsform er såkalla Intensitets-Modulert RadioTerapi (på kortform; IMRT). Fordi ioniserande stråling er like skadeleg for friske celler som for kreftceller, og fordi strålinga som regel må gå igjennom friskt vev for å nå svulsten, vil strålebehandling alltid medføre ein risiko for biverknader, men denne kan reduserast med nye teknikkar som til dømes IMRT. Det er likevel ikkje rett fram korleis ein best mogleg kan utnytte potensialet som ligg i IMRT til å gje ei enno betre behandling enn den vi gjer i dag. Med dette prosjektet håper vi å finne metodar for å betre utnytte dette potensialet med fokus på strålebehandling av svulstar i bekkenområdet (til dømes ved behandling av prostatakraft, blærekreft eller gynekologisk kreft).

Vanlegvis vert strålebehandling tilpassa kvar einskild pasient ved hjelp av eit CT-scan som viser pasienten sin indre geometri på eit tidspunkt før behandlinga startar. Merk at dette berre er eit augneblinksbilde av pasienten og at mykje kan endre seg undervegs i behandlinga som vert gitt over fleire fraksjonar og varer typisk frå 5-7 veker. I bekkenet kan til dømes luftbobler i tarmen og blærefylling påverke forma og posisjonen til både svulsten og dei omkringliggande friske organa. Ved behandling av lokalavansert prostatakraft, siktar ein gjerne inn strålinga etter prostatakjertelen, sjølv om ein samtidig også skal behandle både sædblære og nærliggande lymfekanalar. Ved hjelp av CT scan tekne undervegs i behandlinga av 19 pasientar, kunne vi studere korleis dei ulike målvoluma bevege seg i forhold til kvarandre gjennom perioden strålebehandlinga varte. Vi fann at det var stor variasjon mellom pasientane. For enkeltpasientar, kunne målvoluma bevege seg over ein centimeter, medan for andre var det snakk om bevegelser på berre nokre millimeter. Nødvendige sikkerheitsmarginar var 5 mm for prostata, 11 mm for sædblære og 5 mm for lymfekanalane.

Forskerutdanning - postdoc 911716

DiaFoto - Effekten av telemedisinsk oppfølging av diabetesrelaterte fotsår i kommunehelsetjenesten på sårtilhelingstid sammenlignet med tradisjonell oppfølging i spesialisthelsetjenesten - en klynge ("cluster") randomisert kontrollert studie

Prosjektansvarlig: **Marjolein M. Iversen** (miv@hib.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingskjeder.

Effekten av telemedisinsk oppfølging av diabetes fotsår

Prosjektet kartlegger om effekten av telemedisinsk oppfølging av diabetes relaterte fotsår i kommunehelsetjenesten i samarbeid med spesialisthelsetjenesten er et likeverdig alternativ til tradisjonell poliklinisk oppfølging i spesialisthelsetjenesten når det gjelder sårtilhelingstid (klynge RCT).

Prosjektet hatt to innledende faser. I 2010/2011 er det gjennomført et preprosjekt (støttet av InnoMed/Prekubator TTO/Helse Vest) og i 2012 et pilotprosjekt i samarbeid med Stavanger kommune, Sandnes kommune og Nasjonalt senter for Samhandling og Telemedisin i Tromsø. Hovedprosjektet: «Telemedisinsk oppfølging av diabetes fotsår - et samhandlingsprosjekt» startet medio oktober 2012 og er planlagt gjennomført innen 3 år. Prosjektet er i tråd med nasjonale føringer og bidrar til økt fokus på forskning om samhandling.

Avslutningen av preprosjektet samt gjennomføringen av pilotprosjektet har tatt mye lengre tid enn planlagt. En vesentlig årsak til forsinkelsene kan knyttes til arbeidet med databehandleravtaler mellom Stavanger HF og involverte kommuner som har tatt lengre tid enn antatt å få på plass. Rutiner og driften på poliklinikken er justert for å tilrettelegge for prosjektstart i hovedprosjektet og det har vært gjennomført to risikovurderinger i samarbeid med nasjonalt senter for samhandling og telemedisin. Høsten 2012 ble det gjort tilpasninger i intervensjonen etter at pilotperioden var gjennomført. Sikkerhetsvurderingene og gjennomførbarheten av intervensjonen har blitt gjennomgått og intervensjonen er pr 15. oktober 2012 fullt utviklet og i gang.

Målgruppen er alle pasienter med diabetesrelaterte fotsår fra Sør-Rogaland som blir henvist til medisinsk endokrinologisk poliklinikk ved Stavanger HF i perioden i de kommende 3 år. Det primære endepunktet i studien er helingstid målt fra tidspunktet pasienten blir inkludert i studien til fotsåret er helet eller studien avsluttet.

I intervensjonsgruppen får hjemmesykepleie tilbud om et tett samarbeid om fotsår oppfølging med spesialisthelsetjenesten (medisinsk poliklinikk). Oppfølgingen skjer ved hjelp av telemedisinsk utstyr (webjournal og smarttelefon). Sykepleier i kommunehelsetjenesten overfører bilder av fotsåret til spesialisthelsetjenesten for vurdering og samhandling. Kontrollgruppen får tilbud om tradisjonell oppfølging på sykehuset. Det er tilfeldig fordelt hvilken kommune som er i intervensjonsgruppen eller kontrollgruppen (kluster RCT).

I løpet av 2012 har prosjektet har vært presentert på åtte forskningskonferanser/fagseminar og det har vært 3 media oppslag. <http://www.sus.no/aktuelt/nyheter/Sider/smart-behandling-med-smarttelefon.aspx>. Gjennom NFR sin tildeling til DiaHealth satsingen i Høgskolen i Bergen har prosjektet fått tildelt en stipendiatstilling.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Graue Marit, Haugstvedt Anne, Wentzel-Larsen Tore, Iversen Marjolein M, Karlsen Bjørg, Rokne Berit
Diabetes-related emotional distress in adults: reliability and validity of the Norwegian versions of the Problem Areas in Diabetes Scale (PAID) and the Diabetes Distress Scale (DDS).
Int J Nurs Stud 2012 Feb;49(2):174-82. Epub 2011 sep 14
PMID: 21924422

1 forskningspublikasjon i 2012

Iversen MM, Hausken MF, Vetlesen K
Forprosjekt Diabetes fotsår. Utvikling av nye telemedisinske systemer/ produkter.
http://www.innomed.no/media/media/prosjekter/rapporter/59_-_Telemedisinsk_oppfolging_av_diabetes_fotsar.pdf
<http://www.innomed.no/nb/prosjektoversikt/oppfolging-og-rehabilitering/telemedisinsk-oppfolging-av-diabetes-fotsar/> InnoMed,
24. april 2012

Forskerutdanning - postdoc 911579

Lifestyle and environmental risk factors for COPD

Prosjektansvarlig: **Ane Johannessen** (ane.johannessen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.

Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) vil i 2030 være verdens tredje hyppigste dødsårsak, ifølge WHO. Sigarettøyking er den viktigste risikofaktoren, men også andre miljømessige eksponeringer og livsstilsfaktorer er viktige for å forstå hvorfor så mange utvikler KOLS.

I dette prosjektet ønsket vi å kartlegge hvordan risikofaktorer i miljøet rundt oss og risikofaktorer knyttet til livsstilen vår, er med på å utløse KOLS. KOLS er en sykdom som er forbundet med høy morbiditet og tap av livskvalitet for pasienten. Den kjennetegnes av en gradvis forverret lungefunksjon og en abnorm betennelsesreaksjon på skadelige partikler i lungene. Den er svært utbredt, bare i Norge regner vi med at ca 370 000 personer er KOLS-syke.

Forskningsprosjektet "Lifestyle and environmental risk factors for COPD" baserer seg på data fra to studier i Hordaland hvor data allerede er samlet inn (Hordalandsundersøkelsen og BergenKOLS) samt en internasjonal longitudinell studie hvor datainnsamlingen sluttføres i disse dager: Respiratory Health in Northern Europe (RHINE) / European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Denne studien ble gjennomført i 1990, 1999 og igjen nå i 2011-12.

Prosjektet som helhet tar for seg følgende risikofaktorer: sosioøkonomisk status i voksen alder og i barndom, passiv røyk i barndom, mangel på fysisk aktivitet hos voksne og luftforurensing i boligområder. I 2012 publiserte vi artikkel 2 i prosjektet: "Association of childhood environmental tobacco smoke with COPD and respiratory symptoms in adults."

Vi tok utgangspunkt i BergenKOLS som ble gjennomført i Bergen i 2006-09. Totalt 433 KOLS - pasienter og 325 personer uten KOLS, alle i alderen 40-79 år, gjennomførte spirometri (pustepøver) og besvarte omfattende spørreskjema om symptomer og eksponering for risikofaktorer. Vi så på menn og kvinner hver for seg for å finne ut om eksponering for passiv røyk i barndom påvirker lungehelse som voksen forskjellig ut fra kjønn. Vi fant at kvinner som var utsatt for passiv røyk i barndom hadde nesten 2 ganger høyere odds for å få KOLS som voksen enn kvinner som ikke hadde vært utsatt for passiv røyk. Menn som var utsatt for passiv røyk i barndommen hadde 1.5-1.7 ganger høyere odds for å utvikle hoste med oppspytt, morgenhoste og kronisk hoste enn menn som ikke hadde vært utsatt for passiv røyk. Alle analysene var justert for viktige faktorer som kunne påvirket forholdet mellom passiv røyk i barndom og lungehelse som voksen, slik som alder, egne røykevaner som voksen, passiv røyk som voksen, yrkesmessig eksponering for støv og gass, utdanning og kjente tilfeller av KOLS i familien. Resultatene viser at byrden KOLS representerer i samfunnet på sikt kan reduseres dersom barn ikke blir eksponert for passiv røyk.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Johannessen Ane, Bakke Per S, Hardie Jon A, Eagan Tomas M L

Association of exposure to environmental tobacco smoke in childhood with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory symptoms in adults.

Respirology 2012 Apr;17(3):499-505.

PMID: 22248329

Fosterets leversirkulasjon – fordelingen av venøs og arteriell blodstrøm ved vekstforstyrrelser, foster anemi og tvilling-tvilling transfusjonssyndrom

Prosjektansvarlig: **Jørg Kessler** (joerg.kessler@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Blodsirkulasjon i leveren ved fostersykdom

Leveren er et sentralt metabolsk organ gjennom hele livet og mye tyder på at rammer for leverens funksjon allerede blir satt i fosterlivet. Vi ønsker derfor å studere dette organet ved viktige sykdomstilstander hos fosteret, sier Jørg Kessler ved Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssykehus.

Vi arbeider med hypotesen at leveren er et sentralt metabolsk organ gjennom hele livet, påvirkes i fosterlivet og at faktorer hos mor, morkaken og det ufødte barnet setter rammer for funksjon senere i livet. Etter etablering av målemetoder og omfattende kartlegging av leversirkulasjonen hos friske fostre ønsker vi nå å studere dette organet ved klinisk betydningsfulle patologiske tilstander, både for å kartlegge sirkulasjonsendringer og muligens foreslå nye diagnostiske metoder.

Den økende forekomst av diabetes er en av de store helseutfordringene i moderne tid. Sykelighet og dødelighet er fortsatt økt for fostre og nyfødte av mødre med forbestående diabetes, til tross for tilsynelatende god blodsukkerregulering og tett oppfølging i svangerskapet. Det tyder på at dagens overvåkningsredskap er mangelfulle. Vi har derfor satt i gang et prosjekt om "Nye overvåkningsmetoder i diabetiske svangerskap". Femti gravide med forbestående diabetes og femti gravide med svangerskapsutløst diabetes vil bli rekruttert til en longitudinell observasjonsstudie. Vi ønsker spesielt å studere vekst og sirkulasjonstilpasning hos diabetiske fostre og vil relatere våre funn til den gravides metabolske tilstand, blodsukkerregulering gjennom svangerskapet, utfall ved fødsel, morkakesykdom og utvikling i nyfødtperioden.

Prosjektet vil kunne bidra til en mer målrettet overvåkning og behandling av gravide med diabetes. Studien har fått finansiering i form av et PhD stipend fra Helse Vest fra og med 2013.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Yli Branka M, Kessler Jørg, Eikeland Torunn, Hustad Berit Lunden, Dragnes Winnie, Henriksen Tore
What is the gold standard for intrapartum fetal monitoring?
Acta Obstet Gynecol Scand 2012 Sep;91(9):1011-4.
PMID: 22671962

5 forskningspublikasjoner i 2012

Kessler J, Albrechtsen S, Kiserud T
ST analysis of the fetal ECG (STAN) for the intrapartum management of fetal growth restriction
Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica Volume 91, Issue Supplement s159, pages 59–149, June 2012

Kessler J, Albrechtsen S, Kiserud T
Management of fetal growth restriction at =36 weeks of gestation – what can be achieved by careful fetal monitoring?
Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica Volume 91, Issue Supplement s159, pages 59–149, June 2012

Kessler J, Albrechtsen S, Augensen K
Rotation with Kiellands forceps – a safe alternative for delivery in trained hands
Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica Volume 91, Issue Supplement s159, pages 59–149, June 2012

Haugland B, Albrechtsen S, Lamark E, Rasmussen S, Kessler J
Induction of labor with single- versus double-balloon catheter - a randomized controlled trial
Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica Volume 91, Issue Supplement s159, pages 59–149, June 2012

Sletten J, Kiserud T, Kessler J
Is the fetal heart rate affected by uterine contractions during pregnancy? A pilot study
Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, Volume 91, Issue Supplement s159, pages 59–149, June 2012

Forskerutdanning - postdoc 911699

Multi-metabolite profiling of brain tissue and serum for novel diagnostics of multiple sclerosis

Prosjektansvarlig: **Tarja Annikki Rajalahti Kvalheim** (taji@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for Multippel sklerose.

Profildiagnostikk og sykdomsmarkører ved multippel sklerose

I denne studien brukes profildiagnostikk for å undersøke om det finnes forskjeller i lipoproteiner og metabolitter i blod fra personer med MS, sammenliknet mot kontrollpersoner. Dataanalytiske verktøy utvikles og brukes for å finne forandringene i de spektrale profilene og plukke ut mulige markører.

I profildiagnostikk er sammensetning av blodprøver målt på molekylært nivå ved hjelp av avanserte kjemiske instrumenter, f.eks. NMR (kjernemagnetisk resonans) spektroskopi, massespektrometri og kromatografi. Hver prøve beskrives dermed med spektrum av flere tusen variabler, f.eks. en profil med alle metabolitter. Disse spektrale profilene analyseres deretter v.h.a. multivariate dataanalytiske metoder for å finne forandringene og potensielle sykdomsmarkører.

Laboratorieanalyser av blodserum ble startet i 2012. Jeg analyserte 160 serumprøver med 600 MHz NMR instrumentet i Trondheim (samarbeid med MR-senteret ved NTNU/St Olavs Hospital). Disse var blodprøver samlet i tidligere MS-relaterte prosjekter (41 pasienter med MS og 21 pasienter med andre nevrologiske sykdommer) og i tillegg blodprøver fra 78 nevrologisk friske kontrollpersoner. Det var planlagt flere analyserunder av blodprøver i 2012 men dette kunne ikke fullføres pga. alvorlig sykdom i familien som bl.a. medførte mange og lange opphold på Haukeland sykehus. Arbeidet med denne delen av prosjektet skal fortsette i 2013. Innsamling av nye blodprøver ble ikke startet i 2012 men er planlagt i 2013. Resultater av NMR profilering av blodserum skal bearbeides til en publisasjon og presenteres på konferanser innen metabolomikk.

En viktig del av arbeidet er utvikling av dataanalytiske verktøy som trengs for å peke ut et fåtall interessante markørkandidater i et hav av uinteressante molekyler. I samarbeid med forskere i Nederland (Universitetet i Amsterdam) har arbeidet med matematiske metoder blitt videreført. Dette har ført til bedre presisjon i beregningene og dermed er det mulig å finne markørkandidatene med større sikkerhet. Metoder er implementert i programvaren Sirius og manuskript blir sendt til et tidsskrift innen analytisk kjemi i løpet av januar/februar 2013.

Metodikken er generell og har vært/er under utprøving i andre medisinsk relaterte prosjekter. En studie innen proteomikk er nå publisert sammen med forskere i Stavanger (IRIS & Skretting). Resultater av andre prosjekter er under bearbeiding til 2 publikasjoner. Disse skal være ferdige i 2013. All reisevirksomhet har vært avlyst siden mai 2012 pga. sykdom i familien (som nevnt over). Derfor har jeg ikke deltatt i konferanser i år.

1 forskningspublikasjon i 2012

Provan F, Jensen LB, Uleberg KE, Larssen E, Rajalahti T, Mullins J, Obach A
Proteomic analysis of epidermal mucus from sea lice-infected Atlantic salmon, *Salmo salar* L.
Journal of Fish Diseases 2013, doi:10.1111/jfd.12064

Neuroinflammation in Parkinson's Disease

Prosjektansvarlig: **Johannes Lange** (johannes.lange@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

Nevroinflammasjon hos pasienter med Parkinsons sykdom

Parkinsons sykdom rammer stadig flere eldre. Mens et markert tap av dopaminerge nevroner er et kontant kjennetegn er årsaken til selve tapet ennå ikke klarlagt. Nevroinflammasjon er involvert i nevrodegenerasjon ved Parkinsons sykdom og skal i dette prosjektet undersøkes videre i detalj.

Parkinsons sykdom er en multifaktoriell nevrodegenerativ sykdom med stor klinisk heterogenitet. Både motoriske og psykiske symptomer kan redusere livskvaliteten betraktelig. Symptomer kan til en viss grad behandles men ikke sykdommen selv. Ved klinisk sykdomsdebut er nevrodegenerasjonen allerede kommet langt. Kunnskap om prosesser som bidrar til sykdomsutvikling som for eksempel nevroinflammasjon er derfor viktig for utredning av behandlingsalternativer.

Nevroner er sårbare og har særlig behov for beskyttelse. Hjernen er adskilt fra det perifere systemet via blod-hjerne-barrieren og har derfor et eget immunforsvar. Mikroglia celler overvåker hjernen permanent. Ved oppdagelse av skadelige hendelser vandrer de til sårstedet og produserer en rekke inflammatoriske signalstoffer som settes fri. Disse cytokinene er små regulatoriske peptider som påvirker målcellene med tanke på å reparere eller eliminere skaden. Inflammatoriske reaksjoner er vanligvis tett regulert og både tidlig og lokalt begrenset. Men en vedvarende inflammatorisk reaksjon er ulempe og i seg selv skadelig, og kan dermed være med på å fremme nevrodegenerasjon. I 2012 lå prosjektets fokus på opprettingen av en cellebasert sykdomsmodell som skal brukes til å undersøke nevroinflammasjon ved Parkinsons sykdom i detalj. Både effekt og virkemekanisme av nevroinflammasjon er av særlig interesse, men også samspillet mellom glia celler og nevroner. Kjennetegnet på Parkinson sykdom er som nevnt et stort tap av dopaminerge nevroner. Derfor differensieres SH-SY5Y celler som stammer fra en nevroblastombiopsi med hjelp av kjemiske virkemidler til dopaminerge nevrone celler med en markert ekspresjon av dopaminerge nøkkelgener som for eksempel tyrosinhydroxylase og dopamintransporter. De differensierte cellene kan deretter påføres en Parkinsons sykdomslignende tilstand med kjemikallet MPP+. Oppretting av differensieringsprotokollen har vært utfordrende. Det var ikke mulig å bruke noen av de forskjellige protokollene som er oppført i litteraturen. Med disse protokollene var cellene enten ikke differensiert fullstendig, overlevde ikke prosedyren og/eller ikke viste dopaminerg fenotype. Derfor måtte flere parametere tilpasses før det ble etablert en protokoll som tilfredsstiller kravene.

Forsøk med de differensierte cellene er allerede påbegynt, men det er for tidlig å si noe om resultatene foreløpig. Den videre planen er å fortsette med og utvide forsøkene. Noen interessante sideaspekter som dukket opp under protokolltablering skal følges opp og studeres i mer detalj når sjansen byr seg.

Foruten Parkinsons sykdom er Alzheimers demens den andre store nevrodegenerative sykdommen som rammer flest. Alzheimers demens er karakterisert av blant annet amyloid-patologien med en forandret amyloid metabolisme, noe som også kan ha betydning for Parkinsons sykdom. Prosjektet skal derfor undersøke amyloid-relaterte prosesser i sykdomsmodellen i henhold til nevroinflammasjon.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Alves Guido, Pedersen Kenn Freddy, Bloem Bastiaan R, Blennow Kaj, Zetterberg Henrik, Borm George F, Dalaker Turi O, Beyer Mona K, Aarsland Dag, Andreasson Ulf, Lange Johannes, Tysnes Ole-Bjørn, Zivadinov Robert, Larsen Jan Petter
Cerebrospinal fluid amyloid- β and phenotypic heterogeneity in de novo Parkinson's disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012 Oct. Epub 2012 okt 31
PMID: 23117496

Epigenetisk dysregulering og mosaisisme som årsak til medfødte utviklingsavvik

Prosjektansvarlig: **Helle Lybæk** (helle.lybak@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering.

På leting etter årsaken til psykomotorisk utviklingshemming

Psykomotorisk utviklingshemming forekommer i en stor gruppe individer i vårt samfunn. Dette prosjektet går ut på å utvikle og benytte ny metodikk for gen- og kromosomundersøkelse i pasienter med psykomotorisk utviklingshemming slik at vi kan få større forståelse om denne sykdommen og derved forbedre det diagnostiske tilbud til denne pasientgruppen.

Barn og voksne med psykomotorisk utviklingshemming med eller uten medfødte misdannelser utgjør ca. 2 % av vår befolkning. Flertallet av pasientene har en genetisk årsak til sine problemer, men på grunn av begrenset sensitivitet ved dagens diagnostiske analysemetoder, er det ofte at den til grunnliggende kromosomfeil eller genfeil ikke kan detekteres. Dette betyr at pr i dag er det kun ca. 40 % av individer med psykomotorisk utviklingshemming som får en årsaksforklaring på utviklingshemmingen. Det er derfor et stort behov for utvikling og applikasjon av mer følsomme metoder for gen- og kromosomundersøkelse, samt et stort behov for mer viten om mekanismene bak utviklingshemming, slik at flere kan få en årsaksdiagnose.

På bakgrunn av dette ble dette postdoktorprosjektet startet opp med følgende tittel: "Epigenetisk dysregulering og mosaisisme som årsak til medfødte utviklingsavvik". Hovedformålet er å finne flere genetiske årsaker til utviklingshemming, slik at det diagnostiske tilbudet til denne pasientgruppen kan forbedres.

I postdoktorprosjektet har vi anvendt mer detaljert genomskala undersøkelse av kopiantallsvariasjon (delesjoner og duplikasjoner av kromosomområder), samt mer målrettede undersøkelser av områder med endret genekspresjon p.g.a. epigenetiske (gen regulatoriske) forstyrrelser utløst av kromosomale rearrangement. Ved et 1-årigt forskingsopphold ved avdeling for medisinsk genetikk ved universitetssykehuset i Nijmegen, Nederland, ble ny metodikk utviklet – og benyttet for undersøkelse av hvordan kritiske kandidatgener blev epigenetisk regulert i en gruppe av pasienter med psykomotorisk utviklingshemming. Det kan nevnes at dette er en form for nybrottsarbeid som ikke tidligere er utført på denne gruppen pasienter. Arbeidet gav flere interessante resultater som vi nu følger opp med ytterligere undersøkelser.

Samlet vil disse undersøkelsene kunne frembringe ny kunnskap om årsaker til mental retardasjon og adferdsavvik hvilket har betydelig klinisk nytteverdi: 1) Denne type kunnskap kan bidra til å optimalisere ressurskrevende behandling og oppfølging av individer som faller inn under habiliteringstjenesten for barn og voksne, og 2) Påvisning av en spesifikk årsaksdiagnose kan frata foreldre uberettiget skyldfølelse. Rasjonelle biologiske forklaringer på hvorfor en utviklingsforstyrrelse har inntruffet, har vist seg å ha stor betydning for familien og andre omsorgspersoner som har med pasienten å gjøre. I noen tilfeller er også pasienten selv takknemmelig for å få en forklaring på sine problemer. Det bør også tilføyes at en årsaksdiagnose er viktig for nøyaktig estimering av gjentakelsesrisiko ved eventuelle nye graviditeter.

The Art and Science of Conducting Psychotherapy

Prosjektansvarlig: **Christian Moltu** (christian.moltu@helse-forde.no), Helse Førde HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Hva virker i psykoterapi?

Psykoterapi er en behandlingsstrategi for psykiske lidelser som viser god effekt. Hva det er med denne formen for profesjonell og fokusert samtale som gjør at pasienter kommer seg videre fra lang tids vansker er ikke fullt ut forstått.

Psykoterapi som behandlingsintervensjon har god forskningsdokumentasjon når det gjelder sin generelle effekt, og viser seg ofte bedre enn andre behandlingsparadigmer innen psykisk helsevern. Psykoterapi er en spesiell form for profesjonell samtale, informert av kunnskap fra empirisk spedbarnsforskning, psykoterapiforskning, psykopatologiutviklingsforskning, utviklingspsykologi og forskning på kommunikasjon og relasjon.

Ulike anerkjente former for psykoterapi, slik som for eksempel fokusert psykodynamisk psykoterapi, kognitiv terapi og emosjonsfokusert terapi, viser i det store og det hele ganske lik effekt for en bredde av psykiske helseproblemer. Av dette følger at en ennå ikke har en god nok forståelse av de virksomme faktorene felles på tvers av disse terapiformene, og spesifikt for hver enkelt. Ulike forskningsmetodiske strategier har til nå gitt kunnskap på ulike nivå, men har til en viss grad vist seg utilstrekkelige til å svare godt på spørsmålet om hvilke prosesser i psykoterapien som fører til endring. Dette prosjektet søker en innovativ metodemiks for å gi bedre svar.

Vi følger psykoterapiprosesser i naturalistiske settinger, og bruker et sensitivt instrument for å måle endringsprosesser på individnivå over tid. Dette instrumentet gir oss varsel om punkt i prosessen som kan være hensiktsmessig å nærstudere, hvorpå vi med kvalitative forskningstilnærminger kan studere faktiske endringsprosesser i større detalj. Forskningsdesignet søker å løse spenningsfeltet mellom globale utenfrafunn som er for abstraherte til å ha sterk klinisk nytte, og nærgående innenfrafunn som er for idiosynkratiske til å gi anvendbar kunnskap.

Prosjektet er nå i en oppstartsfase, hvor det jobbes med rekruttering og normering av det kvantitative instrumentet på norsk. Prosjektet er et internasjonalt samarbeid, og vi har i løpet av 2012 arrangert et internasjonalt symposium i Skottland hvor prosjektet ble ytterligere metodisk spisset. Empiriske resultat foreligger ikke ennå.

1 forskningspublikasjon i 2012

Binder, P-E., Holgersen, H., & Moltu, C.

Staying close and reflexive: An exploratory and reflexive approach to qualitative research on psychotherapy.

Nordic Psychology

Bronchoscopic findings in stable COPD: Airway microbiome-host interaction and biomarkers.

Prosjektansvarlig: **Rune Nielsen** (nielsenrune@me.com), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.

Hvilken rolle spiller bakterier ved kols?

Vi vet fortsatt ikke hvorfor enkelte røykere rammes av kols, mens andre går fri. Men vi vet at det er bakterier til stede i både friske og syke lunger. I fordøyelsessystemet har samspill mellom bakterier og immunforsvar betydning for sykdomsutvikling. Vi ønsker å finne ut om det samme kan gjelde kronisk obstruktiv lungesykdom (kols).

Kols rammer flere hundre tusen nordmenn. Det er en kronisk, uhelbredelig sykdom som påfører samfunnet over 1 milliard kroner i utgifter til behandling årlig. På verdensbasis regner en med at innen år 2030 vil kols være den 3. viktigste dødsårsaken. Hovedårsaken til at en utvikler sykdommen er tobakksrøyking, men også yrkesfaktorer og bruk av innendørs brensel bidrar.

Selv om tobakksrøyking er den viktigste risikofaktoren for utvikling av kols, er det bare rundt halvparten av røykerne som får nedsatt lungefunksjon som ved kols. Verken genetiske forskjeller eller immunforsvar har kunnet forutsi utvikling av sykdommen, tross omfattende forskningsprosjekter som også vår forskningsgruppe har deltatt i.

Vår hypotese er at et samspill mellom mikroorganismer og immunforsvaret er viktig i utvikling og vedlikehold av kols.

Tidligere har en trodd at luftveiene nedenfor stemmespalten er fri for mikroorganismer. Men i økende grad har man blitt klar over at så ikke er tilfelle. Nye forskningsmetoder kan identifisere bakterier ved hjelp av genmateriale (DNA), og små studier har vist at det er rikelig med bakterier både hos friske og syke. Mer interessant indikerer disse små rapportene også at det kan være forskjeller mellom pasienter som har kols og personer som ikke er rammet av denne sykdommen. Fra studier av fordøyelsesapparatet vet en at tilstedeværelse av bakterier og samspill med immunapparatet er av betydning både for vedlikehold av et friskt fordøyelsessystem og utvikling av sykdom.

Derfor ønsker vi å gjøre en stor studie hvor vi undersøker hva slags mikroorganismer en finner i luftveiene til friske aldrirøykere, friske røykere og hos kols-pasienter. Deltakere undersøkes først ved bronkoskopi hvor en kulepenntjukk slange føres ned i lungene og prøver hentes opp. Deretter gjøres det årlige kontroller, men da uten bronkoskopi. Prøvene vil analyseres med tanke på immunforsvar, påvisning og beskrivelse av mikroorganismer og lungevevets struktur.

Ved å undersøke 600 deltakere vil dette bli verdens største studie av denne typen, og gi innsikt i hva som kan være årsaken til sykdommen. Deltakerne skal følges opp i fem år.

Lungeforskningsgruppen i Bergen består av forskere fra Lungeavdelingen ved Haukeland Universitetssykehus og fra Institutt for indremedisin ved Universitetet i Bergen. Gjennom tidligere befolkningsundersøkelser og langtidsoppfølgninger av kols-pasienter har vi et stort antall tidligere deltakere som har delt svært mye informasjon med oss. I tillegg er lungeavdelingen ved Haukeland Universitetssykehus Norges største. Dette gir forskningsgruppen en unik mulighet til å kunne invitere deltakere og fullføre dette viktige nye prosjektet.

Dersom vi klarer å identifisere mikroorganismer eller immunologiske mekanismer som er av betydning for utvikling av kols, vil nye behandlingsmuligheter kunne etableres. Prosjektet styrkes ved å ikke bare se på mikroorganismer, men også på immunforsvaret og dets forhold til mikroorganismene. Slike mekanismer vil kunne være av største betydning for folkehelsen både i Norge og internasjonalt.

På grunn av de omfattende undersøkelsene som vi planlegger er prosjektet fortsatt i en forundersøkelsesfase. Per dags dato har vi gjennomført 8 fullstendige bronkoskopier og en mindre metodestudie som ennå ikke er publisert. I løpet av det kommende året håper vi å starte en full forundersøkelse, og å begynne rekrutteringen til selve prosjektet.

Novel MRI diffusion method for characterization of malignant brain tumor microstructure and assessment of early treatment response

Prosjektansvarlig: **Tina Pavlin** (tina.pavlin@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

The main goal of the project is to implement and test a novel diffusion-weighted MRI method (called oscillating gradient spin-echo or OGSE technique) for better characterization, diagnosis and treatment response of malignant brain tumors.

Diffusion-weighted (DW) MRI is commonly used to depict variations in the rate of water diffusion within cancer tissue. Self-diffusion of water molecules is restricted by the presence of barriers a molecule encounters during an imaging experiment, such as cell membranes and subcellular organelles. Since the apparent diffusion coefficient (ADC) depends on the microstructural alterations in the tissue, changes in ADC may be used to evaluate pathophysiological changes, including the response of tumors to treatment.

Conventional diffusion-weighted imaging techniques are mainly sensitive to changes in tissue cellularity. On the contrary, the emerging techniques using OGSE (oscillating gradient spin echo) at high gradient frequency are capable of probing variation in tissue structure occurring on spatial scales much smaller than a single cell. OGSE DW-MRI can therefore provide a more sensitive probe of tissue microstructure, differentiating between different stages and types of cancer. In addition, the technique can be potentially much more sensitive to detect early response to anti-cancer treatment.

In 2012, I continued to focus on implementing the OGSE DW MRI method on the preclinical 7T MRI system at the University of Bergen. I was learning the programming language of Paravision, which is used to design and control the execution of MR pulse sequences on the scanner. I started to modify the existing diffusion-weighted protocol with the goal of replacing the standard Stejskal-Tanner gradients with oscillating gradient waveform. However, since some of the existing Paravision libraries are not accessible to the users, I had to change the approach and started to program the OGSE pulse sequence from the basics. This is a bigger task than expected.

In line with the proposed plan, I tested the conventional PGSE (pulsed-gradient spin echo) DW MRI method on animals with brain tumors. I also participated in a research project that addressed the effect of antiangiogenic cancer treatment on the brain stroma. As part of this project I optimized the conventional diffusion pulse sequences on the preclinical scanner. However, from these measurements it became obvious that the scanner hardware was suboptimal for the collection of DW-EPI (diffusion-weighted echo-planar images), which required a better field homogeneity than the one we were able to achieve with the old hardware. I therefore spent a significant amount of effort (through my 50% engineering position at the Molecular Imaging Center) to raise the money for a substantial scanner upgrade. The result of these efforts was a 5.5 million NOK upgrade of the scanner (in Dec 2012), which included a new shim and gradient coil, and a stronger gradient amplifier that is needed for the implementation of OGSE DW MRI method. I am in the process of testing the new hardware and optimizing the conventional diffusion protocols (diffusion-weighted as well as diffusion tensor imaging). Preliminary results on rats with brain tumors are very promising and indicate that the cancer-research groups at the University of Bergen will be able to use the conventional PGSE diffusion MRI methods as standard protocols in the study of brain tumors. This is an important milestone that had to be achieved before implementation of more advanced diffusion protocols, such as OGSE diffusion method.

I also took part in a course organized by the European Society of Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB): "Diffusion, what it means and how to measure it". The course not only presented advanced theory of water diffusion in biological tissue, but also novel ways of interpreting diffusion data, a topic that was very relevant for my research. I was also able to strengthen my connections to the international scientific community that is studying diffusion and interpretation of diffusion data in biological tissue.

Finally, I started to collaborate with Dr. John Georg Seland from the Department of Chemistry, University of Bergen. We are investigating model systems (composed of beads of various sizes) in which we can separate the effects of restricted diffusion from effects caused by multi-component diffusion. This would enable us to determine the applicability of various diffusion models to study tissue microstructure.

Forskerutdanning - postdoc 911723

Autistic problems from childhood to adolescence

Prosjektansvarlig: **Maj-Britt Posserud** (maj-britt.posserud@uni.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Autismespektrumforstyrrelser i ung@hordaland

I 2012 har en i prosjektet hatt hovedfokus på å samle inn og sammenstille data i den fjerde og avsluttende runden av Barn i Bergen studien (startet i 2002) der ungdommene nå går i videregående skole.

Barn i Bergen er en studie av barns mentale helse som begynte i 2002 da barna var 7-9 år gamle. Vi har fulgt barna over tid med spørreskjema og intervju i 2002, 2006 og 2009. I 2012 har vi i samarbeid med Hordaland fylkeskommune samlet inn spørreskjema fra ungdommene selv når de nå er 17-19 år. Vi har kallet denne siste runden for ung@hordaland, da det nå ikke bare er begrenset til barn i Bergen. Over 10.000 ungdommer i hele Hordaland fylke har deltatt i Ung@hordaland, og en har arbeidet med de opplysningene som er gitt, og med å ferdigstille databasen for forskning. Videre har en jobbet mye med en EU-søknad som Barn i Bergen prosjektet er blitt invitert til å delta i, og der jeg har hatt hovedansvaret for søknaden i gruppen.

Sammen med prosjektansvarlige for Stopp-Vent-Gå prosjektet har en fått innvilget en stipendiatstilling ved medisinsk fakultet som skal se på sammenhengen mellom ADHD og sosial og emosjonell dysfunksjon, og der jeg er biveileder for stipendiat Ole Andreas Hovda med Kerstin Plessen som hovedveileder.

I forhold til resultater fra ung@hordaland har en i høst sett på hvordan ungdommene i ung@hordaland svarte på spørsmål om Utøya, sosial funksjon og psykisk helse, blant andre ting.

Gjeldende autisme og sosial funksjon har en arbeidet med å se på hvordan spørsmål om sosial funksjon klarer å fange opp de som har en alvorligere sosial dysfunksjon i form av egenrapportert autismespektrumforstyrrelse. Det er første gang et skjema for selvrapporterte autistiske vansker blir brukt blant ungdommer, og det ser ut til å fungere meget godt i forhold til det. Videre har en sett på hyppigheten av selvrapporterte autismespektrumforstyrrelse. En validering av dette skjemaet og hyppigheten av autismespektrumforstyrrelse basert på selvrapport er sammenstilt i en vitenskapelig artikkel som en forventer å sende in ila januar 2013.

6 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Sivertsen Børge, Posserud Maj-Britt, Gillberg Christopher, Lundervold Astri J, Hysing Mari
Sleep problems in children with autism spectrum problems: a longitudinal population-based study.
Autism 2012 Mar;16(2):139-50. Epub 2011 apr 8
PMID: 21478225

Ullebø Anne Karin, Posserud Maj-Britt, Heiervang Einar, Obel Carsten, Gillberg Christopher
Prevalence of the ADHD phenotype in 7- to 9-year-old children: effects of informant, gender and non-participation.
Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2012 May;47(5):763-9. Epub 2011 apr 16
PMID: 21499807

Ullebø Anne Karin, Breivik Kyrre, Gillberg Christopher, Lundervold Astri J, Posserud Maj-Britt
The factor structure of ADHD in a general population of primary school children.
J Child Psychol Psychiatry 2012 Sep;53(9):927-36. Epub 2012 apr 19
PMID: 22512532

Lundervold Astri J, Stickert Marte, Hysing Mari, Sørensen Lin, Gillberg Christopher, Posserud Maj-Britt
Attention Deficits in Children With Combined Autism and ADHD: A CPT Study.
J Atten Disord 2012 Aug. Epub 2012 aug 31
PMID: 22940852

Helland Wenche Andersen, Posserud Maj-Britt, Helland Turid, Heimann Mikael, Lundervold Astri J
Language Impairments in Children With ADHD and in Children With Reading Disorder.
J Atten Disord 2012 Oct. Epub 2012 okt 16
PMID: 23074303

Ryland Hilde K, Hysing Mari, Posserud Maj-Britt, Gillberg Christopher, Lundervold Astri J
Autism spectrum symptoms in children with neurological disorders.
Child Adolesc Psychiatry Ment Health 2012;6(1):34. Epub 2012 nov 12
PMID: 23146284

1 forskningspublikasjon i 2012

Ullebø AK, Breivik K, Gillberg C, Lundervold AJ, Posserud M
The Factor Structure of Adhd in a General Population Of
Eunethydis conference Barcelona 2012

The transcription factor p63 - its transcriptome and counteraction of prostate carcinogenesis

Prosjektansvarlig: **Kari Rostad** (Kari.Rostad@gades.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

En rolle for transkripsjonsfaktoren p63 i prostatakreft

Analyser av en eksperimentell modell for prostatakreft indikerer at transkripsjonsfaktoren p63 kan koordinere genmoduler som kan hemme kreftceller. Dette blir undersøkt nærmere i både cellekultur og dyremodell.

Transkripsjonsfaktoren p63 (TP73L) er sterkt uttrykt i normale, basale prostata epitelceller. I prostatakreftceller er p63 slått av. Basert på genomvide mikromatriseanalyseresultat i pasientvev og cellekulturer, ser det ut til at p63 koordinerer sett av gener som gjør at prostata epitelceller binder seg sammen til ett epitellag og binder seg til underliggende bindevev.

En prosess kalt epitelial-til-mesenchymal transisjon (EMT) er en sentral prosess ved malign transformasjon og viktig ved spredning av kreft. Denne prosessen er blant annet assosiert med at p63 genuttrykket blir slått av. Vi ønsker å studere hvorvidt en re-ekspresjon av p63 kan redusere den cellevandring og invasjon som er assosiert med kreft og reversere EMT, i en prosess kalt mesenchymal-til-epitelial transisjon (MET). I innledende forsøk ble p63 isoformen $\Delta Np63\alpha$ re-uttrykt ved hjelp av en retroviral vektor og stabile cellelinjer med og uten p63-ekspresjon ble isolert. Genomvide analyser av genekspresjon støttet denne hypotesen. På dette grunnlaget ble p63 også ført inn i kreftceller som danner tumor i forsøksdyr. I pilotforsøk ble tumorveksten sterkt redusert i kreftceller med p63 i forhold til kontrollceller uten p63.

Selv om p63 ser ut til å ha en koordinerende rolle i prostataceller, er den del i et komplisert regulatorisk nettverk det er ønskelig å forstå bedre. Det eksisterer mange isoformer av p63 og disse kan ha komplekse interaksjoner. p63 isoformen $\Delta Np63\alpha$ er den dominerende isoformen uttrykt i prostatavev og ble derfor anvendt i de innledende forsøkene. Senere ble også p63 isoformen TAp63 α re-uttrykt ved hjelp av en lentiviral vektor, og stabile cellelinjer med TAp63 α -ekspresjon ble isolert. Genomvide genanalyser og fenotypiske cellulære assay viser at $\Delta Np63\alpha$ isoformen inducerer re-ekspresjon av flere gener involvert i celleadhesjon. ChIP-sekvenseringsanalyser bekreftet anrikning av p63-binding til regulatoriske områder av gener assosiert med celleadhesjon hos prostata epitelceller. Cellene viste også morfologiske forandringer og en reduserte evne til å migrere som resultat av p63 re-uttrykking. p63 isoformen TAp63 α ser så langt ikke ut til å inducere re-ekspresjon av moduler involvert i MET i like stor grad. p63 ser med dette ut til å inducere en delvis MET. Delvis reversering av EMT kan reflektere $\Delta Np63\alpha$'s rolle som en nøkkelkoordinator av flere epiteliale genekspresjonsmoduler og til å redusere epitelial til mesenchymal plasticitet (EMP). Redusert EMP kan være med på å motvirke den metastatiske prosessen.

Vi ønsker også å identifisere ko-faktorer som sammen med p63 kan inducere en fullstendig MET, samt identifisere genene som reguleres av p63. Videre viser innledende analyser i vår nye eksperimentelle prostatomodell viktige interaksjoner med NOTCH-systemet, TGFB-systemet og androgen reseptor-systemet.

Målet er å forstå overordnede prinsipper i denne reguleringen ved hjelp av lentiviral vektorekspresjon, seleksjon av stabile cellelinjer, funksjonell karakterisering og genomvide analyser. Artikkelen "TP63 regulation of epithelial to mesenchymal transition in an experimental prostate cell model" av Jan Roger Olsen et al., ble submitted til PLoS ONE i desember 2012.

1 forskningspublikasjon i 2012

Olsen JR, Ke X, Rostad K, Hellem MR, Qu Y, Lorens JB, Micklem DR, Haugen H, Gravdal K, Halvorsen OJ, Akslen LA, Rotter V, Øyan AM, Kalland KH

The ability of the transcription factor p63 to induce selected gene expression modules associated with MET of prostate cells. American Association for Cancer Research -Annual meeting, Chicago, USA, april 2012

Forskerutdanning - postdoc 911577

Molecular alterations for targeted therapy in metastatic gynecologic cancer

Prosjektansvarlig: **Maria Th Barøy Ræder** (Maria.Rader@uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Molekylære mekanismer for målrettet behandling ved cancer

Kreft i livmoren er den vanligste formen for underlivskreft. Det er spesielt dersom kreftsykdommen sprer seg at behandling er vanskelig. Målet er å finne mekanismer for spredning og benytte kunnskapen til utvikle effektiv og målrettet behandling

Prosjektet tar utgangspunkt i gynekologiske kreftprøver som er innsamlet ved Kvinneklivnikken ved Haukeland Universitetssykehus over mange år.

Vi ønsker å identifisere molekylære mekanismer som karakteriserer de mest aggressive kreftformene. Ulike molekylære mekanismer fører til at noen svulster oppfører seg fredelig, mens andre svulster blir mer aggressive og sprer seg lettere. Hvis man kan karakterisere disse molekylære mekanismene kan man klassifiserer kreftsvulster med høy risiko for spredning, og har et utgangspunkt for å skreddersy behandling til den enkelte pasient.

Spesifikt studerer vi markører som skiller svulster uten spredning fra svulster med spredning. Vi studerer også molekylære karakteristika ved metastasene per se. Det benyttes metoder som ser på genuttrykk, signalveisaktivering og DNA amplifikasjoner og funn er validert i cellemodellsystem.

Det er etablert regionale og internasjonale samarbeid, og resultatene fra flere helgenomiske undersøkelser foreligger som vi har brukt til å identifisere nye markører både på gene- epigenetisk – og på signalveisnivå.

Spesifikt har vi funnet oppregulering av et gen som koder for et protein som fungerer som en positiv modulator for MYC. MYC er et av de mest kjent onkogener, og er svært ofte aktivert via ulike mekanismer i kreftceller. MYC har vært forsøkt hemmet på ulike måter, med tanke på at dette skulle hemme kreftsvulstens vekst, men en har så langt ikke lyktes med det. Våre funn tyder på at en kan hemme MYC ved å hemme vårt identifiserte gen, og foreliggende publikasjoner tyder på at dette kan være en alternativ strategi for å hemme MYC. Vi har allerede etablert et samarbeid for å utvikle en spesifikk hemmer av denne MYC-modulatoren.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Krakstad C, Trovik J, Wik E, Engelsen I B, Werner H M J, Birkeland E, Raeder M B, Øyan A M, Stefansson I M, Kalland K H, Akslen L A, Salvesen H B

Loss of GPER identifies new targets for therapy among a subgroup of ERa-positive endometrial cancer patients with poor outcome.

Br J Cancer 2012 May;106(10):1682-8. Epub 2012 mar 13

PMID: 22415229

Mannelqvist Monica, Stefansson Ingunn M, Wik Elisabeth, Kusonmano Kanthida, Raeder Maria B, Øyan Anne M, Kalland Karl-Henning, Moses Marsha A, Salvesen Helga B, Akslen Lars A

Lipocalin 2 expression is associated with aggressive features of endometrial cancer.

BMC Cancer 2012;12():169. Epub 2012 mai 6

PMID: 22559235

Birkeland E, Wik E, Mjøs S, Hoivik E A, Trovik J, Werner H M J, Kusonmano K, Petersen K, Raeder M B, Holst F, Oyan A M, Kalland K-H, Akslen L A, Simon R, Krakstad C, Salvesen H B

KRAS gene amplification and overexpression but not mutation associates with aggressive and metastatic endometrial cancer.

Br J Cancer 2012 Dec;107(12):1997-2004. Epub 2012 okt 25

PMID: 23099803

Forskerutdanning - postdoc 911578

Clinical and molecular studies of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction

Prosjektansvarlig: **Helge Ræder** (helge.rader@uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Det er stor forskningsinteresse knyttet til å forstå mekanismene som ligger bak diabetesutviklingen fordi dette kan åpne for nye terapeutiske prinsipper. Prosjektet ønsker å kartlegge rollen til bukspyttkjertelen i forhold til diabetesutvikling ved å benytte cellemodeller, dyremodeller, og kliniske materialer.

Ved Haukeland universitetssykehus har man siden av slutten av 90-tallet studert de genetiske og cellulære mekanismene bak diabetesutvikling med særlig fokus på modellsykdommer hvor diabetes utvikles som følge av mutasjon i bare et gen (Mendelske sykdommer) fordi slike sykdommer gir en unik innsikt i sykdomsmekanismer som også kan være involvert i vanlig type 1 og type 2 diabetes. Betydningen av dette har vært ny forståelse og dermed nye gendiagnostiske metoder og nye behandlingsprinsipper. Det aktuelle prosjektet tar utgangspunkt i funnet av en ny modellsykdom for diabetes som ikke bare rammet de insulinproduserende øycellene, men også kjertelvevet rundt de insulinproduserende øycellene i bukspyttkjertelen (Ræder, 2006 og 2007). Vi har nylig publisert resultater fra en musemodell for denne modellsykdommen (såkalt knock-out modell) med utgangspunkt i prosjektleders og kollegers tidligere opphold ved Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, i Boston (Vesterhus, Ræder et al, 2010). Prosjektleder var fra august 2010 – juni 2011 ved Joslin Diabetes Center, hvor han studerte en transgen dyremodell for sykdommen hvor pasientenes genforandringer er kopiert over til musen (det såkalte Cre-lox-systemet). Dette arbeidet er innsendt til fagfellevurdering (Ræder et al, Plos One, submitted 2013). Prosjektleder innledet der også et samarbeid med Professor Gygis gruppe ved Institutt for cellebiologi ved Harvard Medical School for proteomikk-analyser av bukspyttkjertelsaft fra pasienter med den ovennevnte modellsykdommen for å finne markører som kan si noe om sykdomsmekanismene. Bukspyttkjerteljuice ble innsamlet allerede i 2009-2010. Vi har gjort spennende funn av biomarkører knyttet til sykdomsutviklingen i bukspyttkjertelen, og et manus er innsendt (Ræder et al, Nature Communications, in review) som også inkluderer studier av bukspyttkjertelvev fra pasienter med sykdommen. Vi har videre fått akseptert et manus for analyser av eksokrin funksjon hos pasienter med nevnte modellsykdom med undertegnede som sisteforfatter (Tjora et al, Pancreas Journal, 2013, in press). Planen videre å se om påviste sykdomsmarkører kan gjenfinnes andre allerede eksisterende kliniske materialer, blant annet fra diabetikere og fra pasienter med kronisk pankreatitt og pankreaskreft. Til dette bruker vi en massespektrometrisk analyse som strømlinjeformer undersøkelse av et stort antal prøver (Serial Reaction Monitoring, SRM). Jeg har også fått flerårige midler fra Helse Vest og dermed ansatt en tekniker med tilknytting til Probe-plattformen slik at jeg nå i Bergen kan utføre masse spectrometriske analyser jeg fikk erfaring med under oppholdet i Boston. Vi har foreløpig pilotdata som viser god overenskomst både mellom SRM og pilotdata fra proteomikkanalysen og mellom SRM og enzymanalyser for fordøyelsesenzymer. Videre har jeg fått akseptert et manus som seniorforfatter om adulte stamceller utviklet fra fibroblaster fra norske pasienter med enkelt-gen-diabetes (Teo et al, J Biol Chemistry, 2013).

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Ræder Helge, Molven Anders, Njølstad Pål Rasmus
[Tailored medicine or narcissomics?].
Tidsskr Nor Laegeforen 2012 Sep;132(16):1844-5.
PMID: 22986961

Gonc E Nazli, Ozturk Burcu Bulum, Haldorsen Ingrid S, Molnes Janne, Immervoll Heike, Raeder Helge, Molven Anders, Søvik Oddmund, Njølstad Pål R
HNF1B mutation in a Turkish child with renal and exocrine pancreas insufficiency, diabetes and liver disease.
Pediatr Diabetes 2012 Mar;13(2):e1-5. Epub 2011 jul 19
PMID: 21767339

Stress-related exposures, glucocorticoid receptor variants and risk of oral clefts

Prosjektansvarlig: **Ase Sivertsen** (ase.sivertsen@isf.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.

Prosjektet er tilknyttet Flerregional behandlingstjeneste for leppe-kjeve-ganespalte.

1. The influence of maternal fever and MTHFR-677C T on the risk of orofacial clefts in a nationwide cleft study from Norway. The 677C T variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) has previously been associated with an increased risk of orofacial clefts. This variant is essential in fetal cell differentiation and proliferation, and was also shown to correlate with reduced enzyme activity and increased thermolability in animal studies. It is thus plausible that hyperthermia due to maternal fever may produce a more thermolabile MTHFR enzyme, leading to an increased risk of clefts among mothers who report frequent episodes of fever during the first-trimester of pregnancy. To investigate this, we examined a large collection of case-parent trios (n=573) and control-parent trios (n=763) in a population-based cleft study from Norway (1996-2001). Extensive data on exposures during pregnancy were also collected from these families to enable studies of gene-environment interaction. Resultat fra denne studien skal presenteres på Cleft2013 konferansen i Orlando mai-2013.

2. Long-term medical and social consequences of being born with orofacial cleft. There are concerns about the ability of children born with orofacial clefts to cope with the demands of adulthood. Concerns are related to a wide spectrum of conditions like medical disabilities, learning difficulties, and behavioral and psychological problems. Advances in surgical care and subsequent professional follow-up treatment should result in better adult health and quality of life for these children. Follow-up studies of a range of outcomes may therefore be relevant for evaluation of the quality clinical care. The aim of the present study was to examine the relationship between having an orofacial cleft at birth and outcomes in adulthood in a national cohort by linking national clinical data to information from national registries on medical disabilities, education, income, family status, social security benefits and unemployment compensation. The study was approved by Regional Committees for Medical and Health research Ethics. Informed consent was required from the study subjects. In Norway, treatment of children born with orofacial clefts is centralized to two centers. Data from almost 3300 patients born between 1967 and 1992 were available for this study. The comparison group comprised all live born children registered in the National Birth Registry of Norway in the same time period, about two million births. This national cohort was linked with compulsory national registries in Norway and followed through 2010, until all study subjects were 18 years or older. Resultat fra denne studien skal presenteres på Cleft2013 konferansen i Orlando mai-2013.

3. Prenatal ultrasound detection of orofacial cleft in national data from the Norwegian registry of Cleft Lip and Palate. Prenatal detection of malformations is registered in the Medical Birth Registry of Norway since 1999. The Norwegian Registry of Cleft Lip and Palate was legalized by the authorities January 2011 and contains clinical data on all newborns referred for cleft treatment and information on prenatal diagnosis available from their mothers. In this project we want to link these two data sources to describe the prenatal ultrasound detection rate of orofacial clefts in a national dataset of live births, pregnancies terminated after 12 weeks of gestation, stillbirths and perinatal deaths in Norway 1999-2012. We want to study the accuracy of prenatal diagnosis related to cleft type and additional deformities. We want to do descriptive analyzes of mothers and infants related to maternal age, parity, BMI, birth weight and certain risk factors and complications in pregnancy. We also want to describe the common routines of ultrasound examination and amniocentesis in the three largest clinics in the country and to detect possible differences in health regions. REK behandlet søknad for denne studien 130113, tilbakemelding foreligger ennå ikke.

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Leppe/kjeve/gane spalte

(Registeret er en vesentlig datakilde.)

Forskerutdanning - postdoc 911327

Angiogenese og tumor-vaskulære interaksjoner ved endometriecancer

Prosjektansvarlig: **Ingunn Stefansson** (ingunn.stefansson@gades.uib.no), Helse Bergen HF

Hovedmålet for studien er å kartlegge molekylære mekanismer involvert i endometriecarcinogenesen, med hovedvekt på angiogen fenotype.

Studier av ulike former for angiogenesemarkører med særlig vekt på ulike former for vaskulær proliferasjon og glomeruloid mikrovaskulær proliferasjon i prospektiv endometrieserie (analyseserie).

Funn herfra er relatert til genaktiveringsprofil fremkommet i mRNA mikromatrisstudier av den prospektivt innsamlede serien av endometriekarsinomer. Microarray undersøkelser av mRNA ekspresjon i endometriekarsinomer vil relateres til en vaskulær fenotype, med særlig fokus på ulike former for vaskulær proliferasjon og tilstedeværelse av glomeruloid mikrovaskulær proliferasjon (GMP), samt ulike histopatologiske variable og prognose. Kartlegging av GMP og VPI er gjort i den prospektive serien, og en har påvist at særlig vaskulær proliferasjon er assosiert med redusert overlevelse. Et annet interessant funn vi har gjort er at økt vaskulær proliferasjon er assosiert med amplifikasjon av et bestemt område som er nær relatert til VEGFA ekspresjon.

Studier av tumorspredning via lymfekar eller blodkar: Vi har tidligere vist at karinvasjon ved endometriecancer er viktig for tumorspredning og er relatert til dårligere prognose. Imidlertid er det lite undersøkt om tumorceller spres hovedsakelig via lymfekar, blodkar eller begge. Vi har kartlagt materialet fra den retrospektive serien på 286 endometriekarsinomer. Vi har gjort immunhistokjemisk undersøkelse med en selektiv lymfekarmarkør, D2-40, og relaterer funn herfra til ulike prognostiske variable og prognose.

Vi har gjort tilsvarende undersøkelse i den prospektive serien (analyseserien), og finner signifikant dårligere overlevelse assosiert med svulster der det påvises tumorinvasjon i lymfekar- og blodkar.

Tumor-stroma-interaksjoner: Samspillet mellom tumor og stroma er relatert til svulsters evne til å spre seg, danne nye kar og invadere allerede eksisterende blodkar. Vi har sett på ulike EMT-markører Twist, P-cadherin og E-cadherin. Disse markørene har i valideringsserien vist seg som markører for en mer mesenchymal phenotype, assosiert med dårligere overlevelse, men ser ikke ut til å spille så stor rolle prognostisk i den prospektive serien.

Manusbearbeidelse er nå i slutfase og planlegges sendt ila. våren 2013.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Arnes Jarle B, Stefansson Ingunn M, Straume Oddbjørn, Baak Jan P, Lønning Per E, Foulkes William D, Akslen Lars A
Vascular proliferation is a prognostic factor in breast cancer.
Breast Cancer Res Treat 2012 Jun;133(2):501-10. Epub 2011 sep 27
PMID: 21947750

Krakstad C, Trovik J, Wik E, Engelsen I B, Werner H M J, Birkeland E, Raeder M B, Øyan A M, Stefansson I M, Kalland K H, Akslen L A, Salvesen H B
Loss of GPER identifies new targets for therapy among a subgroup of ERa-positive endometrial cancer patients with poor outcome.
Br J Cancer 2012 May;106(10):1682-8. Epub 2012 mar 13
PMID: 22415229

Mannelqvist Monica, Stefansson Ingunn M, Wik Elisabeth, Kusonmano Kanthida, Raeder Maria B, Øyan Anne M, Kalland Karl-Henning, Moses Marsha A, Salvesen Helga B, Akslen Lars A
Lipocalin 2 expression is associated with aggressive features of endometrial cancer.
BMC Cancer 2012;12():169. Epub 2012 mai 6
PMID: 22559235

Krüger K, Stefansson I M, Collett K, Arnes J B, Aas T, Akslen L A
Microvessel proliferation by co-expression of endothelial nestin and Ki-67 is associated with a basal-like phenotype and aggressive features in breast cancer.
Breast 2012 Jul. Epub 2012 jul 26
PMID: 22840462

Humorale og cellulære responser på inflammasjon

Prosjektansvarlig: Øyvind Sverre Svendsen (oyvind.sverre.svendsen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektets mål er å studere miltens rolle ved inflammasjon. Milten er et immunologisk viktig organ, men ikke livsnødvendig. Det finnes tilstander der det er indisert å fjerne milten, men disse pasientene vil være utsatt for visse typer infeksjoner. Studier av miltens rolle ved inflammasjon skal gi bedre forståelse av kroppens immunrespons.

Miltens rolle i den systemiske inflammasjonsprosessen er bare delvis kartlagt. Det er velkjent at milten ikke er et livsviktig organ, og at denne kan fjernes kirurgisk ved visse tilstander. Disse pasientene blir da særlig utsatt for visse typer infeksjoner og må behandles i henhold til dette. Milten fungerer som et blodfilter, og fjerner unormale celler fra sirkulasjonssystemet. Det foregår også en modifisering og aktivisering av lymfocytter ved immunaktivering. Den høye blodgjennomstrømningen og det store innholdet av immunologisk aktive celler tyder på at milten spiller en sentral rolle ved en generell inflammasjonsrespons. Likevel er det ukjent hvilken rolle milten har i denne settingen, både ved en ikke-infeksiøs generell inflammasjon (hjerne-lunge-maskin) og ved en klassisk bakteriell sepsis.

Generell inflammasjon gir endringer i omkringliggende miljø for de enkelte organ, men lokale forandringene er vanskelig å studere. Et av kardinaltegnene på inflammasjon er hevelse, som igjen er et resultat av økt væskefiltrasjon i mikrosirkulasjonen. Samtidig skjer en lokal produksjon og transport av inflammatoriske mediatorer, samt aktivisering av celler. Disse prosesser opptrer i et komplekst samspill og har som oppgave å gjøre kroppen i stand til å forsvare seg mot ytre trusler, men gir også uheldige bivirkninger som ødemutvikling, organsvikt og organsvikt.

Lymfe antas å representere interstitiell væske. Det er allerede publisert en studie fra sirkulasjonsgruppen ved Institutt for Biomedisin, der man har samlet miltlymfe fra rotte, og beskrevet endring i væskefiltrasjon, frigjøring av signalsubstanser og celler. Vi vil i dette prosjektet benytte oss av en grisemodell som gir utgangspunkt for større mengde lymfe, og dermed prøvemateriale. Gris har i lengre tid vært brukt som forsøksdyr på vivariet for å studere væskebalanse og mikrosirkulasjon ved bruk av hjerte-lunge-maskin. Vi kombinerer metodene fra disse to forskningsmiljøene, og ønsker å studere interstitiell væske fra grisemilt.

Prosjektets oppstart var 1. oktober 2012. I løpet av årets tre siste måneder, har prosjektansvarlig jobbet for å tilegne seg kompetanse i forsøk med gris på vivariet. Dette har vært gjort ved å delta aktivt i to forsøksserier som er i gang under ledelse av Professor Paul Husby, og som har som mål å studere ulike anestesigasser sin innvirkning på sirkulasjonssystemet. Videre har det vært gjort et pilotforsøk der hensikten var å skaffe seg oversikt over grisemiltens anatomi og forsøk på oppsamling av miltlymfe. Det er planlagt nye pilotforsøk i løpet av de første to månedene av 2013.

Regulation of emotion in children with ADHD - a longitudinal study

Prosjektansvarlig: **Lin Sørensen** (lin.sorensen@psybp.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Emosjonell regulering hos barn med ADHD- en longitudinell studie

I denne longitudinelle studien ønsker vi å undersøke evnen til å regulere følelser hos 30 barn med ADHD i aldersgruppen 8-11 år som får behandling ved Poliklinikker i Helse-Bergen. Barna med ADHD skal sammenlignes med 30 kontrollbarn som vi har rekruttert via skoler i samme opptaksområdet. Ved tidspunkt for etterundersøkelsen vil barna være 10-13 år.

Barna går gjennom en omfattende klinisk kartlegging som involverer et diagnostisk intervju, samt en dimensjonal kartlegging av ADHD symptomer, angstsymptomer og kartlegging av deres evne til å regulere sine følelser. I tillegg samler vi inn DNA for å gjennomføre genetiske analyser, som vil inkludere case-control assosiasjonsundersøkelser av etablerte kandidatgener relevante for serotoninmetabolisme. Barna blir testet med nevropsykologiske tester, som kartlegger generelt evnenivå samt evnen til konsentrasjon, inhibisjon og emosjonell regulering. Ved hjelp av MR avbildning, undersøker vi hjernemorfologi (volumopptak) og kartlegger hjerneaktivering (fMRI). Mens fMRI opptakene foregår løser barna en ren kognitiv oppgave (Flanker task) og en oppgave som i tillegg involverer regulering av følelser (se på angstfulle og lykkelige ansikter på skjermen mens de må respondere på stimuli som krever konsentrasjon). I tillegg undersøkes barna med EEG/ERP med de samme oppgavene som i MR-skanneren, for å kunne sammenholde informasjonen fra begge undersøkelsesmetodene. Etter to år vil vi gjenta undersøkelsen. Dette vil gi oss muligheten til å kartlegge utviklingen på forskjellige områder (klinisk, nevropsykologisk og ved hjelp av hjerneavbildning) med hensyn til regulering av følelser i denne pasientgruppen og videre vil resultatene sammenlignes med en kontrollgruppe.

Prosjektgruppen har avsluttet rekruttering og undersøkelse av pasienter i henhold til første undersøkelsespunkt. Totalt ble det undersøkt 40 barn med ADHD, 25 barn med TS og 34 kontrollbarn. Statistiske analyser av dataene som er samlet inn er startet og det vil bli skrevet artikler basert på disse dataene i 2013.

Post-doc prosjekt: Interaksjon mellom evne til emosjonell regulering og kognitiv funksjon. Bakgrunnen for dette delprosjektet er at barn med ADHD kan ha raseriutbrudd eller bli veldig lei seg, uten at omgivelsene forstår bakgrunnen for de emosjonelle svingningene. Den emosjonelle ustabiliteten er forbundet med symptomer på angst og depresjon. Det er mangel på kunnskap om hvordan tilleggsvansker som angst påvirker det kognitive funksjonsnivået hos barn med ADHD. Det er samlet inn data i forhold til kognitive og motivasjonelle kontrollfunksjoner og det vil undersøkes om hvordan en høy grad av symptomer på angst påvirker disse kontrollfunksjoner hos barn med ADHD sammenlignet med kontrollbarna. Bedre kunnskap om hvordan angst interagerer med kognitiv funksjon i forbindelse med ADHD kan føre til bedre egnede kliniske intervensjoner for å bedre funksjonsnivået hos disse barna. For eksempel er det en hypotese om at symptomer på angst kan øke motivasjonen hos barn med ADHD til å modulere sin atferd etter forventninger fra omgivelsene, og hvis dette stemmer kan for eksempel atferdsterapi med belønningsteknikker være en egnet behandling for disse barna. Dataanalyser er påbegynt i forhold til post-doc prosjektet og artikler vil bli skrevet i løpet av 2013.

2 forskningspublikasjoner i 2012

Lundervold, A., Stickert, M., Hysing, M., Sørensen, L., Gillberg, C., & Posserud, M.B.
Attention deficits in children with combined autism and adhd: a cpt study.
Journal of Attention Disorders, 2012. PMID: 22940852 {EPUB ahead of print}

Sørensen, L., Plessen, K.J., & Lundervold, A.
The impact of inattention and emotional problems on cognitive control in primary school children
Journal of Attention Disorders, 2012, 16, 589-599.

Forskerutdanning - postdoc 911614

Prevention of hospitalization and nursing home placement for persons with dementia

Prosjektansvarlig: **Ingelin Testad** (tesi@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM).

Prosjektet har som hovedmålsetning et godt liv i hjem og sykehjem for personer med demens, Forebygge sykehusinnleggelser og innleggelser fra hjem til sykehjem for personer med demens.

Fremskrivinger viser at antall eldre og antall personer med demens vil øke fremover. Forebygging av sykehusinnleggelse og innleggelse i sykehjem for hjemmeboende personer med demens, så vel som god behandling og omsorg er derfor et viktig satsingsområde i vårt samfunn. Dette prosjektet er en del av denne satsingen og innebærer en intervensjon som består av et 12-ukers undervisningsprogram. Programmet er utviklet for å støtte og undervise personen med demens i dennes nye livssituasjonen.

Hovedhypotesen for studien er at undervisningsprogrammet skal føre til færre sykehusinnleggelser, forhindre eller føre til utsatt innleggelse i sykehjem og ha en positiv påvirkning på livskvalitet, depresjon, selvfølelse, stress og helse atferd.

Undervisningsprogrammet skal testes ut i en kontrollert studie og deltakerne skal rekrutteres via offentlige helsetilbud og annonser i media. Det planlegges også å bruke seniorsykepleiere i utvikling og gjennomføring av intervensjon.

Prosjektet er et postdoktorprosjekt og forventes ferdig innen utgangen av 2017. Resultat vil bli publisert i internasjonale tidsskrift, så vel som populærvitenskapelige tidsskrift og gjennom undervisning og konferanser. Det er søkt og innvilget permisjon, i forbindelse med etablering av Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM) i Helse Vest, fra postdoktorstillingen knyttet til prosjektet i 50 % frem til 1. november 2012. Det planlegges oppstart av intervensjonen i 2014 og ferdig gjennomført i 2015.

Forskerutdanning - postdoc 911653

Identifikasjon av biomarkører for å finne årsaken til multipel sklerose

Prosjektansvarlig: **Øivind Grytten Torkildsen** (oivind.torkildsen@gmail.com), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for Multipel sklerose.

Prosjektets formål er å identifisere biomarkører for multipel sklerose (MS). MS er en immunmediert, inflammatorisk sykdom som rammer sentralnervesystemet. Det er den vanligste årsaken til uførhet hos unge voksne og årsaken til sykdommen er ukjent.

Prosjektets formål er å identifisere biomarkører for multipel sklerose (MS). MS er en immunmediert, inflammatorisk sykdom som rammer sentralnervesystemet. Det er den vanligste årsaken til uførhet hos unge voksne og årsaken til sykdommen er ukjent. Det finnes i dag ingen sikker diagnostisk markør for sykdommen. Vi har etablert et samarbeid med forskere ved Massachusetts Institute of Technology (MIT) og Harvard University, Boston, USA og identifisert mulige biomarkører for sykdommen ved hjelp av proteomikkteknologi. Disse markørene trenger imidlertid nærmere karakterisering. Forhåpentligvis kan noen av disse markørene brukes diagnostisk og si noe om prognose og behandlingsrespons.

Viktigste oppnådde resultater i 2012

1) Dokumenterte at omega-3 tilskudd ikke har noen effekt på sykdomsaktiviteten og progresjonen ved MS gjennom en dobbelblindet, placebokontrollert, multisenterstudie med 13 sentre i Norge. Studien ble presentert ved EFNS 2011 og ECTRIMS 2011 og mottok pris ved begge kongressene. Artikkelen basert på studien ble publisert i "Archives of Neurology" i 2012. Studien har hatt stor betydning for hvilke behandlingsråd som blir gitt til MS-pasienter.

2) Bidratt til å øke forståelsen for hvordan vitamin D virker immunmodulerende, og har sannsynliggjort at vitaminet både er viktig for risikoen for MS og for sykdomsutviklingen. Forskingen har bidratt til en øket forståelse av hvordan genetikk og miljøfaktorer sammen bidrar til risikoen for MS. Særlig har funnene våre av hvordan vitamin D nivået, sannsynligvis allerede i fosterlivet, påvirker risikoen for fremtidig sykdom blitt møtt med stor interesse. Dette har vi bidratt til gjennom 3 artikler publisert i år (1 artikkel i "Neurology", 1 artikkel i «Multiple Sclerosis» og 1 artikkel i «Annals of Neurology»)

11 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Gavasso S, Torkildsen O, Marøy T H, Ulvestad E, Myhr K-M, Vedeler C A
Fcγ receptors in Norwegian multiple sclerosis patients and healthy controls.
Acta Neurol Scand Suppl 2012.
PMID: 23278662

Wergeland S, Torkildsen O, Bø L, Myhr K-M
Polyunsaturated fatty acids in multiple sclerosis therapy.
Acta Neurol Scand Suppl 2012.
PMID: 23278660

Holmøy T, Torkildsen O, Myhr K-M, Løken-Amsrud K I
Vitamin D supplementation and monitoring in multiple sclerosis: who, when and wherefore.
Acta Neurol Scand Suppl 2012.
PMID: 23278659

Torkildsen O, Grytten N, Aarseth J, Myhr K-M, Kampman M T
Month of birth as a risk factor for multiple sclerosis: an update.
Acta Neurol Scand Suppl 2012.
PMID: 23278658

Myhr K M, Grytten N, Torkildsen O, Wergeland S, Bø L, Pugliatti M, Aarseth J H
A need for national registries and international collaborative research in multiple sclerosis.
Acta Neurol Scand Suppl 2012.
PMID: 23278648

Grytten Nina, Torkildsen Oivind, Aarseth Jan Harald, Benjaminsen Espen, Celius Elisabeth Gulowsen, Dahl Ole Petter, Holmøy Trygve, Løken-Amsrud Kristin, Midgard Rune, Myhr Kjell-Morten, Risberg Geir, Vatne Anita, Kampman Margitta T
Month of birth as a latitude-dependent risk factor for multiple sclerosis in Norway.
Mult Scler 2012 Dec. Epub 2012 des 20
PMID: 23257620

Løken-Amsrud Kristin I, Myhr Kjell-Morten, Bakke Søren J, Beiske Antonie G, Bjerve Kristian S, Bjørnara Bård T, Hovdal Harald, Lilleås Finn, Midgard Rune, Pedersen Tom, Benth Jurate Saltyte, Torkildsen Oivind, Wergeland Stig, Holmøy Trygve
Retinol levels are associated with magnetic resonance imaging outcomes in multiple sclerosis.
Mult Scler 2012 Aug. Epub 2012 aug 20
PMID: 22907941

Wergeland Stig, Torkildsen Oivind, Myhr Kjell-Morten, Mørk Sverre Jarl, Bø Lars
The cuprizone model: regional heterogeneity of pathology.
APMIS 2012 Aug;120(8):648-57. Epub 2012 feb 24
PMID: 22779688

Løken-Amsrud Kristin I, Holmøy Trygve, Bakke Søren J, Beiske Antonie Giaever, Bjerve Kristian S, Bjørnara Bård T, Hovdal Harald, Lilleås Finn, Midgard Rune, Pedersen Tom, Benth Jurate Saltyte, Sandvik Leiv, Torkildsen Oivind, Wergeland Stig, Myhr Kjell-Morten
Vitamin D and disease activity in multiple sclerosis before and during interferon- β treatment.
Neurology 2012 Jul;79(3):267-73. Epub 2012 jun 13
PMID: 22700809

Torkildsen Oivind, Wergeland Stig, Bakke Søren, Beiske Antonie G, Bjerve Kristian S, Hovdal Harald, Midgard Rune, Lilleås Finn, Pedersen Tom, Bjørnara Bård, Dalene Frøydis, Kleveland Grethe, Schepel Jan, Olsen Inge Christoffer, Myhr Kjell-Morten
?-3 fatty acid treatment in multiple sclerosis (OFAMS Study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
Arch Neurol 2012 Aug;69(8):1044-51.
PMID: 22507886

Torkildsen Oivind, Leiva Rafael Alexander, Gulati Shashi, Moen Gunnar, Svendsen Frode
[A man in his 60's with acute headache].
Tidsskr Nor Lægeforen 2012 Mar;132(6):671-3.
PMID: 22456151

10 forskningspublikasjoner i 2012

Torkildsen Ø
Month of birth among Norwegian MS patients.
Bergen International MS symposium 2012.

Torkildsen Ø
Fødselsmåned er en breddegradsavhengig risikofaktor for MS i Norge.
Foredrag. Nevrologene 2012

Torkildsen Ø
Ny studie: Sykere med lite D-vitamin.
MS-forbundet. 2012. <http://www.ms.no/forskning/d-vitamin-2/>

Torkildsen Ø
Sykere med lave D-vitaminnivå.
Dagens medisin. 2012. <http://www.dagensmedisin.no/nyheter/sykere-med-lave-d-vitaminniva/>

Torkildsen Ø
Ingen effekt av omega-3 tilskudd ved multipel sklerose.
Tidsskrift for den norske legeforening. 2012. <http://tidsskriftet.no/article/2275692>

Torkildsen Ø
Omega-3 har ingen effekt mot MS.
Fysioterapeuten. 2012. <http://www.fysioterapeuten.no/xp/pub/venstre/nyheter/594345>

Torkildsen Ø
Omega-3 tilskudd hjelper ikke MS-syke.
Forskning.no, 2012. <http://www.forskning.no/artikler/2012/april/319349>

Torkildsen Ø
Omega-3 tilskudd uten effekt ved MS.
Dagens medisin. 2012. <http://www.dagensmedisin.no/nyheter/omega-3-tilskudd-uten-effekt-ved-ms/>

Ban M, Caillier S, Mero IL, Myhr KM, Celius EG, Aarseth J, Torkildsen Ø, Harbo HF, Oksenberg J, Hauser SL, Sawcer S, Compston A.
Mutant alleles of the CYP27B1 gene are not associated with multiple sclerosis.
Annals of Neurology. Accepted manuscript online: 13 DEC 2012; DOI: 10.1002/ana.23833

Lossius A, Johansen J, Torkildsen Ø, Vartdal F, Holmøy T
Epstein-Barr Virus in Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis and Multiple Sclerosis—Association and Causation.
Viruses 2012, 4, 3701-3730

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Multipel Skleroseregister
(Registeret gir kun supplerende opplysninger.)

Identifisering av nye gener som fører til mitokondriesykdom

Prosjektansvarlig: **Janniche Torsvik** (janniche.torsvik@med.uib.no), Helse Bergen HF

Mitokondriane har ei sentral rolle i energiproduksjon og ei rekke andre cellulære prosessar, og genfeil som fører til nedsatt mitokondriefunksjon kan forårsake mange ulike sjukdommar. Målet med dette prosjektet er å identifisere nye genar som er involvert i mitokondriesjukdom og samtidig finne ut korleis disse genane fører til sjukdom.

Mitokondriane fins i nesten alle cellene i kroppen. Dei har som hovudoppgåve å omforme energien frå maten me et til energi som cellene kan bruke. Nedsett mitokondriefunksjon fører til ei rekke ulike sjukdommar, og vev som krev mykje energi, som hjernen og musklane, er særleg sårbare. I dette prosjektet jobbar me med enkelpasientar som har påvist mitokondriesjukdom men der årsaka er ukjend. Me brukar djupsekvensering for å identifisere gener som er involvert i denne typen sjukdom, og prøver å finne mekanismen bak sjukdomsutviklinga ved å undersøke celler frå pasienten som me dyrkar i laboratoriet. Målet er å forstå kvifor mitokondriesjukdom oppstår, og å lære meir om mitokondriane generelt.

I 2012 har eg hovudsakleg jobba med to ulike pasientar.

Den første pasienten er ein ung mann med muskelsvinn og store mage-og tarmproblem. Foreldra er friske. Undersøking av muskelen viste at plagene kunne skuldast mitokondriedysfunksjon. Djupsekvensering av arvestoffet til pasienten identifiserte homozygote mutasjonar i fire ulike genar, kva for eit av disse genane som er årsaka til sjukdommen er foreløpig ukjend. Analyse av muskelceller frå pasienten viste at proteinnivået var redusert med om lag 50 % samanlikna med friske muskelceller for eit av kandidatgena. Undersøking av mitokondriane i dei sjuke cellene viste også at det er endringar i nokre av proteinkompleksa som er involvert i energiomforminga. Me fann det same når me analyserte muskelvev tatt frå pasienten, noko som viser at primærkultur av muskelceller kan være ein god modell for denne sjukdommen. Me arbeider no med å klone den normale varianten av dette kandidatgenet slik at me kan tilbakeføre det i pasienten sine muskelceller, og sjå om mitokondriedysfunksjonen blir reversert når det normale proteinet blir uttrykt. Viss dette er tilfellet har me identifisert rett gen.

Mitokondriane er i stadig bevegelse inni cellene, dei smeltar saman med kvarandre og riv seg laus igjen. Balansen mellom disse to prosessane må være riktig for at mitokondriane skal fungere optimalt. Den andre pasienten eg har fokusert på i år er ei kvinne som har ein ekstra kopi av eit av genane som er involvert i samansmelting av mitokondrier, noko som kan føre til at mitokondriane sine bevegelsar i cellene kan bli ubalansert. Analyse av muskelceller i kultur viser at pasienten har eit forhøga nivå av genet samanlikna med kontrollar, noko som tyder på at også den ekstra genkopien blir uttrykt. Når me ser på muskelcellene i mikroskopet finn me ingen forskjell mellom sjuke og friske celler, men viss me stressar cellene, for eksempel ved å ikkje gje dei nok næringsstoff, ser me at mitokondriane i cellene frå pasienten klumpar seg saman. Dette ser me ikkje i muskelceller frå friske kontrollar. Den ekstra genkopien kan difor føre til at pasienten sine mitokondrier ikkje fungerer optimalt når cellene blir utsett for påkjenningar og såleis føre til sjukdom. Me jobbar no med å finne ut meir om denne prosessen.

Forskerutdanning - postdoc 911717

Individualized therapy based on molecular alterations in gynecologic cancer

Prosjektansvarlig: **Jone Trovik** (jone.trovik@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Individualisert behandling basert på molekylære endringer i endometriekreft

Vi vil undersøke ulike molekylære endringer i kreftvevet før behandling (utskrap fra livmorslimhinnen) og fra svulsten når livmoren fjernes ved operasjon (hysterektomi) og se på endringer av disse faktorene i kreftvevet i eventuelle tilbakefallssvulster. Vi vil så se om markørene kan forutsi effekt av den tilleggsbehandling som pasienten mottar.

Kreft i livmorslimhinnen (endometriet) er den vanligste underlivskreft hos norske kvinner, og den er økende. De fleste blir oppdaget på et tidlig stadium med god prognose men ved utbredt sykdom (spredning allerede på diagnosetidspunktet) eller ved senere tilbakefall, er overlevelsen dårlig. Tilgjengelig tilleggsbehandling med antihormonell terapi har gitt liten respons, mens cellegift oftest har gitt relativt kortvarig effekt med til dels store bivirkninger.

Vi ønsker å undersøke ulike molekylære endringer i kreftvevet både før behandling (i utskrap fra livmorslimhinnen) og fra svulsten når den fjernes ved operasjon (hysterektomi) og se på endringer av disse faktorene i kreftvevet i nye svulster hvis pasienten får tilbakefall. Vi vil så se om markørene kan predikere effekt av den tilleggsbehandling som pasienten har mottatt.

MoMaTEC er en stor internasjonal multisenterstudie hvor mer enn 1400 kvinner med endometriekreft er inkludert så langt. Vi har samlet vevsprøver fra utskrap og livmorsvulsten som er blitt undersøkt for en rekke molekylære faktorer både ved immunfarging (proteinpåvisning) og for gennuttrykk (DNA/RNA undersøkelser). Nå gjør vi videre tilsvarende undersøkelser i spredningssvulster/tilbakefall.

Vi har tidligere vist at høyt uttrykk av kreftproteinene Stathmin korrelerer med en overaktiv signalvei i kreftcellene (PI3Kinasesignalveien). Vi vil undersøke om Stathmin og andre markører kan forutsi effekt av medikamenter som hemmer denne signalveien (som mTOR hemmere og PI3Kinase hemmere) og om endringer av disse markørene ved gjentatte vevsprøver ved nye svulster hos pasientene kan gjenspeile endret effekt av behandlingen.

I tillegg til syv norske og to europeiske avdelinger som deltar i MoMaTEC studien, er det pågående samarbeid med MIT, Boston, USA og Prince of Wales Hospital, Hong Kong, Kina.

11 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Werner H M J, Trovik J, Marcickiewicz J, Tingulstad S, Staff A C, Amant F, Salvesen H B, eUtils.ItemsChoiceType2[]
Revision of FIGO surgical staging in 2009 for endometrial cancer validates to improve risk stratification.
Gynecol Oncol 2012 Apr;125(1):103-8. Epub 2011 nov 17
PMID: 22100838

Halle Mari Kylesø, Werner Henrica Maria Johanna, Krakstad Camilla, Birkeland Even, Wik Elisabeth, Trovik Jone, Salvesen Helga B
Stratification based on high tumour cell content in fresh frozen tissue promotes selection of aggressive endometrial carcinomas.
Histopathology 2012 Feb;60(3):516-9. Epub 2011 des 14
PMID: 22168220

Trovik Jone, Mauland Karen K, Werner Henrica M J, Wik Elisabeth, Helland Harald, Salvesen Helga B
Improved survival related to changes in endometrial cancer treatment, a 30-year population based perspective.
Gynecol Oncol 2012 May;125(2):381-7. Epub 2012 feb 1
PMID: 22307064

Krakstad C, Trovik J, Wik E, Engelsen I B, Werner H M J, Birkeland E, Raeder M B, Øyan A M, Stefansson I M, Kalland K H, Akslen L A, Salvesen H B
Loss of GPER identifies new targets for therapy among a subgroup of ERa-positive endometrial cancer patients with poor outcome.
Br J Cancer 2012 May;106(10):1682-8. Epub 2012 mar 13
PMID: 22415229

Haldorsen Ingfrid S, Husby Jenny A, Werner Henrica M J, Magnussen Inger J, Rørvik Jarle, Helland Harald, Trovik Jone, Salvesen Øyvind O, Espeland Ansgar, Salvesen Helga B
Standard 1.5-T MRI of endometrial carcinomas: modest agreement between radiologists.
Eur Radiol 2012 Jul;22(7):1601-11. Epub 2012 mar 28
PMID: 22453859

Haldorsen Ingfrid S, Berg Anna, Werner Henrica M J, Magnussen Inger J, Helland Harald, Salvesen Oyvind O, Trovik Jone, Salvesen Helga B
Magnetic resonance imaging performs better than endocervical curettage for preoperative prediction of cervical stromal invasion in endometrial carcinomas.
Gynecol Oncol 2012 Sep;126(3):413-8. Epub 2012 mai 15
PMID: 22609110

Salvesen Helga B, Haldorsen Ingfrid S, Trovik Jone
Markers for individualised therapy in endometrial carcinoma.
Lancet Oncol 2012 Aug;13(8):e353-61.
PMID: 22846840

Werner H M J, Trovik J, Marcickiewicz J, Tingulstad S, Staff A C, Engh M E, Oddenes K, Rokne J A, Tjugum J, Lode M S, Amant F, Salvesen H B
A discordant histological risk classification in preoperative and operative biopsy in endometrial cancer is reflected in metastatic risk and prognosis.
Eur J Cancer 2012 Oct. Epub 2012 okt 1
PMID: 23036850

Werner Henrica M J, Berg Anna, Wik Elisabeth, Birkeland Even, Krakstad Camilla, Kusonmano Kanthida, Petersen Kjell, Kalland Karl H, Oyan Anne M, Akslen Lars A, Trovik Jone, Salvesen Helga B
ARID1A loss is prevalent in endometrial hyperplasia with atypia and low-grade endometrioid carcinomas.
Mod Pathol 2012 Oct. Epub 2012 okt 19
PMID: 23080032

Birkeland E, Wik E, Mjøs S, Hoivik E A, Trovik J, Werner H M J, Kusonmano K, Petersen K, Raeder M B, Holst F, Oyan A M, Kalland K-H, Akslen L A, Simon R, Krakstad C, Salvesen H B
KRAS gene amplification and overexpression but not mutation associates with aggressive and metastatic endometrial cancer.
Br J Cancer 2012 Dec;107(12):1997-2004. Epub 2012 okt 25
PMID: 23099803

Krakstad Camilla, Birkeland Even, Seidel Danila, Kusonmano Kanthida, Petersen Kjell, Mjøs Siv, Hoivik Erling A, Wik Elisabeth, Halle Mari Kylesø, Oyan Anne M, Kalland Karl-Henning, Werner Henrica Maria Johanna, Trovik Jone, Salvesen Helga
High-Throughput Mutation Profiling of Primary and Metastatic Endometrial Cancers Identifies KRAS, FGFR2 and PIK3CA to Be Frequently Mutated.
PLoS One 2012;7(12):e52795. Epub 2012 des 27
PMID: 23300780

Studies of polymerase-gamma (POLG) disease: investigating mechanisms & designing treatments

Prosjektansvarlig: Charalampos Tzoulis (tzou@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Mitokondriene har sitt eget arvestoff, som er nødvendig for energiproduksjon i våre celler. Polymerase-gamma (POLG) vedlikeholder mitokondriearvestoffet og sine mutasjoner forårsaker alvorlig hjernesykdom. Våre funn belyser mekanismene bak POLG-assosiert sykdom og viser at sykdommen skyldes energisvikt i nervesystemet med predileksjon for enkelte områder som lillehjernen og substantia nigra.

Mitokondriene er cellenes energifabrikker. Forstyrrelser i mitokondriene kan ramme kroppens evne til å produsere energi og føre til sykdommer som kollektivt blir betegnet mitokondriesykdommer. Mitokondriesykdommer affiserer en betydelig andel av befolkningen og studier viser at minimumsprevalens er 1:5000. Jeg har jobbet med mitokondriesykdom siden 2005. Mitt arbeid har blant annet definert og beskrevet en av de hyppigste mitokondriesykdommer i Norge, som vi kalte Mitochondrial Spinocerebellar Ataxia and Epilepsy (MSCAE). MSCAE er forårsaket av arvelige mutasjoner i polymerase-gamma (POLG), proteinet som er ansvarlig for vedlikehold av mitokondrie DNA som er nødvendig for energiproduksjon i cellene. MSCAE debuterer i barndommen, eller tenårene og er kjennetegnet av tiltagende ustøhet pga lillehjernen og ryggmargssykdom (spinocerebellar ataksi), alvorlig epilepsi og slaglignende episoder med akutt forverring og ~50% dødelighet. Leversvikt kan også forekomme.

Mitt arbeid i 2012 har fokusert på å belyse patogenesen til MSCAE, dvs. hvorfor og hvordan sykdommen oppstår og utvikler seg. For å studere dette har jeg brukt pasientvev fra muskelbiopsi og obduksjon, inklusiv flere hjerneområder, lever, muskel og hjerte. Pasientvevet har blitt sammenlignet med tilsvarende material fra friske mennesker (kontroller). Funnene våre avslører at POLG mutasjoner fører til sekundær skade i mitokondrie arvestoffet (mitokondrie DNA, mtDNA). Mitokondrieskaden varierer i type og mengde mellom forskjellige organer og ser ut til å være mest uttalt i nervesystemet og leveren, som er organene som blir mest affisert av sykdommen. Videre viser vi at mtDNA skaden er gradvis progressiv og forårsaker økende svikt i cellenes respirasjonskjede (spesielt kompleks I), fulgt av energisvikt og celledød. Denne skaden er mest uttalt i hjerneregioner assosiert med balanse og koordinasjon (olivo- og rubro-cerebellært system) og i substantia nigra so er assosiert med parkinsonisme. Til tross for det har våre pasienter ikke parkinsonistiske trekk noe som tyder på at uidentifiserte kompensatoriske mekanismer er i spill. Resultatene er av stor betydning fordi de belyser mekanismen bak organaffeksjon ved mitokondriesykdom og dette bidrar til design av behandlingsstrategier og metoder i fremtiden. I tillegg viser vi at mitokondriedysfunksjon er tilknyttet degenerasjon i substantia nigra, årsaken til Parkinson sykdom. Fem (5) vitenskapelige publikasjoner ble publisert i 2012, tre til er submittert og under vurdering og to til er under arbeid.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Tzoulis Charalampos, Tran Gia Tuong, Gjerde Ivar Otto, Aasly Jan, Neckelmann Gesche, Rydland Jana, Varga Viktoria, Wadel-Andersen Pia, Bindoff Laurence A

Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement caused by a novel mutation in the DARS2 gene.

J Neurol 2012 Feb;259(2):292-6. Epub 2011 jul 27

PMID: 21792730

Tzoulis Charalampos, Gjerde Ivar Otto, Søfteland Eirik, Neckelmann Gesche, Strøm Eivind, Vintermyr Olav Karsten, Sviland Lisbeth, Biermann Martin

Erdheim-Chester disease presenting with an intramedullary spinal cord lesion.

J Neurol 2012 Oct;259(10):2240-2. Epub 2012 mai 26

PMID: 22638564

Balafkan Novin, Tzoulis Charalampos, Müller Bernd, Haugarvoll Kristoffer, Tysnes Ole-Bjørn, Larsen Jan Petter, Bindoff Laurence A

Number of CAG repeats in POLG1 and its association with Parkinson disease in the Norwegian population.

Mitochondrion 2012 Nov;12(6):640-3. Epub 2012 aug 29

PMID: 22963882

Tzoulis Charalampos, Bindoff Laurence A

Acute mitochondrial encephalopathy reflects neuronal energy failure irrespective of which genome the genetic defect affects.

Brain 2012 Dec;135(Pt 12):3627-34. Epub 2012 okt 12

PMID: 23065482

Forskerutdanning - postdoc 911380

Svangerskapsforhold og senere nyresykdom hos mor og barn

Prosjektansvarlig: **Bjørn Egil Vikse** (bjorn.vikse@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Risikomarkører for utvikling av kronisk nyresvikt

Vi har i 2012 fortsatt analysene av hvordan svangerskapsforgiftning er assosiert med utvikling av kronisk nyresvikt. Vi har i tillegg arbeidet med å etablere metode for mikrodiseksjon og proteomikkanalyser fra parafininnstøpt vev.

Dette prosjektet er postdoktorprosjektet til undertegnede (Bjørn Egil Vikse) og er et 50 % stipend med løpetid fra september 2008 til august 2014. Jeg er tilknyttet Nyreforskningsgruppen ved Institutt for Indremedisin/Medisinsk Avdeling. Året 2012 har vært et år med mange omskiftninger etter at vår forskningsgruppeleder Bjarne Iversen døde i 2011. Undertegnede har fungert som forskningsgruppeleder i 2012 og har derfor i store deler av tiden satt av til postdoktorprosjektet måttet arbeide med andre prosjekter enn prosjekter direkte knyttet til epidemiologi. I løpet av 2012 har to kandidater disputert fra gruppen og 3 til vil disputere i første halvdel av 2013 med innlevering hhv november 2012, januar 2013 og februar 2013. September 2012 flyttet jeg til Haugesund og postdoktorprosjektet har fulgt meg inn i Helse Fonna. Ved siden av min postdoktorstilling har jeg i 2012 vært professor II ved nyreforskningsgruppen og jeg har fra januar 2013 søkt om permisjon fra min postdoktorstilling for å overta ansvaret for koordinering av medisinstudentene i Haugesund i en midlertidig stilling i påvente av utlysning.

Som leder av Norsk Nyrebiopsiregister og Nyreforskningsgruppen er jeg involvert i en rekke ulike prosjekter i tillegg til mitt hovedfokus som er risiko for nyresykdom etter svangerskapsforgiftning. Prosjektene kan deles inn i fire hovedgrupper:

1. Undersøkelser av hvordan svangerskapsforgiftning er assosiert med risiko for nyresykdom. Vi har i 2012 presentert et arbeid på møtet til American Society of Nephrology som poster. Dette arbeidet viste at kun 1 % av kvinner som har hatt svangerskapsforgiftning hadde økt mengde eggehvite i urinen 10 år senere. Dette er vesentlig lavere enn hva tidligere studier har vist og motstrider tidligere funn om at svangerskapsforgiftning ofte gir signifikant nyreskade som varer i flere år etter svangerskapet. I samme studie har vi også vist at kvinner som har hatt svangerskapsforgiftning har få tegn på endotel-dysfunksjon sammenliknet med kvinner fra en kontrollgruppe som ikke hadde hatt svangerskapsforgiftning.
2. Diverse klinisk-epidemiologiske studier utgående fra Norsk Nyrebiopsiregister. Vi har i 2012 publisert et arbeid om IgA nefropati og et arbeid om komplikasjonsrisiko ved nyrebiopsi i Norge i perioden 1988-2010. I den første studien viste vi at en tidligere publisert japansk modell for prediksjon av risiko for å utvikle alvorlig nyresvikt også var veldig nyttig på våre norske pasienter. Ved bruk av denne modellen kunne vi predikere 10 års risiko for å utvikle alvorlig dialysekrevenne nyresvikt på en reliabel måte og ved bruk av standard tilgjengelige variable. I den andre studien viste vi at risikoen for alvorlige komplikasjoner ved nyrebiopsi er svært lav, de viktigste risikofaktorene var lav GFR og mindre nefrologisk senter.
3. Etablering av metode for mikrodiseksjon og proteomikkanalyser av vev fra parafininnstøpt vev. Jeg viser til egen rapport for det prosjektet.
4. Basalforskning som ser på mekanismer for fibroseutvikling. Viser til egen rapport for dette prosjektet.

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Bjørneklett Rune, Vikse Bjørn Egil, Bostad Leif, Leivestad Torbjørn, Iversen Bjarne M
Long-term risk of ESRD in IgAN; validation of Japanese prognostic model in a Norwegian cohort.
Nephrol Dial Transplant 2012 Apr;27(4):1485-91. Epub 2011 aug 5
PMID: 21821835

Tøndel Camilla, Vikse Bjørn Egil, Bostad Leif, Svarstad Einar
Safety and complications of percutaneous kidney biopsies in 715 children and 8573 adults in Norway 1988-2010.
Clin J Am Soc Nephrol 2012 Oct;7(10):1591-7. Epub 2012 jul 26
PMID: 22837269

Rui Per Olav, Svarstad Einar, Bostad Leif, Vikse Bjørn Egil
[A man in his fifties with fever, cough and anuria].
Tidsskr Nor Lægeforen 2012 Aug;132(14):1621-4.

PMID: 22875128

Vikse Bjørn Egil, Irgens Lorentz M, Karumanchi S Ananth, Thadhani Ravi, Reisæter Anna Varberg, Skjærven Rolv
Familial factors in the association between preeclampsia and later ESRD.
Clin J Am Soc Nephrol 2012 Nov;7(11):1819-26. Epub 2012 sep 6
PMID: 22956264

Skjærven Rolv, Wilcox Allen J, Klungsøyr Kari, Irgens Lorentz M, Vikse Bjørn Egil, Vatten Lars J, Lie Rolv Terje
Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study.
BMJ 2012;345():e7677. Epub 2012 nov 27
PMID: 23186909

1 forskningspublikasjon i 2012

Sandvik MK, Hallan S, Svarstad E, Vikse BE
Risk of microalbuminuria 10 years after preeclampsia
Abstract ASN 2012

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Nefrologiregister
(Registeret er en vesentlig datakilde.)

Nyrebiopsiregister
(Registeret er en vesentlig datakilde.)

The contribution of olfactory assessment in the examination of cognitive decline

Prosjektansvarlig: **Eike Wehling** (Eike.Wehling@psybp.uib.no), Haraldsplass Diakonale Sykehus

Undersøkelse av luktesans ved kognitiv reduksjon

Prosjektet undersøker eldre menneskes evne til å identifisere lukter og hvordan dette henger sammen med forandringer i deres kognitiv funksjonsnivå. Ved gjentatte målinger ønsker vi å vurdere om mål på denne evnen egner seg til å avdekke tidligere tegn på en demenstilstand.

De siste årene er det blitt foreslått ulike biologiske markører og metoder for å oppdage tidlige tegn på demens, men fortsatt mangler det gode kartleggingsverktøy som med stor sikkerhet kan skille mellom kognitive forandringer som normalt opptrer på grunn av at en blir eldre, kognitive vansker assosiert med psykiatriske lidelser, og tidlige kognitive symptomer på en nevrodegenerativ lidelse. Det er kjent at luktesansen forandrer seg med økende alder, med en reduksjon som ofte begynner allerede i 50 og 60 års alder. Videre er det kjent at både evnen til å oppdage (sensitivitet) og evnen til å benevne (identifisere) lukter er svekket hos pasienter med nevrodegenerative lidelser, som Alzheimers eller Parkinson sykdom.

De siste årene ble det publisert studier som viser at evnen til å identifisere lukter kan være svekket i lang tid før en person viser andre symptomer på en demenssykdom og lang tid før det stilles en klinisk diagnose. Samtidig ble det tydelig at det er betydelig overlapp mellom gruppene, dvs. normal aldrende eldre med en vanlig reduksjon i luktesansen og eldre som etter hvert utvikler kognitiv svikt. Det er fortsatt få longitudinelle studier. Mens noen av disse fant større forandringer/nedgang i evnen til å identifisere lukter enn ved andre kognitive mål, viste en ny longitudinell studie over 16 år at evnen til å identifisere lukter ikke hadde signifikant effekt på andre kognitive mål (Finkel et al. 2012). En mulig forklaring kunne da være aldersforskjell i studiene, men også design og analysemetodene. Samtidig tydeliggjør dette at det trengs flere studier over lengre tidsrom for å muliggjøre nærmere beskrive gruppene. Studien brukte mer komplekse metoder (latent growth curve model) og det prøves for øyeblikket å replisere resultatene med data fra vårt materiale. Dette anses til å kunne bidra med hensyn til at det vil kunne gi mer kunnskap om interindividuelle forandringer.

I vårt prosjekt brukes det data av en studie som startet i 2003/4 og som var opprinnelig designet som tverrsnittstudie som ble etter hvert videreført og i 2011 ble det samlet inn data for tredje gang. Av de opprinnelige 163 deltagere ble n = 132 nevropsykologisk utredet i 2008 og n = 107 i 2011/12. Av disse, n = 82 deltagere deltok i undersøkelsen av luktesansen ved alle 3 tidspunkt, mens n = 127 ble utredet minst to ganger. Det ble synelig at 52 % av deltagerne har normal olfaktorisk funksjon gjennom alle undersøkelser, mens 15 % klassifiseres som hyposmisk/anosmisk (redusert/tapt luktesans) ved alle tre undersøkelser. 21 % viser forandring fra normal til redusert luktesans og resterende 12 % viser noe fortsatt uforklarte svingninger.

Videre fokuseres det på å koble sammen lukt og MR data. For øyeblikket prøves det å replisere en studie som undersøkte sammenheng mellom hippocampus- og amygdalavolum som er sentrale strukturer for å bearbeide olfaktorisk informasjon. Studien vi ønsker å replisere inkluderer en gruppe i alderen 19-77 år (M 37) og viser tydelig nedgang i volum med økende alder. Vi håper å kunne bidra med data av en eldre gruppe friske mennesker (aldersgjennomsnitt 62 år, nøyte kartlagt kognitiv fungering) slik at resultatene ville kunne brukes som normative verdier i en gruppe eldre mennesker.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Sivertsen Børge, Hysing Mari, Wehling Eike, Pallesen Ståle, Nordhus Inger Hilde, Espeseth Thomas, Lundervold Astri J
Neuropsychological performance in older insomniacs.
Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn 2012 Apr. Epub 2012 apr 10
PMID: 22490041

2 forskningspublikasjoner i 2012

Wehling, Tyvoll, Hofstad, Lundervold, Gramstad, Skouen, Næss, Høyen Ranhoff, Sørensen
Attention deficits in stroke patients 12 months after discharge from hospital
World Congress on Brain Injury, Edinburgh

Sigurdardottir, S., Andelic, N., Wehling E., Roe, C., Ader, T., Schanke, A-K.
Olfactory dysfunction in relation to set-shifting performance after severe traumatic brain injury: a Norwegian population based-
INS Oslo

Functional characterization of iron-sulfur clusters in brain iron homeostasis and its impact on Parkinson's Disease

Prosjektansvarlig: **Xiang Ming Xu** (xiang.m.xu@uis.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM).

Using Arabidopsis as a novel platform, I expressed SNCA and its mutated forms in plant cell, in order to observe the performance of high concentration of this protein and mutated forms. Experiments did not only make PD plants but provide much exciting data, highlighting Arabidopsis as an invaluable tool for human disease research.

A. Parkinson's disease is the second most popular neurodegenerative disease after Alzheimer's disease affecting millions of people in Europe. The hallmark of Parkinson's disease is the aggregation of alpha-synuclein (in the form of Lewy bodies) in brain neurons especially dopaminergic neurons. I expressed alpha-synuclein (SNCA) and its three mutated forms: A30P, A53T, and E46K in Arabidopsis in high concentration to observe their performance in different micro-environments from neurons in order to provide novel insight into the function of this puzzling protein.

1. I obtained PD plants (Lewy bodies produced in the cell) from all the four different transgenic types of plants: plants with constitutive expression of wild type SNCA; plants with A30P mutated SNCA; plants with E46K mutated SNCA; and plants with A53T mutated SNCA.

2. Lewy bodies production is age-dependent. No aggregation was observed until the nearly half of the seeds have been set most probably due to the downfall of mitochondrial function.

3. To confirm this hypothesis, I applied hypoxia treatment to the young leaves with high expression of SNCA or its mutated forms but there is no aggregation at all. Certain time of this kind of treatment definitely caused the formation of Lewy bodies of SNCA indicating a very important effect of oxygen shortage on this type of pathology.

4. Lewy bodies were first shown in old leaves but later in young leaves they were also found, of which the possible reason was movement of aggregation from cell to cell, or from organ to organ.

5. The next generation of PD plants showed dramatic early onset of SNCA aggregation even at the very young seedlings, which explains, to some extent, the reason why familial human PD cases could be found at young age.

6. Lewy bodies, in the PD plants, are not solid, with many channels through them, which cannot be detected by immune-staining.

7. To observe the effect of high oxidative micro-environment on SNCA performance, I expressed SNCA targeted to the chloroplast in Arabidopsis. Sequencing result confirmed the accuracy of the plasmid used to transform Arabidopsis and transient expression revealed that SNCA was expressed and imported into the chloroplasts. However, in stably transformed plants, even if abundant snca RNA was detected, no SNCA accumulated in the chloroplasts at all, indicating an unknown degradation system working to remove SNCA from the chloroplasts. This result provided a potentially valuable degradation for removing surplus SNCA from human neurons.

8. SNCA targeted to the mitochondria by signal peptide also gave a surprise. Most of this protein was cleaved and western blot showed to strong bands. It is not clear whether this cleaved form of SNCA maintained the normal function. SNCA in the mitochondria also formed aggregation during the late stage of growth.

9. In most of the growth time, overexpression of SNCA or its mutated forms did not cause any special phenotypes. However, after flowering, a relatively high ratio of siliques did not set seeds indicating a lot of flowers are infertile. Microscope check revealed the failed development of most pollen. It is still under way to find out the causes behind this kind of failure.

B. Iron-sulfur cluster: Two kinds of iron-sulfur cluster biogenesis systems co-exist in Arabidopsis. I took advantage of yeast and plant systems to check the redundancy of these two systems. Results have been obtained, which are able to explain how to use one system to replace the other.

Hip fracture and cardiovascular disease: shared etiology? The Hordaland Health Study

Prosjektansvarlig: **Jannike Øyen** (jannike.oyen@kir.uib.no), Helse Bergen HF

Hoftebrudd og hjerte-karsykdom: Felles etiologi?

Hjerte-karsykdom og osteoporose er to av de hyppigst forekommende livsstilssykdommene i den vestlige verden. Hjerte-karsykdom er årsak til ca. en tredel av alle dødsfall i Norge. Omtrent 250 000 norske kvinner og 50 000 menn over 50 år har osteoporose, og årlig forekomst av hoftebrudd er ca. 9000.

Osteoporose er en tilstand med redusert beintetthet og økt risiko for brudd. Brudd medfører ikke bare redusert livskvalitet, men også økt risiko for død, særlig ved hoftebrudd. Mens en tidligere har fokusert på røyking, fysisk inaktivitet, undervekt og endring i kjønnshormoner som viktige mekanismer for osteoporose, har en de siste årene erkjent at også fedme gir økt risiko for osteoporose. Erkjennelsen av at ulike forhold ved levestil ofte disponerer både for hjerte-karsykdom og osteoporose, antyder at det kan være felles mekanismer for de to sykdommene. Det er imidlertid ikke påvist spesielle kostvaner eller metabolske faktorer utenom diabetes som disponerer for begge tilstandene.

Data fra HUSK 1997-99 (N=7000, født 1925-27/1950-51) er koblet med hoftebrudd og hjerte-karsykdom innhentet fra utskrivingsdiagnoser for alle sykehusinnleggelser t.o.m. 2010. Spørreskjemaer er brukt til å innhente informasjon om helse, livsstil og kosthold (169-FFQ). Beinmineralitet og kroppssammensetning er målt med DXA. Høyde, vekt samt blodtrykk er målt, og det er gjennomført analyse av en rekke blodparametre som blant annet cholin, betain, dimetylglycin, kolesteroler, triglycerider, blodsukker, kreatinin (nyrefunksjon), kotinin (mengden nikotin i blodet) og vitaminer.

Prosjektets første artikkel: "Smoking and body fat mass as predictors of low bone mineral density and hip fracture: the Hordaland Health Study". Røyking og lav fettmasse er kjente risikofaktorer for osteoporose, og det er påvist at hjerte-karsykdom hos tynne mennesker i stor grad kan forklares av røyking. Den kombinerte effekten av røykeeksponering og fettmasse på beinmineralitet og risikoen for senere hoftebrudd er imidlertid ikke kjent. Artikkelen er under review i tidsskriftet *Epidemiology*.

Prosjektets andre artikkel: "Plasma choline, smoking and risk of osteoporosis and hip fracture: the Hordaland Health Study". Cholin finnes i en rekke matvarer og dannes også i kroppen. Cholin er den umiddelbare forløper av betain. Høye nivåer av plasma cholin har vært knyttet til økt risiko for akutt hjerteinfarkt og dyrestudier antyder en effekt av cholin på beinmetabolismen, men assosiasjonen til osteoporose hos mennesker er ikke kjent. Artikkelen vil bli sendt inn til aktuelt tidsskrift i løpet av januar 2013.

Prosjektets tredje artikkel: "Plasma dimethylglycine, smoking and risk of osteoporosis and hip fracture: the Hordaland Health Study". Dimetylglycin er et biprodukt i metabolismen av cholin og er relatert til lipidmetabolismen. Høye nivåer av plasma dimetylglycin har vært knyttet til økt risiko for akutt hjerteinfarkt, men assosiasjonen til osteoporose er ikke kjent. Artikkelen vil bli sendt inn til aktuelt tidsskrift i løpet av mars 2013.

Forskningsprosjekt 911620

Randomized trial to evaluate the benefit of nephrectomy in patients with metastatic renal cell treated with antiangiogenics - The CARMENA Study

Prosjektansvarlig: **Christian Beisland** (christian.beisland@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

CARMENA-studien

En interimsanalyse medførte at Carmena studien ble midlertidig stengt i år. Den er nå gjenåpnet med modifisert protokoll.

Nyrecellekreft(RCC) utgjør ca 2 % av alle nye krefttilfeller i Norge (ca. 600/år). Den vanligste undergruppen er klarcellet RCC, som utgjør ca. 70 %. Ca. 25-30 % av alle pasienter med nydiagnostisert RCC har metastaser (MRCC) på diagnosetidspunktet. For disse pasientene finnes det fortsatt ingen kjent helbredende behandling. Vi regner med at ca. 100-150 pasienter med primær MRCC av klarcellet type vil diagnostiseres i Norge hvert år. For disse foreligger ingen kjent helbredende behandling.

Carmena studien er en internasjonal randomisert prospektiv studie hvor vi ser på nytteverdien av fjerne primærsvulsten hos pasienter med metastaserende nyrekreft. Den ene armen får standard medikamentell behandling med et legemiddel som heter Sunitinib (Sutent®). I denne armen planlegges det ingen operasjon for å fjerne nyresvulsten. I arm nummer to vil først nyresvulsten bli fjernet før man setter i gang med Sunitinib (Sutent®). Alle pasienter vil få Sunitinib (Sutent®) inntil denne behandlingen svikter eller ikke tolereres lenger. Alle pasienter vil bli fulgt opp også etter at behandling med Sunitinib (Sutent®) er avsluttet. Studien tar sikte på å finne ut om det finnes noen betydningsfulle forskjeller mellom de to gruppene når det gjelder hvordan sykdommen utvikler seg.

Studien startet opp ved Haukeland universitetssykehus i 2011, og vi har hatt en del oppstartsproblemer i forbindelse med inklusjon. Det har vært vanskeligere å inkludere pasienter enn hva vi hadde trodd på forhånd. Vi har hittil inkludert 3 pasienter.

Studien har ikke fått inkludert flere pasienter siste år. Studien ble midlertidig stengt etter en interimsanalyse. Resultatene gikk motsatt vei av hva man trodde, og med spesielle utslag - vi vet ikke akkurat hva som ble funnet - dette ble værende i styringsgruppen. Det ble brukt noe tid på å gå gjennom resultatene - og man gjenåpnet studien sent i Høst (2012) med godkjenning fra franske myndigheter - med noen mindre endringer i protokollen og med en mer differensiert stratifiseringsalgoritme. Ny aktuelle pasienter hos oss vil nå igjen få tilbud om inklusjon i studien.

De andre sykehusene, bl.a. OUS, begynte å inkludere i starten av 2012.

Lymphangiogenesis and its role in periapical disease development

Prosjektansvarlig: **Ellen Berggreen** (ellen.berggreen@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

Apikal periodontitt skyldes en infeksjon i tannens rotkanalsystem med spredning til rotspissområdet. Studien kartlegger hvilke betydning spesifikke vekstfaktorer for lymfe og blodkar har på nedbryting av periodontalt bein. Funn viser at lymfekar mangler i rotspissområdet og at spredning av infeksjon til lymfeknuter må skje via lymfekar lokalisert i avstand fra området

Apikal periodontitt er en av våre mest alminnelige beinsykdommer og ved Kjevekirurgisk Avdeling på Haukeland Universitetssykehus fjernes disse kroniske betennelsestilstandene under et kirurgisk inngrep i kjevebeinet. Spredning av bakterier fra infiserte rotkanaler kan gi opphav til alvorlige infeksjoner og er påvist i eksempelvis defekte hjerteklaffer og i hjerneabcesser. For å få mer informasjon om hvordan lymfesystemet fungerer ved apikal periodontitt, har vi undersøkt lymfatiske vekstfaktorer på protein og gennivå i betennelsesvevet (granulomer) fra pasienter med denne tilstanden. Vascular endothelial growth factors er en familie med vekstfaktorer som har reseptorer på både lymfekar og blodkar. Våre funn viser at det ikke finnes lymfekar i apikale granulomer, men at disse vekstfaktorene har reseptorer på blodkar, immunceller og bindevevsceller i det inflammerte apikale vevet. Våre funn viser også at tannpulpa (tannerven) ikke er forsynt med ekte lymfekar, men uttrykker spesielt mye av en vekstfaktorreseptor (VEGFR-3) som vanligvis bare finnes på lymfekar.

Videre viser vi at det normalt sett er høy aktivitet i nydanningsprosesser for blodkar i normal pulpa, som er en nisje for mesenkymale stamceller. Vi viser også at faktorer som er viktige for å bevare stamceller udifferensierte er høye i normal pulpa. Våre funn viser at væskedrenasje fra tenner og apikalområdet ikke skjer via lymfekar i disse områdene, men at spredning av infeksjon fra pulpa og periapikalområdet må skje via lymfekar som befinner seg enten i omkringliggende alveolært bein eller via lymfekar i tannkjøtt eller munnslimhinne.

Et annet interessant funn fra vårt laboratorium er at celler som bryter ned bein, såkalte osteoclaster, uttrykker reseptorer for vekstfaktorer for blod og lymfekar. Vi analyserer nå materiale fra forsøk på mus, hvor blokkering av disse reseptorene er utført samtidig som en har infisert rotkanalsystemet for å studere vekstfaktorenes rolle på den kroniske betennelsesprosessen. Computertomografi (CT) undersøkelser for å kartlegge omfanget av beinnedbryting i kjevene inngår i studien Regionale lymfeknuter undersøkes også for å se på om de responderer på infeksjonen med nydanning og vekst av lymfe og blodkar

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Mkonyi L E, Bakken V, Søvik J B, Mauland E K, Fristad I, Barczyk M M, Bletsa A, Berggreen E
Lymphangiogenesis is induced during development of periodontal disease.
J Dent Res 2012 Jan;91(1):71-7. Epub 2011 okt 6
PMID: 21979132

Mkonyi Lilian E, Bletsa Athanasia, Bolstad Anne I, Bakken Vidar, Wiig Helge, Berggreen Ellen
Gingival lymphatic drainage protects against Porphyromonas gingivalis-induced bone loss in mice.
Am J Pathol 2012 Sep;181(3):907-16.
PMID: 22901755

Bletsa Athanasia, Virtej Anca, Berggreen Ellen
Vascular endothelial growth factors and receptors are up-regulated during development of apical periodontitis.
J Endod 2012 May;38(5):628-35. Epub 2012 feb 1
PMID: 22515891

3 forskningspublikasjoner i 2012

Virtej A, Løes S, Bletsa A, Berggreen E
Vascular endothelial growth factors and receptors are up-regulated during development of apical periodontitis
Abstract Scand Endo, Aug 2012

Virtej A, Løes S, Berggreen E, Bletsa A
Localization and Signaling Patterns of Vascular Endothelial Growth Factors and Receptors in Human Periapical Lesions
In press, Journal of Endodontics

Virtej A, Løes S, Iden O, Bletsa A, Berggreen E
Vascular endothelial growth factors signalling in normal human dental pulp.
In press, Eur J Oral Sci

Clinical proteomics studies of multiple sclerosis

Prosjektansvarlig: **Frode S. Berven** (frode.berven@biomed.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for Multipel sklerose.

Leting etter sykdomsmarkører hos MS pasienter

Multipel sklerose (MS) er en sykdom som kan være vanskelig å diagnostisere tidlig i sykdomsforløpet, og det er også vanskelig å forutsi sykdomsutviklingen. Vi ønsket å studere proteinmønsteret i spinalvæske for å finne biomarkørkandidater av mulig klinisk relevans i forhold til disse problemstillingene.

Multipel sklerose (MS) er en kronisk inflammatorisk neurologisk sykdom som rammer sentralnervesystemet hos unge voksne. Sykdomsforløpet er meget varierende fra pasient til pasient, og på grunn av dette er det vanskelig å gi en tidlig diagnose for mange av pasientene, noe som igjen er ugunstig da effekten av behandling blir betydelig redusert etter hvert som sykdommen blir mer fremskredet. Mye er også ukjent når det gjelder hvorfor og hvordan MS oppstår og utvikler seg. Ny informasjon som kan være med på å oppklare dette vil naturlig nok være viktig både når det gjelder diagnostisering, valg av behandling og kanskje også for å bane vei for nye behandlings metoder.

I vårt prosjekt sammenligner vi et stort utvalg av proteinene som finnes i spinalvæske hos pasienter med og uten MS for å finne sykdomsspesifikke proteiner. Spinalvæske produseres i hjernen og er derfor i tett forbindelse med sentralnervesystemet der MS oppstår og utvikler seg. Av denne grunn er det ventet at proteiner som er involvert i sykdomsprosessen vil lekke ut fra området rundt sykdomsstedet til spinalvæsken.

I starten av prosjektet gjorde vi en del interessante oppdagelser av proteiner hvor mengden av disse i spinalvæske så ut til å endre seg i forhold til sykdom. Et av målene med prosjektet var å verifisere disse første funnene, samt å finne nye biomarkørkandidater. I vår nylig publiserte artikkel har vi beskrevet leting og verifisering av proteiner som har ulikt uttrykk mellom pasienter med MS og kontrollpasienter, samt mellom ulike kategorier av MS-pasienter (Discovery and initial verification of differentially abundant proteins between multiple sclerosis patients and controls using iTRAQ and SID-SRM). Ca 130 pasienter ble undersøkt, og det ble klart at spesielt fem proteiner var signifikant endret i tidlig MS i forhold til kontroller. For et av disse proteinene, contactin-1, så endret mengden av dette proteinet seg fra tidlig stadium av MS til senere stadium, og det var også en signifikant endring mellom tidlig MS og kontroller. Dette proteinet har derfor potensiell verdi både innen diagnostikk og for å følge sykdomsutviklingen. I en annen nylig publisert studie fant vi et titals proteiner som var endret mellom MS og kontroller, blant annet fant vi redusert mengde av vitamin D-binding protein i MS pasienter som er spesielt interessant siden lave nivåer av vitamin D har blitt assosiert med økt risiko for å utvikle MS. Vi forventer at resultatene fra vårt prosjekt vil bidra til økt forståelse av patogenesen til MS og at proteinene vi har funnet som signifikant endret hos MS pasienter danner et grunnlag for en større studie av disse proteinene for å avgjøre deres kliniske relevans i forhold til diagnose og prognose.

I tillegg til dette har prosjektet også bidratt meget sterkt til utviklingen av kvantitativ proteomikk ved Proteomikkenheten ved UiB (PROBE), noe som også var et mål for prosjektet. Vi har blant annet nylig publisert en artikkel hvor vi har utviklet ny metodikk innen målrettet kvantitativ proteomikk (dimethylmerking koblet til SRM), samt at vi har utviklet og etablert SRM-metoden (selected reaction monitoring) som sådan ved PROBE. På grunn av dette arbeidet kan nå også andre forskningsgrupper benytte seg av denne nye metodikken som er gjort tilgjengelig ved PROBE (www.probe.uib.no) for målrettet kvantifisering av proteiner uten bruk av antistoff. Målrettet proteomikk ble nylig kåret til "Method of the Year" av tidsskriftet Nature.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Aye Thin Thin, Low Teck Yew, Bjørlykke Yngvild, Barsnes Harald, Heck Albert J R, Berven Frode S

Use of stable isotope dimethyl labeling coupled to selected reaction monitoring to enhance throughput by multiplexing relative quantitation of targeted proteins.

Anal Chem 2012 Jun;84(11):4999-5006. Epub 2012 mai 15

PMID: 22548487

Kroksveen A C, Guldbrandsen A, Vedeler C, Myhr K M, Opsahl J A, Berven F S

Cerebrospinal fluid proteome comparison between multiple sclerosis patients and controls.

Acta Neurol Scand Suppl 2012.
PMID: 23278663

Kroksveen Ann C, Aasebø Elise, Vethe Heidrun, Van Pesch Vincent, Franciotta Diego, Teunissen Charlotte E, Ulvik Rune J, Vedeler Christian, Myhr Kjell-Morten, Barsnes Harald, Berven Frode S
Discovery and initial verification of differentially abundant proteins between multiple sclerosis patients and controls using iTRAQ and SID-SRM.
J Proteomics 2012 Oct. Epub 2012 okt 8
PMID: 23059536

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Ann Cathrine Kroksveen
Quantitative proteomics analysis of cerebrospinal fluid; Biomarker discovery and verification in multiple sclerosis
Disputert: April 2012
Hovedveileder: Frode S. Berven

Forskningsprosjekt 911494

Multimodal utredning av cancer thyreoideae

Prosjektansvarlig: **Martin Biermann** (martin.biermann@kir.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

PET for diagnose av skjoldbruskkjertelkreft

Positronemisjonstomografi (PET) for utredning ved tilbakefall av skjoldbruskkjertelkreft endrer behandling hos 39 % av pasientene. Dette viser en kvalitetssikringsstudie ved Haukeland Universitetssykehus (HUS).

Skjoldbruskkjertelkreft utgjør ca. 1 % av alle nyoppdagete krefttilfeller i Norge med ca. 200 pasienter per år. Behandlingen er kirurgisk. Hele skjoldbruskkjertelen blir fjernet, med etterfølgende radiojodbehandling blir 85 – 90 % av pasientene helbredet. Ca. 10 % får tilbakefall i løpet av de første 10 år etter diagnosen. Utredning av disse pasientene før ny behandling er en stor utfordring. Før etablering av PET-senteret ved HUS i april/mai 2009 ble pasienter med mistanke om tilbakefall av skjoldbruskkjertelcancer utredet med ultralyd (UL) av halsen inkl. ultralydveiledet prøvetaking, radiojodscintigrafi med I-131 og snittrøntgen (CT) av halsen. Siden mai 2009 ble PET-undersøkelse med radioaktivt merket druesukker (F-18-FDG) inkludert som obligatorisk del i utredningen. 52 pasienter ble undersøkt mellom mai 2009 og januar 2012. Bildediagnostikk inkl. PET viste tumorvev hos 32 pasienter (61 %): lokal tilbakefall i det sentrale halsområde hos 5, spredning til lymfeknuder hos 22 og spredning til lunge eller skjelett hos 8 pasienter. Sammenlignet med den opprinnelige ultralydundersøkelsen viste PET kreftvev i hittil ukjente områder hos 19 pasienter. Dette førte til endringer i behandlingsopplegget hos 20 pasienter (38 %): operasjon hos 14 pasienter, en mer omfattende operasjon enn opprinnelig planlagt hos 2 pasienter, stråleterapi hos 1 og lokal laserbehandling hos 1. Hos 1 pasient kunne PET avkrefte den opprinnelige kreftmistanken. Hos 2 pasienter var bildediagnostikk med PET falsk positiv (1 fokal betennelse med falsk positiv UL-veiledet finnålsbiopsi, 1 thymus). Hos 1 var scintigrafi (PET + I-131) falsk negativ, men kreft kunne påvises med UL-veiledet finnålsbiopsi. Alle diagnoser ble bekreftet med UL-veiledet finnålsbiopsi og/eller peroperative vevsprøver.

Konklusjon: PET med radioaktivt merket druesukker endrer behandlingsopplegg hos over 38 % av pasientene og bør være en rutinemessig del av utredning ved tilbakefall av skjoldbruskkjertelkreft.

1 forskningspublikasjon i 2012

Biermann M, Reitan BC, Johnsen B, Haugland H, Akslen LA, Varhaug JE, Brauckhoff M
False positive FDG-uptake in neck and mediastinum in recurrent differentiated thyroid cancer (DTC)
J Nucl Med 2012; 52 (Suppl. 1): 151P

Forskningsprosjekt 911729

Using pluripotent stem cells (iPSC) to model mitochondrial disease

Prosjektansvarlig: **Laurence Bindoff** (laurence.bindoff@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Mitokondrier produserer energi for cellen. Svikt i mitokondrienes energiproduksjon vil ha alvorlige konsekvenser og gir ofte sykdom som rammer hjernen og muskel

Mitokondriesykdommer regnes i dag som de alle hyppigste stoffskiftesykdommer: studier gjort i Sverige, England og Australia viser forekomst rundt 5/100.000 for barn og 12/100.000 for voksne. Disse må regnes som minstetall, siden studiene kun undersøkte kjente genforandringer. Studier vi har gjort her i Bergen viser enda høyere tall for en type mitokondriesykdom forårsaket av genfeil i POLG. Dette genet koder for enzymet som står for replikasjon (kopiering) av mitokondrienes eget arvestoff, mitokondrie-DNA. Sykdommen innebærer tiltakende ataksi (gangustøhet) og alvorlig epilepsi, ofte med dødelig utgang.

Vårt mål er å etablere modellsystemer for mitokondriesykdom til forskningsformål, som supplement til forskning på pasientene selv. Musemodeller er viktige, og vi har prosjekter i gang for å skape genetisk modifiserte mus med POLG-sykdom, men det er viktig å også kunne forske på humane celler. Derfor etablerte vi et prosjekt for å omprogrammere humane celler til stamceller (induced pluripotent stem cells; iPSC). Stamceller er celler som har evne til å utvikle seg i flere retninger og danne flere ulike spesialiserte celler og vev. Alle spesialiserte celler, om de er hudceller, nerveceller eller andre typer, har fortsatt alle de nødvendige genene for å danne hvilket som helst vev. Nervespesifikke gener vil «skrues av» i celler som har andre funksjoner (f.eks. hudcelle, muskelcelle osv), men er fortsatt der. Vi bruker en teknologi som innebærer at man tar vanlige hudceller (fibroblaster) og «skruer på» gener som gjør dem til stamceller. Deretter vil vi videreutvikle (differensiere) stamcellene til nerveceller, leverceller osv. Med dette får vi vevsspesifikke celler med kjente sykdomsgivende (POLG) mutasjoner.

I løpet av det første året dyrket vi opp hudfibroblaster fra 3 pasienter med tre forskjellige kombinasjoner av POLG mutasjoner, de som vi finner hyppigst blant våre pasienter. Cellene ble sendt til vår samarbeidspartner Gareth Sullivan (Institutt for medisinske basalfag, UiO) som allerede har etablert iPSC kloner fra alle. Planen videre vil være å differensiere disse først til leverceller, og senere til nevroner. Dette blir gjort i samarbeid med Gareth Sullivan og en av mine doktorgradsstipendiater Novin Balafkan, som fikk UiB stipend. Grunn til at vi først velger leverceller er at det kan oppstå alvorlige leversvikt med POLG sykdom, enten spontant eller etter behandling med epilepsimedikamentet natriumvalproat.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Neeve Vivienne C M, Samuels David C, Bindoff Laurence A, van den Bosch Bianca, Van Goethem Gert, Smeets Hubert, Lombès Anne, Jardel Claude, Hirano Michio, Dimauro Salvatore, De Vries Maaïke, Smeitink Jan, Smits Bart W, de Coo Ireneus F M, Saft Carsten, Klopstock Thomas, Keiling Bianca-Cortina, Czermin Birgit, Abicht Angela, Lochmüller Hanns, Hudson Gavin, Gorman Grainne G, Turnbull Doug M, Taylor Robert W, Holinski-Feder Elke, Chinnery Patrick F, Horvath Rita
What is influencing the phenotype of the common homozygous polymerase- γ mutation p.Ala467Thr?
Brain 2012 Dec;135(Pt 12):3614-26.
PMID: 23250882

Forskningsprosjekt 911683

Targeting metabolic pathways in malignant brain tumours

Prosjektansvarlig: **Rolf Bjerkvig** (rolf.bjerkvig@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Resultatene som fremkommer i dette prosjektet vil gi viktig informasjon om hvordan hjernekreft dannes og utvikler seg. Forskingen vil føre til en identifikasjon av nye terapeutiske mål som kan danne grunnlag for fremtidens behandling av hjernesvulst.

Prosjektet har som formål å utvikle nye behandlingsprinsipper for pasienter med malign hjernesvulst. Vår forskningsgruppe beskrev i 2011 hvordan maligne hjernesvulster kan utvikle resistens til anti-angiogen terapi (Keunen et al. PNAS, 2011). Mekanismene bak denne resistensutviklingen bestod i en metabolsk reprogrammering av svulstcellene fra en aerob til en anaerob metabolisme (glykolyse) hvor resultatet var angioneuavhengig vekst,- karakterisert ved en økt infiltrasjon av tumorceller i omliggende hjernevev. Basert på disse funn er vår hypotese at anti-angiogen terapi bør kombineres med terapi rettet mot glykolyse i kreftcellene. For å karakterisere metabolismen i maligne hjernesvulster nærmere har vi i samarbeid med Nevrokirurgisk Avd. Haukeland Sykehus utført ¹³C-metabolsk flux-analyse i 10 pasienter med malign hjernesvulst. Dette utføres ved at ¹³C-merket glukose blir injisert i pasientene 120 min før svulstene blir fjernet. Vi kan således, ved bruk av masse spektroskopi kartlegge i detalj alle metabolittene som blir dannet i svulstene. Disse forsøkene er godkjent av regional etisk komité (REK). Arbeidet som nå er utført danner grunnlag for utvikling av nye behandlingsmetoder for malign hjernesvulst. Vi har nå etablert samarbeid med utenlandske forskningsinstitusjoner og gruppen er i dag i ferd med å utføre kombinasjonsbehandling (hemming av angiogenese og glykolyse) i våre prekliniske modeller. Resultatene fra disse studiene vil danne grunnlag for ny klinisk utprøving.

10 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Torsvik Anja, Røslund Gro V, Bjerkvig Rolf

Comment to: "Spontaneous transformation of adult mesenchymal stem cells from cynomolgus macaques in vitro" by Z. Ren et al. Exp. Cell Res. 317 (2011) 2950-2957: spontaneous transformation of mesenchymal stem cells in culture: facts or fiction? Exp Cell Res 2012 Mar;318(5):441-3. Epub 2011 des 27
PMID: 22227410

Gole Boris, Huszthy Peter C, Popovic Mara, Jeruc Jera, Ardebili Youssef S, Bjerkvig Rolf, Lah Tamara T

The regulation of cysteine cathepsins and cystatins in human gliomas. Int J Cancer 2012 Oct;131(8):1779-89. Epub 2012 mar 9
PMID: 22287159

Najbauer Joseph, Huszthy Peter C, Barish Michael E, Garcia Elizabeth, Metz Marianne Z, Myers Sarah M, Gutova Margarita, Frank Richard T, Miletic Hrvoje, Kendall Stephen E, Glackin Carlotta A, Bjerkvig Rolf, Aboody Karen S

Cellular host responses to gliomas. PLoS One 2012;7(4):e35150. Epub 2012 apr 23
PMID: 22539956

Johannessen Tor-Christian Aase, Bjerkvig Rolf

Molecular mechanisms of temozolomide resistance in glioblastoma multiforme. Expert Rev Anticancer Ther 2012 May;12(5):635-42.
PMID: 22594898

Wagner Marek, Bjerkvig Rolf, Wiig Helge, Melero-Martin Juan M, Lin Ruei-Zeng, Klagsbrun Michael, Dudley Andrew C

Inflamed tumor-associated adipose tissue is a depot for macrophages that stimulate tumor growth and angiogenesis. Angiogenesis 2012 Sep;15(3):481-95. Epub 2012 mai 22
PMID: 22614697

Huszthy Peter C, Daphu Inderjit, Niclou Simone P, Stieber Daniel, Nigro Janice M, Sakariassen Per Ø, Miletic Hrvoje, Thorsen Frits, Bjerkvig Rolf

In vivo models of primary brain tumors: pitfalls and perspectives. Neuro Oncol 2012 Aug;14(8):979-93. Epub 2012 jun 7
PMID: 22679124

Viel Thomas, Talasila Krishna M, Monfared Parisa, Wang Jian, Jikeli Jan F, Waerzeggers Yannic, Neumaier Bernd, Backes Heiko, Brekka Narve, Thorsen Frits, Stieber Daniel, Niclou Simone P, Winkler Alexandra, Tavittian Bertrand, Hoehn Mathias, Bjerkvig Rolf, Miletic Hrvoje, Jacobs Andreas H

Analysis of the growth dynamics of angiogenesis-dependent and -independent experimental glioblastomas by multimodal small-animal PET and MRI. J Nucl Med 2012 Jul;53(7):1135-45. Epub 2012 jun 11

PMID: 22689925

Lång Emma, Grudic Amra, Pankiv Serhiy, Bruserud Oystein, Simonsen Anne, Bjerkvig Rolf, Bjørås Magnar, Bøe Stig Ove
The arsenic-based cure of acute promyelocytic leukemia promotes cytoplasmic sequestration of PML and PML/RARA through inhibition of PML body recycling.

Blood 2012 Jul;120(4):847-57. Epub 2012 jun 12

PMID: 22692509

Torsvik Anja, Røslund Gro V, Bjerkvig Rolf

Spontaneous transformation of stem cells in vitro and the issue of cross-contamination.

Int J Biol Sci 2012;8(7):1051-2; discussion 1053-4. Epub 2012 aug 15

PMID: 22949886

Johannessen Tor-Christian Aase, Prestegarden Lars, Grudic Amra, Hegi Monika E, Tysnes Berit Bølge, Bjerkvig Rolf

The DNA repair protein ALKBH2 mediates temozolomide resistance in human glioblastoma cells.

Neuro Oncol 2012 Dec. Epub 2012 des 20

PMID: 23258843

2 doktorgrader er avlagt i 2012

Amra Grudic Feta

Promyelocytic Leukemia Bodies – Function and Dynamics

Disputert: Desember 2012

Hovedveileder: Rolf Bjerkvig

Anja Torsvik

Mesenchymal stem cells in cancer research; Biosafety and characterization of in vitro models

Disputert: Desember 2012

Hovedveileder: Rolf bjerkvig

Forskningsprosjekt 911690

Translational Psychiatry - genetic variation and dysfunction of human Arc

Prosjektansvarlig: **Clive Bramham** (clive.bramham@biomed.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Molekylær forståelse av psykiatriske lidelser

Kan genetikk forklare forskjellen mellom en frisk og en syk hjerne? Prosjektet fokuserer på et nøkkelgen for hukommelse og høyere hjernefunksjoner.

Bakgrunnen for prosjektet er oppdagelsen av genet Arc, som et nøkkelgen for hjernens tilpasningsevne, for eksempel er Arc kritisk for endringer i nevronale forbindelser ved dannelse av langtidshukommelse. Arc genet er av spesiell interesse fordi den er uttrykket kun i hjernen og kun i pattedyr. Hvordan kan funksjonen til Arc styres og finreguleres, slik at hukommelser blir dannet og atferdsmønstre blir justert og etablert? Påvirkes dette av genetiske variasjoner i Arc? Kan genetiske variasjoner i Arc forklare hjernefunksjonsavvik og psykiatriske tilstander på molekylært nivå? Denne tverrfaglige forskningen kombinerer molekylær og fysiologiske studier på dyr og cellekultur, med human genetikk. Prosjektet fokuserer på normal variasjon i kognisjon samt avvik ved ADHD. Hypotesen er at genetisk variasjoner i Arc er en felles faktor for en rekke tilstander fra ADHD og autisme, til schizofreni og mentalretardasjon.

Prosjektet har tre mål: 1) å kartlegge hvordan Arc funksjon reguleres normalt, 2) å identifisere Arc gen variasjoner tilknyttet kognitive forstyrrelser, og 3) å demonstrere hvordan sykdomsrelaterte genetiske variasjoner forstyrrer funksjonen til Arc.

I løpet av det første året av prosjektet er det gjort viktige fremskritt på mål pkt 1 og 2. Det er påvist et protein som binder Arc, og dette kan være av betydning for regulering av Arc funksjon. Det er videre påvist flere genvariasjoner i Arc.

I løpet av år 2 har vi identifisert funksjonelle bindingssteder for microRNA i 3-UTR området på Arc mRNA (Wibrand et al., 2012), og vi har vist hvordan kolinerg aktivitet styrer Arc uttrykk (Soule et al., 2012). Vi har videre klonet et humant Arc SNP fra «1000 genomes project» for funksjons studier. I tillegg bruker vi SNP "imputation" analyse for å identifisere kognitive fenotyper tilknyttet alle kjente Arc genvariasjoner. Genetikk og kognitiv data samles fra Norwegian Cognitive NeuroGenetics sample og Betula studie i Sverige om Aldring og hukommelse.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Soulé Jonathan, Alme Maria, Myrum Craig, Schubert Manja, Kanhema Tambudzai, Bramham Clive R
Balancing Arc synthesis, mRNA decay, and proteasomal degradation: maximal protein expression triggered by rapid eye movement sleep-like bursts of muscarinic cholinergic receptor stimulation.
J Biol Chem 2012 Jun;287(26):22354-66. Epub 2012 mai 14
PMID: 22584581

Wibrand Karin, Pai Balagopal, Siripornmongkolchai Taweeporn, Bittins Margarethe, Berentsen Birgitte, Ofte May Lillian, Weigel Arwed, Skaftnesmo Kai Ove, Bramham Clive R
MicroRNA regulation of the synaptic plasticity-related gene Arc.
PLoS One 2012;7(7):e41688. Epub 2012 jul 26
PMID: 22844515

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Balagopal Pai
MicroRNA-mediated regulation of translation in synaptic plasticity
Disputert: Mars 2012
Hovedveileder: Clive Bramham

Identifisering av molekulære mekanismer ved arvelige øyesykdommer

Prosjektansvarlig: **Cecilie Bredrup** (cecilie.bredrup@gmail.com), Helse Bergen HF

Arvelige øyesykdommer er et betydelig helseproblem. I løpet av de siste 15 årene har det skjedd en enorm utvikling i vår forståelse av slike tilstander. Dette har gitt en mer presis diagnostikk og økt forståelse for de molekulære mekanismer bak sykdommene samt øyets naturlige utvikling. Identifisering av gener assosiert med arvelige øyesykdommer har også ført til studier på genterapi for flere tilstander.

Dette prosjektet utgår fra samarbeidet mellom Oftalmogenetisk forskningsgruppe ved Øyeavdelingen og Genjakt gruppen ved Senter for medisinsk genetikk og molekulærmedisin. Gruppen har identifisert genforandringer hos flere familier med ulike arvelige øyesykdommer. Videre har vi studert hvordan sykdom oppstår, også i modellorganismer, for noen av disse tilstandene. Det er etablert samarbeid med andre forskergrupper i inn- og utland. Vi har det siste året arbeidet med flere familier med arvelige øyesykdommer med særlig fokus på:

1. En familie hvor en medfødt forandring på synsnerven blir nedarvet på en autosomalt dominant måte over to generasjoner (far og hans barn) mens besteforeldregenerasjonen er uaffisert. Pasientene er ellers friske. Det ble gjort dypsekvensering av far og hans foreldre for å identifisere nyoppståtte genforandringer hos far. Vi kunne da vise at tilstanden skyldtes forandringer i et gen som er kjent å regulere vekst av nevroner og dannelse av synapser. Forandringer i dette genet er ikke tidligere funnet assosiert med human sykdom. Vi har gjort en grundig oftalmologisk og nevrologisk kartlegging av familien og begynt funksjonelle studier på følgene av genforandringen. Foreløpige data tyder på at genforandringen medfører at det produseres mindre protein hos pasientene enn hos friske.

2. Vi har over tid arbeidet med en familie som har en sjelden autosomal dominant sykdom som gir blindhet grunnet hornhinneuklarheter. Pasientene har også keloiddannelse i hud. Vi har identifisert en håndfull kandidatgener og arbeider nå med å begrense dette antallet ytterligere ved hjelp av fjerne, friske familiemedlemmer. Vi har i tillegg identifisert en familie i Peru med et lignende sykdomsbilde. Vi holder nå på å gjøre dypsekvensering på denne familien for å undersøke hvorvidt sykdommen hos denne familien kan ha den samme genetiske årsak som hos de norske pasientene. Videre har vi påbegynt morfologiske og funksjonelle studier, vi har blant annet funnet et forskjellig gennuttrykk i friske og affiserte fibroblastkulturer ved hjelp av mikromatriseanalyser. Vi har også studert hvorvidt affiserte cellekulturer har trekk som skiller dem fra friske, da særlig med tanke på cellenes tendens til deling, død og vandring. Dette vil være nyttig både for å kunne bevise at påviste genforandringer er sykdomsfremkallende, men også for å forklare hvordan sykdom oppstår.

Parallelt med genjaktprosjektene, har vi videreført arbeidet med medfødt stromal hornhinnedystrofi. Vi beskrev som de første at mutasjoner i genet som koder for decorin er assosiert med sykdommen. Vi har vist at genforandringen fører til et forkortet protein som akkumulerer i hornhinnen og gir uklarheter. Decorin er et proteoglykan som, blant annet, trolig er med å regulere tykkelsen på kollagenfibrillene i hornhinnen. Det er antatt at ulike proteoglykaner kan erstatte hverandres funksjon. Vi bruker medfødt, stromal hornhinnedystrofi som en modell for å studere slike mer generelle mekanismer av decorins rolle i hornhinnen. Pasienter med medfødt stromal hornhinnedystrofi er ellers friske og har ingen symptomer fra hud. Vi undersøker derfor hud hos pasienter med sykdommen for å studere hvorfor genforandringen ikke gir kliniske forandringer ellers i kroppen. Videre har samarbeidspartnere i Structural Biophysics Research Group (Cardiff) og CELLS ALBA (Barellona) gjort modellering av det forkortede protein og 3-D elektronmikroskopi av affiserte hornhinner for å studere kollagen og proteoglykaner. Dette arbeidet kan kaste lys over decorins rolle i å opprettholde regelmessig kollagenfibrillstruktur i hornhinnen.

Forskningsprosjekt 911230

Klinisk kreftforskning med translasjonsstudier av molekyllære markører for terapierespons

Prosjektansvarlig: **Olav Dahl** (olav.dahl@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Vi har vist at strukturelle proteiner som inngår i desmosomene ved analkreft også har funksjonell betydning og påvirker pasientenes prognose. Videre studier vil vise om dette er noe vi kan utnytte terapeutisk. Ved colorektal cancer har splicevarianter av cyclin D1a ulik funksjon. Cyclin D1a er en prediktiv faktor for nytte av adjuvant 5-fluorouracilbasert kjemoterapi ved colon cancer, spesielt i stadium III.

I tidligere arbeider har vi påvist en rolle for HPV relaterte celleforandringer og prognose. Dette skyldes endringer i cellenes proliferasjon styrt av retinoblastom proteinet (RB) og E2F.

I 2012 publiserte vi et arbeid som undersøkte de desmosomale proteinene desmocollin 1 og desmoglein 1 med immunohistokjemisk metodikk. Desmosomer binder naboceller sammen og er hittil oppfattet som strukturelle proteiner. Nyere eksperimentelle data tyder på at de også er involvert i signaloverføring som kan påvirke proliferasjon. I vårt arbeid påviste vi for første gang at desmocollin 1 og desmoglein 1 også har en funksjonell prognostisk betydning ved analkreft. (MP Myklebust et al Br J Cancer 106:756, 2012). Vår hovedhypotese er at disse proteinene virker via plakoglobin som er et γ -catenin eller indirekte via β -catenin, som stimulerer TCF/LEF, en sentral transkripsjonsfaktor i WNT signalveien. Dette prosjektet videreføres fra 2013 av postdoc Mette Pernille Myklebust.

I 2012 arbeidet vi med analyser av to spleisevarianter av cyclin D1 (cyclin D1a og cyclin D1b) i et materiale på 412 pasienter med colon og rectum cancer. Pasientene var inkludert i en nasjonal fase III studie hvor det ble vist at adjuvant 5-fluorouracilbasert kjemoterapi bedret overlevelsen for pasienter med spredning til lymfeknuter på operasjonstidspunktet (stadium III) (O Dahl Acta Oncol 2009). Vi fant at i tillegg til å være prognostisk faktor, var høyt uttrykk av cyclin D1a en positiv prediktiv faktor for nytte av adjuvant kjemoterapi ved colon cancer, spesielt i stadium III (MP Myklebust Br J Cancer 107:1684 2012).

Vi har i dette materialet gjennomført immunhistokjemisk farging og scoring av tumorsuppressor proteinet maspin. De endelige analyser er snart ferdige. Videre har vi i laboratoriet gjennomført farging og også scoret kjemokinet CXCL12 og reseptorene for dette cytokinet CXCR4 i vevsmikromatriser fra samme pasientgruppe. Arbeidet vil videreføres av en ny stipendiat knyttet til prosjektet fra 2013.

Dette prosjektet vil nå videreføres i det nye prosjektet 911728.

11 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Tveit Kjell Magne, Guren Tormod, Glimelius Bengt, Pfeiffer Per, Sorbye Halfdan, Pyrhonen Seppo, Sigurdsson Fridbjorn, Kure Elin, Ikeda Tone, Skovlund Eva, Fokstuen Tone, Hansen Flemming, Hofslie Eva, Birkemeyer Elke, Johnsson Anders, Starkhammar Hans, Yilmaz Mette Karen, Keldsen Nina, Erdal Anne Berit, Dajani Olav, Dahl Olav, Christoffersen Thoralf
Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study.
J Clin Oncol 2012 May;30(15):1755-62. Epub 2012 apr 2
PMID: 22473155

Myklebust M P, Li Z, Tran T H, Rui H, Knudsen E S, Elsaleh H, Fluge Ø, Vonen B, Myrvold H E, Leh S, Tveit K M, Pestell R G, Dahl O
Expression of cyclin D1a and D1b as predictive factors for treatment response in colorectal cancer.
Br J Cancer 2012 Nov;107(10):1684-91. Epub 2012 okt 25
PMID: 23099809

Westermann Anneke, Mella Olav, Van Der Zee Jacoba, Jones Ellen L, Van Der Steen-Banasik Elzbieta, Koper Peter, Uitterhoeve Apollonia L J, De Wit Ronald, van der Velden Jacobus, Burger Curt, Schem Baard-Christian, van der Wilt CL, Dahl Olav, Prosnitz Leonard R, van Tinteren Harm
Long-term survival data of triple modality treatment of stage IIB-III-IVA cervical cancer with the combination of radiotherapy, chemotherapy and hyperthermia - an update.
Int J Hyperthermia 2012;28(6):549-53. Epub 2012 jul 13
PMID: 22788973

Myklebust M P, Fluge Ø, Immervoll H, Skarstein A, Balteskard L, Bruland O, Dahl O
Expression of DSG1 and DSC1 are prognostic markers in anal carcinoma patients.

Br J Cancer 2012 Feb;106(4):756-62.
PMID: 22333708

Bentzen Anne Gry, Guren Marianne G, Wanderås Eva H, Frykholm Gunilla, Tveit Kjell M, Wilsgaard Tom, Dahl Olav, Balteskard Lise
Chemoradiotherapy of anal carcinoma: survival and recurrence in an unselected national cohort.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 Jun;83(2):e173-80. Epub 2012 mar 19
PMID: 22436791

Kristiansen W, Andreassen K E, Karlsson R, Aschim E L, Bremnes R M, Dahl O, Fosså S D, Klepp O, Langberg C W, Solberg A, Tretli S, Adami H-O, Wiklund F, Grotmol T, Haugen T B
Gene variations in sex hormone pathways and the risk of testicular germ cell tumour: a case-parent triad study in a Norwegian-Swedish population.
Hum Reprod 2012 May;27(5):1525-35. Epub 2012 mar 8
PMID: 22402210

Brydøy M, Fosså S D, Klepp O, Bremnes R M, Wist E A, Bjørø T, Wentzel-Larsen T, Dahl O, eUtils.ItemsChoiceType2[]
Sperm counts and endocrinological markers of spermatogenesis in long-term survivors of testicular cancer.
Br J Cancer 2012 Nov;107(11):1833-9.
PMID: 23169336

Dahl Olav, Brydøy Marianne
Testicular germ cell tumours - still many challenges.
Acta Oncol 2012 Feb;51(2):147-50.
PMID: 22263970

Haugnes Hege S, Laurell Anna, Stierner Ulrika, Bremnes Roy M, Dahl Olav, Cavallin-Ståhl Eva, Cohn-Cedermark Gabriella
High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in patients with metastatic non-seminomatous testicular cancer - a report from the Swedish Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA).
Acta Oncol 2012 Feb;51(2):168-76. Epub 2011 des 19
PMID: 22175254

Rades Dirk, Setter Cornelia, Dahl Olav, Schild Steven E, Noack Frank
The prognostic impact of tumor cell expression of estrogen receptor- α , progesterone receptor, and androgen receptor in patients irradiated for nonsmall cell lung cancer.
Cancer 2012 Jan;118(1):157-63. Epub 2011 jun 28
PMID: 21713768

Rades Dirk, Setter Cornelia, Dahl Olav, Schild Steven E, Noack Frank
Fibroblast growth factor 2--a predictor of outcome for patients irradiated for stage II-III non-small-cell lung cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 Jan;82(1):442-7. Epub 2010 okt 14
PMID: 20950963

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Mette Pernille Myklebust
Molecular markers of anal cancer and colorectal cancer. A study of microRNAs, desmosomal cadherins and cyclin D1 isoforms.
Disputert: Desember 2012
Hovedveileder: Olav Dahl

Betydning av naturlige genvarianter for bivirkninger og effekt av kjemoterapi ved testikkelkreft

Prosjektansvarlig: **Olav Dahl** (olav.dahl@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Genvarianter påvirker kjemoterapieffekt ved testikkelkreft

Ved analyse av polymorfismer i selekterte gener kan det påvises assosiasjon med risiko for utvikling av testikkelkreft. Vår målsetning er å studere om disse mekanismene også påvirker den kliniske presentasjonen (spredningsmønster og prognose). Vi analyserer i hovedprosjektet gener som er assosiert med bivirkninger fra standard kjemoterapi for å finne faktorer som har betydning for bivirkninger som vi ønsker å unngå.

I samarbeid med Høyskolen i Oslo, Universitetet i Oslo, Karolinska Institutet og universitetssykehusene i Norge er det gjennomført en analyse av polymorfismer (SNPs) i spesifikke gener for kjønnshormoner med antatt betydning for utvikling av testikkelkreft hos 2162 testikkelkreftpasienter fra Norge og Sverige. En polymorfisme i østrogen reseptor beta (Erβ) og en endring i CYP 19A1 som koder for en aromatase, var relatert til utvikling av testikkelkreft (W Kristiansen et al. Human Reprod 2012). Også tumorsuppressor-genet PTEN er assosiert med risiko for testikkelkreft (KE Andreassen et al. Innsendt manuskript 2012). Gjennom store internasjonale «Genomwide assosiasjons studier», GWAS, er det påvist at ulike gener som KITLG, SPRY4, ATF1P, DMRT1 og TERT er assosiert med utvikling av testikkelkreft. I et eget arbeid ble polymorfismer i disse genene også bekreftet i vårt materiale (R Karlsson et al. Innsendt manuskript 2012).

Vi har deltatt i en nasjonal studie hvor seineffekter etter primærbehandling for testikkelkreft resulterte i en rekke publikasjoner som omfattet hjerte og lungebivirkninger, nevrologiske seineffekter og hørselstap, samt påvirkning av fertilitet (NUCG III studien). Disse arbeidene er publisert i meget velrenommerte tidsskrifter som J Clin Oncol og J Natl Ca. Inst. Det foreligger nå en stor og vel kvalitetssikret database hvor disse ulike bivirkningene er registrert. I forbindelse med den kliniske etterundersøkelsen ble det lagret blod for seinere genetiske studier. Vi har isolert genomisk DNA fra disse blodprøvene. Det foreligger i alt 900 DNA prøver. Vi bestemte i prosjektet å få gjennomført sekvensering av de delene av DNA som koder for protein (exom sekvensering). Dette er en ny metode og vi måtte vente i vel et halvt år før vi fikk de endelige godkjenninger fra REK på grunn av mulighet for å avdekke arvelige tilstander som vi primært ikke var ute etter. Vi har i 2012 fått gjennomført exom sekvensering for 140 prøver (kostnad ca. 8000 kroner per prøve!). Totalt fikk vi en datamengde på 14 TB hvor det var en utfordring å sortere primærdata, men det er håndtert i samarbeid med informatikere. Vi har primært valgt ut kandidater med middels eller mye bivirkninger etter standard kjemoterapi. Det gjenstår å få sekvensert ytterligere ca. 20-30 prøver fra pasienter som har fått tilsvarende behandling som den analyserte gruppen, men uten bivirkninger, til en kontrollgruppe. Vi regner med å kunne avslutte dette prosjektet med publikasjoner i 2013. Denne delen av prosjektet gjennomføres av postdoc Marianne Brydøy i samarbeid med Senter for medisinsk genetikk og molekulærmedisin ved prof. Per Knappskog og prof. Stefan Johansson.

Fra NUCG III studien publiserte vi i 2012 et arbeid som viste relasjonen mellom spermietall og endokrine markører og fertilitet (M Brydøy et al. Br J Cancer 2012). Videre viste vi nytten av høydose kjemoterapi med stamcellestøtte hos testikkelkreftpasienter som sviktet på standard kjemoterapi (HS Haugnes et al. Acta Oncol 2012). I en lederartikkel med kommentarer til tre artikler som omhandlet testikkelkreft ble nye utfordringer innen feltet omtalt (O Dahl og M Brydøy Acta Oncol 2012).

11 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Brydøy M, Fosså S D, Klepp O, Bremnes R M, Wist E A, Bjørø T, Wentzel-Larsen T, Dahl O, eUtils.ItemsChoiceType2[]
Sperm counts and endocrinological markers of spermatogenesis in long-term survivors of testicular cancer.
Br J Cancer 2012 Nov;107(11):1833-9.
PMID: 23169336

Kristiansen W, Andreassen K E, Karlsson R, Aschim E L, Bremnes R M, Dahl O, Fosså S D, Klepp O, Langberg C W, Solberg A, Tretli S, Adami H-O, Wiklund F, Grotmol T, Haugen T B
Gene variations in sex hormone pathways and the risk of testicular germ cell tumour: a case-parent triad study in a Norwegian-Swedish population.
Hum Reprod 2012 May;27(5):1525-35. Epub 2012 mar 8

PMID: 22402210

Dahl Olav, Brydøy Marianne
 Testicular germ cell tumours - still many challenges.
 Acta Oncol 2012 Feb;51(2):147-50.
 PMID: 22263970

Haugnes Hege S, Laurell Anna, Stierner Ulrika, Bremnes Roy M, Dahl Olav, Cavallin-Ståhl Eva, Cohn-Cedermark Gabriella
 High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in patients with metastatic non-seminomatous testicular cancer - a report from the Swedish Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA).
 Acta Oncol 2012 Feb;51(2):168-76. Epub 2011 des 19
 PMID: 22175254

Rades Dirk, Setter Cornelia, Dahl Olav, Schild Steven E, Noack Frank
 The prognostic impact of tumor cell expression of estrogen receptor- α , progesterone receptor, and androgen receptor in patients irradiated for nonsmall cell lung cancer.
 Cancer 2012 Jan;118(1):157-63. Epub 2011 jun 28
 PMID: 21713768

Rades Dirk, Setter Cornelia, Dahl Olav, Schild Steven E, Noack Frank
 Fibroblast growth factor 2--a predictor of outcome for patients irradiated for stage II-III non-small-cell lung cancer.
 Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 Jan;82(1):442-7. Epub 2010 okt 14
 PMID: 20950963

Myklebust M P, Fluge Ø, Immervoll H, Skarstein A, Balteskard L, Bruland O, Dahl O
 Expression of DSG1 and DSC1 are prognostic markers in anal carcinoma patients.
 Br J Cancer 2012 Feb;106(4):756-62.
 PMID: 22333708

Bentzen Anne Gry, Guren Marianne G, Wanderås Eva H, Frykholm Gunilla, Tveit Kjell M, Wilsgaard Tom, Dahl Olav, Balteskard Lise
 Chemoradiotherapy of anal carcinoma: survival and recurrence in an unselected national cohort.
 Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 Jun;83(2):e173-80. Epub 2012 mar 19
 PMID: 22436791

Tveit Kjell Magne, Guren Tormod, Glimelius Bengt, Pfeiffer Per, Sorbye Halfdan, Pyrhonen Seppo, Sigurdsson Fridbjorn, Kure Elin, Ikdaahl Tone, Skovlund Eva, Fokstuen Tone, Hansen Flemming, Hofslie Eva, Birkemeyer Elke, Johnsson Anders, Starkhammar Hans, Yilmaz Mette Karen, Keldsen Nina, Erdal Anne Berit, Dajani Olav, Dahl Olav, Christoffersen Thoralf
 Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study.
 J Clin Oncol 2012 May;30(15):1755-62. Epub 2012 apr 2
 PMID: 22473155

Westermann Anneke, Mella Olav, Van Der Zee Jacoba, Jones Ellen L, Van Der Steen-Banasik Elzbieta, Koper Peter, Uitterhoeve Appolonia L J, De Wit Ronald, van der Velden Jacobus, Burger Curt, Schem Baard-Christian, van der Wilt CL, Dahl Olav, Prosnitz Leonard R, van Tinteren Harm
 Long-term survival data of triple modality treatment of stage IIB-III-IVA cervical cancer with the combination of radiotherapy, chemotherapy and hyperthermia - an update.
 Int J Hyperthermia 2012;28(6):549-53. Epub 2012 jul 13
 PMID: 22788973

Myklebust M P, Li Z, Tran T H, Rui H, Knudsen E S, Elsaleh H, Fluge Ø, Vonen B, Myrvold H E, Leh S, Tveit K M, Pestell R G, Dahl O
 Expression of cyclin D1a and D1b as predictive factors for treatment response in colorectal cancer.
 Br J Cancer 2012 Nov;107(10):1684-91. Epub 2012 okt 25
 PMID: 23099809

Forskningsprosjekt 911728

Gastrointestinal kreft, kliniske og molekylarbiologiske studier

Prosjektansvarlig: **Olav Dahl** (olav.dahl@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Magetarmkreft, kliniske og molekylarbiologiske studier

I prosjektet analyseres endringer i DNA for proteiner som deltar i WNT signalveien. Hypotesen er at denne signalveien ikke bare har betydning for utvikling av tykktarms- og endetarmskreft, men at de molekylære endringer har betydning for klinisk forløp for kreftsykdommen som kan være mål for nye behandlingsprinsipper.

Prosjektet gjennomføres som en systematisk analyse av endringer i DNA, mRNA og microRNA som fører til ulik mengde av ulike proteiner eller endringer i proteiner som inngår i WNT signalveien ved kreft utgått fra tykk- eller endetarm. Det er vel kjent at mutasjoner i nøkkelpoteiner (for eksempel regulerer APC -GSK3 β -Axin β -catenin som igjen regulerer transkripsjonsfaktoren TCF/LEV) har betydning for utvikling av forstadier (polypper) og adenokarsinom i tykktarm. Vår hypotese er at disse endringene også påvirker svulstenes vekstmønster og spredningsmønster samt har betydning for respons eller resistens ved behandling med cytostatica.

Det kliniske materialet består av 300 pasienter som er operert for colon cancer ved Diakonissehjemmets sykehus ved prof. Carl Søndena, hvor vi har tilgang til formalinfiksert vev, blodprøver og ferskfrosede vevsprøver fra over 200 pasienter. De kliniske data er samlet inn og det er laget en forskningsdatabase. Vi er nå godt i gang med å isolere DNA, RNA (mRNA og microRNA) fra de ferskfrosede vevsprøvene.

For verifisering av funn i materialet nevnt ovenfor skal vi benytte et klinisk materiale som består av vevsmateriale som er samlet inn fra en nasjonal serie med colon og rectum cancer pasienter som inngikk i en randomisert fase III studie hvor vi påviste nytten av adjuvant 5-fluorouracilbasert kjemoterapi hos pasienter med colon cancer med spredning til lymfeknuter på operasjonstidspunktet (O Dahl et al. Acta Oncol 2009). Det benyttes vevsmicromatriser (TMA) og immunohistokjemi.

I løpet av de siste årene er det publisert eksperimentelle arbeider som viser at ulike molekyler kan påvirke ulike deler i WNT signalveien. I prosjektet ønsker vi å kartlegge hvilke komponenter som i en kreftsvulst fremstår som mest aktuelle kandidater for videre terapiforsøk på forskningsdyr og eventuelt senere klinisk bruk.

Fra 2013 har vi to nye stipendiater knyttet til prosjektet.

11 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Tveit Kjell Magne, Guren Tormod, Glimelius Bengt, Pfeiffer Per, Sorbye Halvdan, Pyrhonen Seppo, Sigurdsson Fridbjorn, Kure Elin, Ikeda Tone, Skovlund Eva, Fokstuen Tone, Hansen Flemming, Hofslie Eva, Birkemeyer Elke, Johnsson Anders, Starkhammar Hans, Yilmaz Mette Karen, Keldsen Nina, Erdal Anne Berit, Dajani Olav, Dahl Olav, Christoffersen Thoralf
Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study.
J Clin Oncol 2012 May;30(15):1755-62. Epub 2012 apr 2
PMID: 22473155

Myklebust M P, Li Z, Tran T H, Rui H, Knudsen E S, Elsaleh H, Fluge Ø, Vonen B, Myrvold H E, Leh S, Tveit K M, Pestell R G, Dahl O
Expression of cyclin D1a and D1b as predictive factors for treatment response in colorectal cancer.
Br J Cancer 2012 Nov;107(10):1684-91. Epub 2012 okt 25
PMID: 23099809

Myklebust M P, Fluge Ø, Immervoll H, Skarstein A, Balteskard L, Bruland O, Dahl O
Expression of DSG1 and DSC1 are prognostic markers in anal carcinoma patients.
Br J Cancer 2012 Feb;106(4):756-62.
PMID: 22333708

Bentzen Anne Gry, Guren Marianne G, Wanderås Eva H, Frykholm Gunilla, Tveit Kjell M, Wilsgaard Tom, Dahl Olav, Balteskard Lise
Chemoradiotherapy of anal carcinoma: survival and recurrence in an unselected national cohort.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 Jun;83(2):e173-80. Epub 2012 mar 19
PMID: 22436791

Brydøy M, Fosså S D, Klepp O, Bremnes R M, Wist E A, Bjørø T, Wentzel-Larsen T, Dahl O, eUtils.ItemsChoiceType2[]
Sperm counts and endocrinological markers of spermatogenesis in long-term survivors of testicular cancer.
Br J Cancer 2012 Nov;107(11):1833-9.
PMID: 23169336

Dahl Olav, Brydøy Marianne
Testicular germ cell tumours - still many challenges.
Acta Oncol 2012 Feb;51(2):147-50.
PMID: 22263970

Haugnes Hege S, Laurell Anna, Stierner Ulrika, Bremnes Roy M, Dahl Olav, Cavallin-Ståhl Eva, Cohn-Cedermark Gabriella
High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in patients with metastatic non-seminomatous testicular cancer - a report from the Swedish Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA).
Acta Oncol 2012 Feb;51(2):168-76. Epub 2011 des 19
PMID: 22175254

Kristiansen W, Andreassen K E, Karlsson R, Aschim E L, Bremnes R M, Dahl O, Fosså S D, Klepp O, Langberg C W, Solberg A, Tretli S, Adami H-O, Wiklund F, Grotmol T, Haugen T B
Gene variations in sex hormone pathways and the risk of testicular germ cell tumour: a case-parent triad study in a Norwegian-Swedish population.
Hum Reprod 2012 May;27(5):1525-35. Epub 2012 mar 8
PMID: 22402210

Westermann Anneke, Mella Olav, Van Der Zee Jacoba, Jones Ellen L, Van Der Steen-Banasik Elzbieta, Koper Peter, Uitterhoeve Appolonia L J, De Wit Ronald, van der Velden Jacobus, Burger Curt, Schem Baard-Christian, van der Wilt CL, Dahl Olav, Prosnitz Leonard R, van Tinteren Harm
Long-term survival data of triple modality treatment of stage IIB-III-IVA cervical cancer with the combination of radiotherapy, chemotherapy and hyperthermia - an update.
Int J Hyperthermia 2012;28(6):549-53. Epub 2012 jul 13
PMID: 22788973

Rades Dirk, Setter Cornelia, Dahl Olav, Schild Steven E, Noack Frank
The prognostic impact of tumor cell expression of estrogen receptor- α , progesterone receptor, and androgen receptor in patients irradiated for nonsmall cell lung cancer.
Cancer 2012 Jan;118(1):157-63. Epub 2011 jun 28
PMID: 21713768

Rades Dirk, Setter Cornelia, Dahl Olav, Schild Steven E, Noack Frank
Fibroblast growth factor 2--a predictor of outcome for patients irradiated for stage II-III non-small-cell lung cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 Jan;82(1):442-7. Epub 2010 okt 14
PMID: 20950963

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Mette Pernille MYklebust
Molecular markers of anal cancer and colorectal cancer. A study of microRNAs, desmosomal cadherins and cyclin D1 isoforms.
Disputert: Desember 2012
Hovedveileder: Olav Dahl

Forskningsprosjekt 911302

BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration -2 (BOOST-2)

Prosjektansvarlig: **Kenneth Dickstein** (kenneth.dickstein@med.uib.no), Helse Stavanger HF

Stamceller ved akutt hjerteinfarkt (BOOST-2).

Evaluering av autolog transfusjon av beinmarg til en infarktrelatert koronararterie for å forbedre myokard funksjon etter akutt infarkt med vellykket revaskularisering. En internasjonal studie initiert og ledet av Universitetet i Hannover.

Tidligere studier av autologe stamceller tilført den infarktrelaterte koronararterien 5-10 dager etter vellykket akutt revaskularisering har demonstrert en viss effekt på utviklingen av postinfarkt hjertesvikt. Disse studiene var ikke designet til å forklare virkningsmekanismene som måtte være involvert. BOOST-2 skal teste ut dobbeltblindet randomisert behandling med autologe stamceller i 4 aktive armer; høy og lav dose, med bestrålte eller ubestrålte stamceller i hver av disse doseringene. Det inngår også en placebo-arm der deltakerne får tilført et produkt fra veneblod. Totalt 210 deltakere med første gangs akutt infarkt og en enkelt okkludert koronararterie skal inkluderes internasjonalt, hvorav ca 15-20 i Norge. Studien skal forsøke å kartlegge om effekten av behandlingen skyldes parakrin aktivitet i stamcellene, eller hvorvidt stamcellene faktisk også slår seg ned i hjertemuskelen og på den måten bidrar til nydanning av vev.

Studien skulle startet rekrutteringen av deltakere i Norge i 2006, men oppstarten måtte utsettes som følge av at EU-direktivet om celle- og vevsbehandling ble implementert på meget kort varsel i april 2006. Etter tidkrevende korrespondanse med godkjenningsinstansene endte man opp med å utvikle prosedyrene for produksjon av stamcellene i samarbeid med ExVivo-laboratoriet ved Rikshospitalet, mens pasientene rekrutteres og behandles ved Stavanger Universitetssjukehus. Studien rekrutterer hjertepasienter i akutfasen med utbredt infarkt. Beinmarg hentes ut fra deltakerens hoftekam 5-7 dager postinfarkt, fraktes fra Stavanger til Oslo for prosessering, og deretter tilbake til Stavanger for bruk i studiebehandlingen innen 24 timer. Deltakerne følges opp i 18 måneder med blodprøver, ultralyd og kardial MR-undersøkelse umiddelbart før behandlingen og ved 6 og 18 måneder etter behandlingen.

Studien mottok omsider den siste formelle godkjenningen fra Helsedirektoratet datert 26. okt. 2007. Første pasient ble rekruttert 22. november og behandlet 28. november 2007. Sommeren 2008 måtte studien gjøre et 3-måneders opphold i rekrutteringen på grunn av at Helsedirektoratet krevde ny godkjenning av alle laboratorieenheter som arbeider med cellebehandling. Dette forsinket rekrutteringen nok en gang. Imidlertid har prosjektet deretter gått veldig bra fremover på tross av meget krevende logistikk og organisering i samarbeidet mellom Stavanger Universitetssjukehus og Rikshospitalet. Pr 31. desember 2012 har 27 kandidater gjennomgått innledende undersøkelser for studien, og 17 deltakere er vellykket inkludert og behandlet. Internasjonalt er 180 av 210 planlagte deltakere inkludert pr 31.12.2012.

Helse Vest har bevilget en meget verdifull støtte på totalt kr 900.000,- over årene 2006 – 2009 samt en ekstraordinær bevilging på kr 250.000,- for 2010. Dessuten har den internasjonale koordinatoren Universitetet i Hannover bevilget et tilskudd på kr 45.000,- per fullført deltaker fra og med 2010, noe som tilsvarer ca 50 % av de faktiske kostnadene per pasient. Dermed har Stavanger Universitetssjukehus vært i stand til å fullføre sin del av studien etter opprinnelig målsetning og siste deltaker ble inkludert i oktober 2011. Studien avslutter dermed oppfølgingen og datainnsamlingen i Norge i april 2013.

Den internasjonale studiegruppen har ikke publisert artikler relatert til dette arbeidet i 2012. Analysene av den pågående studien BOOST-2 vil bli utført etter fullført datainnsamling.

Forskningsprosjekt 911732

Identifying molecular targets that halt neuronal degeneration in Parkinson's disease using a new *C. elegans* model

Prosjektansvarlig: **Maria Doitsidou** (doitsidou.maria@uis.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

In this study we employ a novel *C. elegans* model for Parkinson's disease that shows progressive degeneration of the dopaminergic neurons due to a mutation on a channel called *trp-4*. In 2012, we acquired insights into the mechanisms of neuronal death, and isolated mutants resistant to neuronal damage.

Our goal is to understand the mechanisms underlying the progressive loss of dopaminergic neurons in Parkinson's disease (PD). Furthermore, we aim at identifying factors that halt the progression of neuronal cell death. We are using a novel *C. elegans* animal model of PD, in combination with high throughput genetic approaches. *C. elegans* is a small nematode, very suitable for studying neurodegenerative diseases due to its genetic tractability, the simplicity of its nervous system and its transparency that allows observing the dopamine neurons in living animals. In our model of PD, we observe progressive degeneration of dopaminergic neurons, due to a mutation in a Transient Receptor Potential (TRP) channel, called *trp-4*.

In our first objective we engaged in the characterization of molecular pathways that bring about neuronal degeneration in *trp-4* mutants. To this end, we have focused on investigating candidate cell death pathways as well as the involvement of calcium in *trp-4(d)* mediated degeneration. Our investigations have demonstrated that apoptotic mechanisms are not involved in the degeneration process in *trp-4* mutants. Instead, we are currently confirming the involvement of necrotic pathways in this process. Regarding the role of Calcium in the degeneration process, we have identified an ER calcium chaperon, calreticulin, which when mutated delays the rate of degeneration in *trp-4* mutants. Furthermore, we have used ER calcium blockers, which appear to delay the progression of neuronal loss. Therefore, we have acquired the first lines of evidence that calcium dys-homeostasis is indeed contributing to the neuronal degeneration in our model and we have identified ways to manipulate intracellular pathways to confer neuronal protection.

In our second objective we set out to identify genetic targets that halt the progression of dopaminergic degeneration. We performed forward genetic screens to discover whether secondary mutations introduced in the genome of *trp-4* mutants, can stop or delay the progression of neuronal loss. We have so far isolated over 50 mutant candidates with either partial or full suppression of neuronal degeneration, which we are currently characterizing further.

In summary, in alignment with our objectives, we have gained insights into the mechanisms that govern dopaminergic neuronal loss in the *trp-4 C. elegans* PD model. Specifically a. we have produced evidence that implicate calcium in the degeneration process, b. we uncovered ways to manipulate intracellular pathways in a way that delays the progression of neuronal loss and c. we isolated several mutants that are resistant to *trp-4* mediated degeneration.

Forskningsprosjekt 911740

Perturbation of cAMP signaling to improve drug delivery and cancer cell death

Prosjektansvarlig: **Stein Ove Døskeland** (stein.doskeland@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

I løpet av 2012 er det lyktes oss å etablere en syngen mammatumormodell i mus med økt vaskulær permeabilitet for makromolekyler som albumin. Vi har også vist at økning av cAMP i akutt promyelogen leukemi blaster fremmer leukemiutvikling i mus og beskytter mot både metabolske inhibitorer og mot førstelinjemedikamenter av type daunorubicin.

Ett hovedmål var å finne bakgrunnen for våre tidlige funn av økt albumin passasje fra karsengen i hud og muskel hos våre mus med knock-out av cAMP receptoren Epac - i nært samarbeid med R. Reed sin gruppe ved Inst. for Biomedisin. Følgende funn tyder på økt endotelpermeabilitet hos Epac1-/- musene: 1. Elektronmikroskopi viser gjennomgående nedsatt tetthet av cell junctions mellom endotelcellene hos Epac1-/- musene; 2. Epac1-/- musene har ikke økt blodgjennomstrømning og 3) heller ikke økt kapillærtetthet eller kapillær / venule-areal for diffusjon. Dessuten er det også økt permeabilitet for gaddomerpartikler så effekten skyldes ikke albumintransport gjennom endotelet.

Hovedmål 2 var å etablere en syngen solid tumor modell med økt vaskulær permeabilitet basert på Epac1-/- musen. En rekke initiale forsøk med direkte injeksjon av syngent (Black6 mus) deriverte melanomceller (fra ATTC) gav rask tumorutvikling, men av ekstremt nekrotisk type og dermed lite egnet til å studere transport over tumorendotel. Ved en alternativ, mer krevende tilnærming krysses vi Epac1-/- musen med en Wnt-aktivert "onko-mus" (etablert av Varmus, 1988). Etter ca. 6 mnd. hadde ca. 60 % av musene "spontan" Ca. mammae. For å oppnå sammenliknbare forsøk ble modellen utviklet videre ved at de "spontane" tumores ble dissosiert til enkeltceller, som ble injisert likt i både will-type og epac1-/- mus. Denne modellen har relevant kardistribusjon og preliminaire studier av det interstitielle trykk (samarbeid L. Stühr i R. Reeds gruppe) viser at det er økt, som forventet ved økt albuminpermeabilitet over endotelet. Vi har altså etablert en unik modell for å studere effekt av økt tumorkapillærpermeabilitet for transport av terapeutiske molekyler. Denne modellen vil kommende år brukes bl.a. til å studere passasjen av terapeutiske nanopartikler (produseres hos oss av L. Herfindal) fra blodbanen til tumorinterstitiet. Vi ønsker i løpet av prosjektperioden også å teste effekten av substanser som kan nedsette tumorstroma-trykk i denne modellen.

Vi har i løpet av året også fullført en større studie som viser at økning av cAMP nivået i akutt promyelogen leukemi blaster fremmer leukemiutvikling i mus og beskytter mot både metabolske inhibitorer og mot førstelinjemedikamenter av type daunorubicin. dette er viktig siden både beinmargsinflammasjon og visse medikamenter kan øke cAMP i beinmargsceller. Mekanistisk er denne effekten linket til økt fosforylering av proteinet Bad (effekten av fosforyleringen er å frigjøre overlevelsesprotein Blc-2 fra Bad) og av transkripsjonsfaktoren CREB, som er kjent som et onkogen og assosiert med terapieresistans i akutt myelogen leukemi. Endelig så har vi, i samarbeid med Ø. Bruserud / B.T. Gjertsen (Hematologisk avd. HuS) og F. Selheim (PROBE), utviklet metode og startet de første analyser av proteomet hos AML cellelinjer og AML blaster fra pasienter.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Jia Bingbing, Madsen Lise, Petersen Rasmus Koefoed, Techer Nathalie, Kopperud Reidun, Ma Tao, Døskeland Stein Ove, Ailhaud Gérard, Wang Jinfu, Amri Ez-Zoubir, Kristiansen Karsten
Activation of protein kinase A and exchange protein directly activated by cAMP promotes adipocyte differentiation of human mesenchymal stem cells.
PLoS One 2012;7(3):e34114. Epub 2012 mar 27
PMID: 22479536

Jokela Jouni, Oftedal Linn, Herfindal Lars, Permi Perttu, Wahlsten Matti, Døskeland Stein Ove, Sivonen Kaarina
Anabaenolysins, novel cytolytic lipopeptides from benthic Anabaena cyanobacteria.
PLoS One 2012;7(7):e41222. Epub 2012 jul 19
PMID: 22829929

Oftedal Linn, Myhren Lene, Jokela Jouni, Gausdal Gro, Sivonen Kaarina, Døskeland Stein Ove, Herfindal Lars
The lipopeptide toxins anabaenolysin A and B target biological membranes in a cholesterol-dependent manner.
Biochim Biophys Acta 2012 Dec;1818(12):3000-9. Epub 2012 jul 25
PMID: 22842546

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Sjur Huseby
The cAMP regulated transcriptome
Disputert: Februar 2012
Hovedveileder: Stein Ove Døskeland

Forskningsprosjekt 911739

Stroma-induced drug resistance in brain tumors

Prosjektansvarlig: **Per Øyvind Enger** (per.enger@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal behandlingstjeneste for strålekniv.

Solid brain tumors contain a mixture of cancer cells and stromal cells, including glial cells and immune cells. Data from other cancers suggest that stromal cells can mediate treatment resistance. In this project we will use experimental tumor models to investigate and target stromally induced mechanisms that mediate treatment resistance.

Data from various cancers demonstrate that stromal cells within the tumor bed such as fibroblasts can protect cancer cells against some agents, whereas they sensitise towards other compounds. Gliomas are malignant tumors arising in the brain, and they are inherently resistant to cytotoxic agents and radiotherapy. Accordingly these tumors have a dismal prognosis with a short median survival of about 14-15 months. Therefore, we want to establish whether normal glial cells in the brain parenchyma can also modify drug and radiosensitivity in gliomas. If so, we next want to investigate if these tumor-stroma interactions can be targeted to suppress brain tumor progression. These experiments involve human brain tumor biopsies from malignant gliomas, which are cultured in the laboratory, alone or co-cultured with human glial cells. These cultures are treated with various cytotoxic agents in clinical use to determine whether the presence of glial cells impact on the viability of the glioma cells. We will use techniques to assess viability, cell death and growth rates of treated and untreated glioma cells in monoculture or co-cultured with glial cells. Next we will investigate how the tumor and stromal cell compartments interact during treatment. This may help identify pathways that are critical to glioma cell survival in a treatment setting. Similar studies will be conducted using radiation treatment instead of chemotherapy.

These findings will later be validated in brain tumor animal models established from human glioma biopsies. The in vivo studies will also involve experimental therapies with the attempt to block tumor-stroma interactions mediating treatment resistance.

1 forskningspublikasjon i 2012

Leiss, Lina; Manini, Ivana; Enger, Per Øyvind

Hypoxia Induces Cell Proliferation, Expression of Angiogenic Factors, And Primitive Neuronal Markers in Normal Glial Cells
Society of Neuro-Oncology, Nov 2012 (Conference/web of science)

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Linda Sleire

Studies of human cancers – animal model systems, biological mechanisms and therapeutic strategies

Disputert: Mai 2012

Hovedveileder: Per Øyvind Enger

Disease- and treatment-induced immunomodulation in acute myeloid leukemia (AML)

Prosjektansvarlig: **Elisabeth Ersvær** (elisabeth.ersvar@med.uib.no), Helse Bergen HF

Immunologiske sider ved akutt myelogen leukemi

Inflamasjon er foreslått som syvende pilar for kreftutvikling. Det er immunforsvarsceller i kroppen som er involvert i inflammasjonsprosessen; deriblant T lymfocytter. Studier viser at T lymfocytter er viktige for å overleve en kreftsykdom: En tidlig rekonstitusjon av T lymfocytter etter endt cellegift behandling er assosiert med gode prognoser.

I denne studien ønsker vi å finne ut mer om immunforsvaret (mer spesifikt: T lymfocytter) hos pasienter med akutt myeloid leukemi (AML). AML er en beinmargssykdom hvor det skjer en opphopning av umodne blodceller (kreftceller / leukemiceller) i beinmargen og blodbanen. Studier viser at leukemiceller trolig skiller ut signalstoffer som virker hemmende på T lymfocyt aktivitet og dermed hemmer den naturlige immunresponsen som ville ført til gjenkjennelse av en leukemicelle og fjerning av denne fra kroppen. Det er ikke bare sykdommen i seg selv som påvirker T lymfocytene, også medikamentene som benyttes for å behandle AML påvirker immunforsvaret.

I studien har vi blant annet undersøkt effekt av cellegiftbehandling på T lymfocytter i AML pasienter (Ersvær et al. 2010). Vi har sammenlignet dataene med resultater fra en gruppe pasienter før behandling med cellegift og mot friske blodgivere som en kontrollgruppe. Vi fant forhøyede nivåer av regulatoriske T lymfocytter i både ubehandlede pasienter og cellegiftbehandlede pasienter i forhold til friske blodgivere. Derimot fant vi at en annen undergruppe T lymfocytter, Th17 celler, viste seg å ha tilnærmet like relative nivåer i AML pasienter uavhengig av behandlingsstatus og i forhold til referansegruppen. Fra dette konkluderte vi at undergrupper av T lymfocytter synes å påvirkes ulikt av AML sykdommen i seg selv og AML behandlingen (cellegift).

Videre har vi sett på hvordan primære humane leukemiceller respondere på cellegift: gir cellegift en proinflammatorisk eller anti-inflammatorisk celledød (Fredly et al. 2011)? Vi konkluderte med at apoptotiske AML celler kan vise fenotypiske karakteristika som er i tråd med immunogen programmert celledød. Men vi fant også stor inter-pasientvariasjon som kan tyde på at calreticulin uttrykk/HSP frisetting er avhengig av individuelle pasient karakteristika heller enn de ulike cellegiftene som var benyttet i forsøket.

Per i dag pågår det blant annet oppsummering og sammenskriving av studier hvor vi har undersøkt immunmodulerende effekt av medikamenter (ATRA, valproat og cytarabine) som inngår i en klinisk fase I/II studie (prosjektleder Øystein Bruserud). Preliminær oppsummering av data viser at kombinasjonseffekten av medikamentene påvirker T celler i mye mindre grad enn standard behandling. Videre har vi nylig påbegynt karakterisering av T lymfocytter i stamcelleprodukt (ved stipendiat Guro K. Melve) høstet fra friske donorer. I denne sammenhengen skal også AML resipienter undersøkes.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Reikvam Hakon, Kittang Astrid Olsnes, Melve Guro, Mosevoll Knut Anders, Bentsen Pal Tore, Ersvær Elisabeth, Gjertsen Bjørn Tore, Bruserud Oystein
Targeted Anti-leukemic Therapy as Disease-stabilizing Treatment for Acute Myeloid Leukemia Relapse after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Will it be Possible to Combine these Strategies with Retransplantation or Donor Lymphocyte Infusions? Curr Cancer Drug Targets 2013 Jan;13(1):30-47.
PMID: 22873213

Reikvam Håkon, Hatfield Kimberley J, Ersvær Elisabeth, Hovland Randi, Skavland Jørn, Gjertsen Bjørn T, Petersen Kjell, Bruserud Oystein
Expression profile of heat shock proteins in acute myeloid leukaemia patients reveals a distinct signature strongly associated with FLT3 mutation status--consequences and potentials for pharmacological intervention. Br J Haematol 2012 Feb;156(4):468-80. Epub 2011 des 13
PMID: 22150087

Forskningsprosjekt 911623

Cell-cell interactions during apoptosis of cancer cells

Prosjektansvarlig: **Hans-Hermann Gerdes** (hans-hermann.gerdes@biomed.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Tamoxifen-induced bystander effects in breast cancer

Although evidence for the killing of cancer cells through drug-induced bystander effects exists, the underlying mechanism(s) remain unclear. By employing microfluidics, we were able to perform a spatial-temporal analysis of the bystander effect of tamoxifen, a chemotherapeutic drug frequently used in clinical treatment of breast cancer.

The bystander effect is the indirect inhibition or killing of tumor cells that are adjacent to those directly affected by radiation therapy or pharmacological treatments. In the case of radiation, identified mechanisms underlying bystander effects involve direct cell-cell communication via gap junctions or the release of factors such as cytokines, reactive oxygen species or nitric oxide. In the case of chemotherapy, much less is known about the involved mechanisms due to the difficulty to distinguish between target and bystander cells. This urges for new experimental approaches and strategies to overcome the limitations of currently used approaches, to unravel the spatial-temporal resolution and the molecular mechanisms of bystander effects.

Breast cancer therapy has been addressed in numerous studies as the most common invasive cancer for women. According to the molecular classification, more than 70% of breast tumors represent luminal subtypes. These are characterized by the presence of estrogen receptors and they are sensitive to anti-estrogen drugs. Furthermore, it has been shown that tamoxifen, an antagonist of the estrogen receptor, can reduce the occurrence of ER-positive tumors efficiently by 69%. Although the mechanisms underlying the tamoxifen-induced cell death in targeted cells have been extensively studied, it is unknown whether tamoxifen can produce bystander effects in breast cancer cells.

Here we studied the interaction of tamoxifen-treated human breast cancer MCF-7 cells with their neighboring counterparts by exploiting a microfluidic system for selective drug exposure to a subpopulation of cells. The spatio-temporal transfer of bystander responses from targeted to bystander cells was analyzed by measuring the mitochondrial membrane potential under conditions of free diffusion. Our data show that bystander effects were detectable as early as 1 hour after drug treatment and reached effective distances of at least 2.8 mm. Furthermore, under conditions precluding physical contact between targeted and bystander cells, we could show that the bystander effect was merely dependent on diffusible factors rather than cell contact-dependent signaling. Taken together, our study illustrates that the microfluidics approach is a promising tool to screen and optimize putative chemotherapeutic drugs for bystander effects.

1 forskningspublikasjon i 2012

Rios-Mondragon Ivan

Spatio-temporal analysis of tamoxifen-induced bystander effects in breast cancer cells using microfluidics

Biomicrofluidics 6, 024128 (2012)

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Ivan Rios-Mondragon

Near-field studies on intercellular communication

Disputert: November 2012

Hovedveileder: Hans-Hermann Gerdes

Forskningsprosjekt 911736

FEMALEHEART

Prosjektansvarlig: **Eva Gerdtts** (eva.gerdtts@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Høyt blodtrykk er en hovedårsak til hjertesvikt hos kvinner. Dette prosjektet har som mål å finne ny kunnskap om hvordan ultralyd kan brukes til å påvise tidlige tegn til hjertesvikt ved høyt blodtrykk, slik at tilstanden kan forebygges.

Høyt blodtrykk er en hovedårsak til utvikling av hjertesvikt blant kvinner, mens hjertesvikt hos menn oftest skyldes tidligere hjerteinfarkt. Hjertesvikt øker i forekomst i Norge, både som følge av at vi lever lengre, men også som en konsekvens av økende forekomst av type 2 diabetes og fedme. Hjertet hos kvinner og menn reagerer ulikt på kronisk høyt blodtrykk. Med ultralydundersøkelse kan hjertefunksjonen vurderes smertefritt fra utsiden av kroppen. Slike ultralydstudier har vist at blant personer med hjertesvikt, så er ofte tilsynelatende de vanlige mål på hjertefunksjon normal hos kvinner, mens de er nedsatt hos menn. Dette forskningsprosjektet vil studere hjertefunksjonen ved høyt blodtrykk mer detaljert. Først vil vi bruke serieundersøkelser med ultralyd på rotter med høyt blodtrykk, for å finne de tidligste endringene i hjertefunksjonen som kan forutse utvikling av hjertesvikt hos rottene. Denne delen av prosjektet er et forskningssamarbeid med professor Kirsti Ytrehus sin forskningsgruppe ved Universitetet i Tromsø. Deretter vil vi undersøke hvor ofte slike tidligforandringer sees med ultralyd hos ellers friske mennesker med høyt blodtrykk, fedme og/eller type 2 diabetes. Denne delen av prosjektet er et forskningssamarbeid med Federico II Universitetet i Napoli, Italia. Der undersøker de ultralydbilder fra hjertene til ellers friske personer med type 2 diabetes fra hele Italia. 32 sykehus i Italia samler inn ultralydbilder som sendes til Napoli for analyse. 50 % av disse personene har også høyt blodtrykk. Ved hjerteavdelingen, Haukeland Universitetssykehus undersøker vi friske personer mellom 35-65 år som har overvekt eller fedme. Disse personene undersøkes ikke bare med ultralyd av hjertet, men også av pulsårer, testing av fysisk form på tredemølle og måling av 24 timers blodtrykk. Vi forventer at prosjektet vil gi ny kunnskap om hvordan øket risiko for utvikling av hjertesvikt kan identifiseres før man får plager eller symptomer, og hvorfor hjertesvikt er forskjellig hos kvinner og menn.

2 forskningspublikasjoner i 2012

Bratberg J, Bulut E, Rieck AE, Lønnebakken MT, Gerdtts E
Faktorer som bestemmer systolisk blodtrykksstigning under belastning hos overvektige personer
Presentasjon Fedmedagen, Haukeland Universitetssykehus 2012

Lønnebakken MT, Rieck AE, Rogge BP, Gerdtts E
Vascular structure and function in healthy obese subjects
Poster American Heart Scientific Sessions 2012

Forskningsprosjekt 911738

Ultrasound visualisation of tissue vascularity and strain for improved diagnostic performance

Prosjektansvarlig: **Odd Helge Gilja** (odd.gilja@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for gastroenterologisk ultrasonografi.

Vevskarakterisering gjennom avbildning av perfusjon vha. gjennomblødningsprofiler og elastisitetmålinger har potensiale til å kunne stille vevsdiagnose uten biopsi. Det er et overordnet mål å etablere evidens for klinisk bruk av disse ultralydbaserte avbildningsteknikkene og validere konkrete kliniske bruksområder.

I tilknytning til prosjektet har vi fått på plass følgende prosjekter:

WP 1: Investering i ny skanner er gjennomført etter plan med levering våren 2012. Vi har gjennomført opplæring på CEUS og elastografifunksjonene og det har vært behov for tilpasninger for å få kontrastprogrammet til å gi tilfredsstillende bilder. Dette har vært utført i dialog og møter med leverandørens representanter og prosjektleder for multisenterstudie (Adrian Saftuio). Det har vært møter med endokrinkirurg M. Brauckhoff for å etablere et prosjekt med EUS med elastografi, CEUS og biopsi av binyretumores med formål å skille adenomer fra maligne lesjoner. En av avdelingens LIS (Pham Kong Do) har vært hospitant i København hvor Dr. Saftoui nå og der deltatt aktivt med inklusjon av pasienter med fokale pankreaslesjoner.

WP2: In vitro valideringsstudie av 3 ulike elastografisystemer på 3 ulike scannere. (Hitachi/GE/Philips). Slike studier er det få av i litteraturen og tar for seg et av problemene med elastografiavbildning og måling, målevariasjon og undersøkeravhengighet. Inter- og intraobservatør variasjon er en del av denne studien. Studien har rekruttert Stud. med Anesa Mulabecirovic i samarbeid med prosjektleder Roald Flesland Havre. Vi er i dialog med mulig PhD kandidat fra kirurgisk avdeling som ønsker å gå i gang med prosjekt på lymfeknuteevaluering ved rectumcancer. Dette bygger på tidligere arbeid ved Jo Waage. Frank Pfeffer er hovedveileder.

WP3: EUS med Rosemont score hos pasienter som vurderes for kronisk pankreatitt. Pasientene undersøkes og med elastase i avføring og endoskopisk sekretintest i en annen seanse enn EUS vurderingen. Gjennomføres i samarbeid med pankreasprosjekt til Trond Engjom (Dimceviski) som har fått tildelt UiB PhD stipend i desember 2012. Datainnsamling pågår.

Andre relaterte prosjekter: Elastografi av levervev hos pasienter med Primær skleroserende cholangitt med ARFI teknikk. Dette er prosjektet til Mette Vesterhus (Postdoc) og hun har fått midler.

Prosjektet har ikke fått benyttet alle tildelte midler i 2012 pga. at prosjektleder Roald Flesland Havre avla PhD grad 11. oktober i 2012. Dette var ca 6 måneder senere enn det som var forutsatt ved søknadens innsendelse. Etter fullført doktorgrad har ikke vedkommende hatt dedikert forskningstid.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Havre R F, Leh S, Gilja O H, Odegaard S, Waage J E, Baatrup G, Nesje L B
Strain Assessment in Surgically Resected Inflammatory and Neoplastic Bowel Lesions.
Ultraschall Med 2012 Nov. Epub 2012 nov 15
PMID: 23154869

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Roald Flesland Havre
Tissue characterisation by ultrasound strain imaging - Methodological aspects and gastroenterological applications
Disputert: Oktober 2012
Hovedveileder: Lars Birger Nesje

Forskningsprosjekt 911505

Kjernefasilitet for væskestrømscytometri og celle-sortering

Prosjektansvarlig: **Bjørn Tore Gjertsen** (bjorn.gjertsen@med.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon.

The flow cytometry core facility has been organized as a formal technology platform at the Faculty of medicine and dentistry, University of Bergen, for a year and the interest for flow cytometry, use of instruments and activity is increasing. This project has made it possible to establish a high quality service for Helse Bergen and UoB users.

The flow cytometry core facility has been organized as a formal technology platform at the Faculty of medicine and dentistry for a year now and the interest for flow cytometry, use of instruments and activity are increasing.

In 2012 the core facility had 1086 hours of cell sorting (BD FACS Aria, acquired 2007) including training of new users and maintenance. A laser not covered by the service contract has been replaced. The advanced analyser (BD Fortessa, acquired 2011) had 1152 hours of use including training of new users and maintenance. Fortessa is also upgraded with a new laser and five more detectors, in total 4 lasers and 17 colors designed in collaboration with Associate Professor Yenan Bryceson, Karolinska Inst. Sweden.

The beginner instrument Accuri C6 had 668 hours including training of new users and maintenance. The old instrument FACS Calibur was not in registered use in 2011 and the lasers are almost dead; it will be closed down in cooperation with "Medisin-Teknisk avdeling". There is the same distribution of users on the instruments as in 2011.

A new instrument ordered in 2012, a kit based cell counter with the ability to analyse cell cycle and apoptosis in different stages, Merck Millipore Muse. The instrument is expected in the end of January 2013.

Three new licenses of the analysis software FlowJo and one license of statistical advanced software are acquired during 2012.

Meeting/seminar activity:

- A full day seminar 15 March with both international and local lecturers to celebrate the official opening of the Flow Cytometry Core Facility.
- Multi Color flow cytometry half day seminar sponsored by BD.
- Software half day seminar sponsored by FlowJo analysis software.
- A lecture about new methods/technology recently available in Europe, Mass Cytometry and software handling large datasets presented by Bernd Bodenmiller, a group leader from the University of Zurich, Switzerland.
- A one-day introduction course in Multivariate Data analysis(MVA) with the software the Unscrambler.

The core facility is involved in teaching introduction to flow cytometry at BMED320 and MEDMET 1, and is involved in the planning of a new flow cytometry hands-on course for master- and PhD students at the University of Bergen. The daily manager Marianne Enger is doing a master degree project 2012/13. Scientific supervisor is Bjørn Tore Gjertsen with co-supervisor Einar Kristoffersen.

The advisory board has had two meetings in 2012. The board was established in 2012 and The Gade institute, Inst. of Medicine, Inst. of Biomedicine and Haukeland University hospital are represented.

11 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Lee Jungwoo, Li Matthew, Milwid Jack, Dunham Joshua, Vinegoni Claudio, Gorbato Rostic, Iwamoto Yoshiko, Wang Fangjing, Shen Keyue, Hatfield Kimberley, Enger Marianne, Shafiee Sahba, McCormack Emmet, Ebert Benjamin L, Weissleder Ralph, Yarmush Martin L, Parekkadan Biju

Implantable microenvironments to attract hematopoietic stem/cancer cells.

Proc Natl Acad Sci U S A 2012 Nov;109(48):19638-43. Epub 2012 nov 12

PMID: 23150542

Moen Ingrid, Jevne Charlotte, Wang Jian, Kalland Karl-Henning, Chekenya Martha, Akslen Lars A, Sleire Linda, Enger Per Ø, Reed Rolf K, Øyan Anne M, Stühr Linda E B

Gene expression in tumor cells and stroma in dsRed 4T1 tumors in eGFP-expressing mice with and without enhanced oxygenation.

BMC Cancer 2012;12():21. Epub 2012 jan 17

PMID: 22251838

Willingham Stephen B, Volkmer Jens-Peter, Gentles Andrew J, Sahoo Debashis, Dalerba Piero, Mitra Siddhartha S, Wang Jian, Contreras-Trujillo Humberto, Martin Robin, Cohen Justin D, Lovelace Patricia, Scheeren Ferenc A, Chao Mark P, Weiskopf Kipp, Tang Chad, Volkmer Anne Kathrin, Naik Tejaswitha J, Storm Theresa A, Mosley Adriane R, Edris Badreddin, Schmid Seraina M, Sun Chris K, Chua Mei-Sze, Murillo Oihana, Rajendran Pradeep, Cha Adriel C, Chin Robert K, Kim Dongkyoon, Adorno Maddalena, Raveh Tal, Tseng Diane, Jaiswal Siddhartha, Enger Per Øyvind, Steinberg Gary K, Li Gordon, So Samuel K, Majeti Ravindra, Harsh Griffith R, van de Rijn Matt, Teng Nelson N H, Sunwoo John B, Alizadeh Ash A, Clarke Michael F, Weissman Irving L

The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRPα) interaction is a therapeutic target for human solid tumors.

Proc Natl Acad Sci U S A 2012 Apr;109(17):6662-7. Epub 2012 mar 26

PMID: 22451913

Hovden Arnt-Ove, Karlsen Marie, Jonsson Roland, Appel Silke

The bacterial preparation OK432 induces IL-12p70 secretion in human dendritic cells in a TLR3 dependent manner.

PLoS One 2012;7(2):e31217. Epub 2012 feb 21

PMID: 22363584

Gavasso S, Gjertsen BT, Anderssen E, Myhr KM, Vedeler C

Immunogenic effects of recombinant interferon-beta therapy disrupt the JAK/STAT pathway in primary immune cells from patients with multiple sclerosis.

Mult Scler 2012 Aug;18(8):1116-24. Epub 2012 jan 27

PMID: 22287540

Oveland Eystein, Wergeland Line, Hovland Randi, Lorens James B, Gjertsen Bjørn Tore, Fladmark Kari E

Ectopic expression of Flt3 kinase inhibits proliferation and promotes cell death in different human cancer cell lines.

Cell Biol Toxicol 2012 Aug;28(4):201-12. Epub 2012 mar 16

PMID: 22422053

Hatfield Kimberley J, Evensen Lasse, Reikvam Håkon, Lorens James B, Bruserud Øystein

Soluble mediators released by acute myeloid leukemia cells increase capillary-like networks.

Eur J Haematol 2012 Dec;89(6):478-90. Epub 2012 okt 26

PMID: 23046151

Christodoulou Michael S, Zunino Franco, Zuco Valentina, Borrelli Stella, Comi Daniela, Fontana Gabriele, Martinelli Marisa, Lorens James B, Evensen Lasse, Sironi Maurizio, Pieraccini Stefano, Dalla Via Lisa, Gia Ornella Maria, Passarella Daniele

Camptothecin-7-yl-methanthiole: semisynthesis and biological evaluation.

ChemMedChem 2012 Dec;7(12):2134-43. Epub 2012 okt 19

PMID: 23086693

McCormack E, Haaland I, Venås G, Forthun R B, Huseby S, Gausdal G, Knappskog S, Micklem D R, Lorens J B, Bruserud O, Gjertsen B T

Synergistic induction of p53 mediated apoptosis by valproic acid and nutlin-3 in acute myeloid leukemia.

Leukemia 2012 May;26(5):910-7. Epub 2011 nov 8

PMID: 22064349

McCormack Emmet, Silden Elisabeth, West Richard M, Pavlin Tina, Micklem David R, Lorens James, Haug Bengt Erik, Cooper Michael E, Gjertsen Bjørn T

Nitroreductase, a near infrared reporter platform for in vivo time-domain optical imaging of metastatic cancer.

Cancer Res 2012 Dec. Epub 2012 des 10

PMID: 23233739

McCormack Emmet, Mujic Maja, Osdal Tereza, Bruserud Øystein, Gjertsen Bjørn Tore

Multiplexed monoclonal antibodies: a new strategy in preclinical time domain imaging of acute myeloid leukemia.

Blood 2012 Dec. Epub 2012 des 12

PMID: 23243270

Forskningsprosjekt 911730

Risk stratification and surveillance of targeted therapy in blood cancer through proteomics

Prosjektansvarlig: **Bjørn Tore Gjertsen** (bjorn.gjertsen@med.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon.

Signaloverføring inne i kreftceller avdekker terapierespons

Vi arbeider med å utvikle gode testmetoder for å følge behandlingseffekt av målrettet og individualisert kreftbehandling. En enkel blodprøve studeres med væskestrømscytometri og proteinkart for å bestemme prognose og behandlingseffekt.

Vi har utviklet en følsom metode for å kartlegge kreftcellene sine signalsystemer og hvordan stress-indikatoren p53 er i kreftceller før og etter behandling. Vi har i 2012 startet analyser av blodceller fra pasienter med kronisk myelogen leukemi som får behandling med tyrosin kinase hemmer, og forsøker å etablere denne teknikken som en måte å følge behandlingsrespons i pasienter som får denne type behandling. Det første sammendraget med denne analysen vil trolig bli presentert på det europeiske møtet i blodsykdommer, juni 2013. Samarbeidspartner ved Nevrologisk avdeling, Sonia Gavasso viste i 2012 hvordan signalanalyse av blodceller kan brukes til å vise behandlingssvikt ved multipl sklerose. Dette antyder at analyseteknikken har stor anvendelse i både immunologiske sykdommer og kreft.

I 2012 har fem av våre stipendiater disputert til doktorgrad. Alle oppgavene omhandler analysemetoder av signalsystem og p53, og viser i bekreftende forsøk hvilken funksjon disse proteinene har. To av doktorgradene våren 2012 (Maja Mujic og Elisabeth Silden) viser utvikling av nye bildeteknikker for fremstilling av kreft. Bjarte Skoe Erikstein viser i sin avhandling hvordan ny og mindre toksiske kreftbehandling kan utvikles for leukemi. Ingvild Haaland disputerte i august, og viste hvordan p53-proteinet kan være mål for ny behandling mot leukemi. Rakel Forthun disputerte i november med et doktorgradsarbeid som viste hvordan leukemibehandling med valproat, en mye brukt epilepsimedisin, kan forbedres og bli mer effektiv leukemibehandling.

16 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Ånensen N, Hjelle S M, Van Belle W, Haaland I, Silden E, Bourdon J-C, Hovland R, Taskén K, Knappskog S, Lønning P E, Bruserud Ø, Gjertsen B T

Correlation analysis of p53 protein isoforms with NPM1/FLT3 mutations and therapy response in acute myeloid leukemia.

Oncogene 2012 Mar;31(12):1533-45. Epub 2011 aug 22

PMID: 21860418

McCormack E, Haaland I, Venås G, Forthun R B, Huseby S, Gausdal G, Knappskog S, Micklem D R, Lorens J B, Bruserud O, Gjertsen B T

Synergistic induction of p53 mediated apoptosis by valproic acid and nutlin-3 in acute myeloid leukemia.

Leukemia 2012 May;26(5):910-7. Epub 2011 nov 8

PMID: 22064349

Reikvam Håkon, Hatfield Kimberley J, Ersvaer Elisabeth, Hovland Randi, Skavland Jørn, Gjertsen Bjørn T, Petersen Kjell, Bruserud Oystein

Expression profile of heat shock proteins in acute myeloid leukaemia patients reveals a distinct signature strongly associated with FLT3 mutation status--consequences and potentials for pharmacological intervention.

Br J Haematol 2012 Feb;156(4):468-80. Epub 2011 des 13

PMID: 22150087

Gavasso S, Gjertsen BT, Anderssen E, Myhr KM, Vedeler C

Immunogenic effects of recombinant interferon-beta therapy disrupt the JAK/STAT pathway in primary immune cells from patients with multiple sclerosis.

Mult Scler 2012 Aug;18(8):1116-24. Epub 2012 jan 27

PMID: 22287540

Fredly Hanne, Reikvam Håkon, Gjertsen Bjørn Tore, Bruserud Oystein

Disease-stabilizing treatment with all-trans retinoic acid and valproic acid in acute myeloid leukemia: serum hsp70 and hsp90 levels and serum cytokine profiles are determined by the disease, patient age, and anti-leukemic treatment.

Am J Hematol 2012 Apr;87(4):368-76. Epub 2012 feb 28

PMID: 22374841

Hallenborg P, Feddersen S, Francoz S, Murano I, Sundekilde U, Petersen R K, Akimov V, Olson M V, Lozano G, Cinti S, Gjertsen B T, Madsen L, Marine J-C, Blagoev B, Kristiansen K
Mdm2 controls CREB-dependent transactivation and initiation of adipocyte differentiation.
Cell Death Differ 2012 Aug;19(8):1381-9. Epub 2012 mar 2
PMID: 22388350

Bjugn Roger, Gjertsen Bjørn Tore
Human cells and the Norwegian Health Research Act.
Tidsskr Nor Laegeforen 2012 Mar;132(5):540-2.
PMID: 22398774

Oveland Eystein, Wergeland Line, Hovland Randi, Lorens James B, Gjertsen Bjørn Tore, Fladmark Kari E
Ectopic expression of Flt3 kinase inhibits proliferation and promotes cell death in different human cancer cell lines.
Cell Biol Toxicol 2012 Aug;28(4):201-12. Epub 2012 mar 16
PMID: 22422053

Tsykunova Galina, Reikvam Håkon, Ahmed Aymen Bushra, Nepstad Ina, Gjertsen Bjørn Tore, Bruserud Øystein
Targeting of polo-like kinases and their cross talk with Aurora kinases--possible therapeutic strategies in human acute myeloid leukemia?
Expert Opin Investig Drugs 2012 May;21(5):587-603. Epub 2012 mar 17
PMID: 22424119

Giles Francis, Mahon François-Xavier, Gjertsen Bjorn, Swords Ronan, Labar Boris, Turkina Anna, Rosti Gianantonio
Developmental Therapeutics Consortium report on study design effects on trial outcomes in chronic myeloid leukaemia.
Eur J Clin Invest 2012 Sep;42(9):1016-26. Epub 2012 mai 1
PMID: 22548456

Hjelle Sigrun M, Sulen André, Øye Ola Kristoffer, Jørgensen Katarina, McCormack Emmet, Hollund Bjørg Eli, Gjertsen Bjørn Tore
Leukocyte p53 protein biosignature through standard-aligned two-dimensional immunoblotting.
J Proteomics 2012 Dec;76 Spec No.(.):69-78. Epub 2012 jul 26
PMID: 22842154

Forthun Rakel Brendsdal, Sengupta Tanima, Skjeldam Hanne Kim, Lindvall Jessica Margareta, McCormack Emmet, Gjertsen Bjørn Tore, Nilsen Hilde
Cross-species functional genomic analysis identifies resistance genes of the histone deacetylase inhibitor valproic acid.
PLoS One 2012;7(11):e48992. Epub 2012 nov 14
PMID: 23155442

McCormack Emmet, Silden Elisabeth, West Richard M, Pavlin Tina, Micklem David R, Lorens James, Haug Bengt Erik, Cooper Michael E, Gjertsen Bjorn T
Nitroreductase, a near infrared reporter platform for in vivo time-domain optical imaging of metastatic cancer.
Cancer Res 2012 Dec. Epub 2012 des 10
PMID: 23233739

McCormack Emmet, Mujic Maja, Osdal Tereza, Bruserud Oystein, Gjertsen Bjørn Tore
Multiplexed monoclonal antibodies: a new strategy in preclinical time domain imaging of acute myeloid leukemia.
Blood 2012 Dec. Epub 2012 des 12
PMID: 23243270

Gjertsen Bjørn Tore, Wiig Helge
Investigation of therapy resistance mechanisms in myeloid leukemia by protein profiling of bone marrow extracellular fluid.
Expert Rev Proteomics 2012 Dec;9(6):595-8.
PMID: 23256670

McCormack Emmet, Adams Katherine J, Hassan Namir J, Kotian Akhil, Lissin Nikolai M, Sami Malkit, Mujic Maja, Osdal Tereza, Gjertsen Bjørn Tore, Baker Deborah, Powlesland Alex S, Aleksic Milos, Vuidepot Annelise, Morteau Olivier, Sutton Deborah H, June Carl H, Kalos Michael, Ashfield Rebecca, Jakobsen Bent K
Bi-specific TCR-anti CD3 redirected T-cell targeting of NY-ESO-1- and LAGE-1-positive tumors.
Cancer Immunol Immunother 2012 Dec. Epub 2012 des 22
PMID: 23263452

5 doktorgrader er avlagt i 2012

Rakel Brendsdal Forthun
Phosphoproteomics in disease stratification and therapy design of acute myeloid leukemia
Disputert: November 2012
Hovedveileder: Bjørn Tore Gjertsen

Ingvild Haaland
p53 activating therapy in acute myeloid leukemia
Disputert: August 2012
Hovedveileder: Bjørn Tore Gjertsen

Elisabeth Silden
Preclinical tumor visualization and functional characterization of p53 isoforms in cancer

Disputert: Mai 2012
Hovedveileder: Emmet Mc Cormack

Bjarte Skoe Erikstein
Preclinical development of novel therapies against acute myeloid leukaemia
Disputert: April 2012
Hovedveileder: Bjørn Tore Gjertsen

Maja Mujic
Molecular imaging for cancer diagnostics and targeted therapy
Disputert: April 2012
Hovedveileder: Bjørn Tore Gjertsen

Forskningsprosjekt 911572

A translational approach to targeted treatment of diabetes: a node on structural and functional aspects of diabetes-associated proteins

Prosjektansvarlig: **Lise Bjørkhaug Gundersen** (mpelb@pedi.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Strukturelle og funksjonelle studier på diabetesassosierte proteiner.

Diabetes er en vanlig sykdom og med sterk global økning i forekomst. Der finnes mange typer diabetes, inkludert monogen diabetes, hvor MODY (maturity-onset diabetes of the young) er mest utbredt. Funksjonelle protein studier blir utført for å kunne forstå betydning av pasientmutasjon for proteinets normalfunksjon.

En genetisk diagnose er viktig både for bekreftelse av en klinisk diagnose og for målrettet behandling av sykdom. Hvorvidt en mutasjon hos en pasient er patogen (sykdomsfremkallende) kan noen ganger være vanskelig å evaluere. Det er derfor viktig å undersøke om mutasjonen endrer funksjonen til proteinet (funksjonelle studier) og dermed kunne identifisere den molekylære årsak til diabetessykdom hos pasienten. Slike funksjonelle studier kan også gi verdifull informasjon vedrørende nye områder for målrettet behandling.

Vår funksjonelle node er lokalisert til diabetesgruppen i Bergen og vårt hovedfokus er strukturelle og funksjonelle studier av diabetesassosierte mutasjoner funnet hos pasienter i det norske MODY-Registeret. I dag er 11 forskjellige typer MODY-diabetes (MODY1-11) oppdaget. De fleste av disse er sjeldne og kun oppdaget i få familier. De tre mest vanlige formene er MODY1, MODY3 (forårsaket av mutasjoner i henholdsvis transkripsjonsfaktorene HNF4A og HNF1A) og MODY2, eller GCK-MODY (mutasjoner i glukosesensoren glukokinase). Mer enn 600 forskjellige GCK-MODY mutasjoner er hittil identifisert på verdensbasis. Ettersom enzymet glukokinase ansees som et attraktivt behandlingsmål for type 2 diabetes, så er det nødvendig å karakterisere enzymets normale funksjon, for å kunne si noe om hvordan pasientmutasjoner påvirker enzymets aktivitet, stabilitet, lokalisering og modifisering.

Nedsatt funksjon av glukokinase og de andre MODY-proteinene forøvrig medfører til nedsatt utskillelse av kroppens eget insulin. For å finne nye områder for målrettet behandling av MODY-type diabetes så søker forskningsnoden etter nye cellulære mekanismer for regulering av hvert enkelt av de involverte MODY-proteinene. Gruppen har identifisert flere nye slike reguleringsmekanismer som involverer modifiseringer av proteinene på et posttranslasjonelt nivå. En av disse modifiseringene, SUMOylering, har vist seg å påvirke aktiviteten og stabiliteten til glukokinase enzymet og kan således spille en viktig rolle i reguleringen av cellens insulinsekresjon. Slik informasjon kan være nyttig i forskning rettet mot glukokinase som behandlingsmål for diabetes generelt (type 2 diabetes).

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Negahdar Maria, Aukrust Ingvild, Johansson Bente B, Molnes Janne, Molven Anders, Matschinsky Franz M, Søvik Oddmund, Kulkarni Rohit N, Flatmark Torgeir, Njølstad Pål Rasmus, Bjørkhaug Lise
GCK-MODY diabetes associated with protein misfolding, cellular self-association and degradation.
Biochim Biophys Acta 2012 Nov;1822(11):1705-15. Epub 2012 jul 20
PMID: 22820548

2 doktorgrader er avlagt i 2012

Maria Negahdar
Phenotypic heterogeneity of mutations in glucokinase causing GCK-MODY (MODY2) diabetes
Disputert: Juni 2012
Hovedveileder: Lise Bjørkhaug Gundersen og Pål R. Njølstad

Janne Molnes
Human pancreatic glucokinase
Disputert: Oktober 2012
Hovedveileder: Pål R. Njølstad

Barn som pårørende i fastlegetjenesten

Prosjektansvarlig: **Marit Hafting** (Marit.Hafting@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingskjeder.

Å sikre barn av foreldre med psykiatrisk sjukdom, rusmisbruk og alvorleg somatisk sjukdom oppfølging er viktig førebyggjande psykososialt arbeid. Dei vert lett «usynlege» for hjelpeapparatet, men fastlegen til foreldra kan vere i ein nøkkelposisjon mot. å sikre dei støtte. Målet for prosjektet er å utvikle kunnskap fastlegen kan nytte i dette arbeidet.

Barn av pasientar med alvorlege helseproblem er sårbare og utsette. Dei siste 10-15 åra har det i Noreg vore sett fokus på desse borna. Stortinget har vedtatt lovendring i helsepersonellova (§10.a og §25) og spesialisthelsetenestelova (§3-7a), med verknad frå 01.01.2010. Dette skal sikre born av psykisk sjuke, alvorleg fysisk sjuke og rusmisbrukarar rett til informasjon og oppfølging der det er nødvendig. Dette er eit vesentleg tiltak mot. å førebyggje psykososiale vanskar hjå disse barna både i oppveksten og som vaksne. Fastlegen har gjennom lovendringane fått ei nøkkelrolle i oppfølging av borna. Mange av foreldra har første møte med helsetenesta hjå fastlegen, og denne legen følgjer også pasient og familie over tid, ofte i samarbeid med andre instansar i fyrstelina og spesialisthelsetenesta. Det har tidlegare blitt gjort lite undersøkingar av korleis slike born blir ivaretekt i fastlegetenesta. Hovudmålet for vårt prosjekt er å utvikle retningslinjer og verkty som fastlegen kan nytte i møtet med foreldra i målgruppa og deira barn, både mot. å identifisere borna, innhente samtykke frå foreldra og sørge for nødvendig oppfølging. Retningslinjene og verktya skal verte utvikla ut frå dokumenterte erfaringar og tankar innhenta frå dei ulike aktørane; fastlegar, born og foreldre.

Prosjektet har fem delprosjekt:

1. Studie basert på data frå fokusgruppeintervju med eit strategisk utval av erfarne fastlegar om deira erfaringar i møte med barn som pårørende og deira foreldre og kva tankar dei har om kva rolle fastlegen kan ha.
2. Studie basert på data frå fokusgruppeintervju med barn som deltek i støttegrupper for barn som pårørende om korleis deira daglegdag er påverka av vanskaner til foreldra og kva slags støtte dei treng, m.a. frå fastlegen.
3. Studie basert på data frå djupneintervju med foreldre i målgruppa om kva støtte og oppfølging dei som foreldra ynskjer frå fastlegen og kva tilbod dei ynskjer for borna
4. Spørjeskjemaundersøking basert på resultatane frå delstudie 1-3 sendt til eit representativt utval av fastlegar for å få ein oversikt over fordelinga av haldningar og synspunkt på god fastlegeteneste som let seg gjennomføre til barn som pårørende og deira familiar, og korleis forventningane til foreldre og barn kan bli møtt.
5. Dokumentert utvikling av retningslinjer og verkty fastlegen kan nytte i møte med born og foreldre.

I løpet av 2012 er datainnsamling til delprosjekt 1 gjennomført og data analysert. Fyrste artikkel frå prosjektet er difor klar til å bli sendt til vurdering for publisering i eit internasjonalt fagfellevurdert tidsskrift vinteren 2013. I tillegg er det søkt REK-godkjenning for delprosjekt 2 der datainnsamlinga er fokusgruppeintervju med born. Me har gjort avtale med leiarar i støttegrupper for born av psykisk sjuke foreldre, born av rusmisbrukarar og born av foreldre med kreft. Når REK-godkjenninga er i orden og me har fått samtykke frå foreldre og barn, vil me starte intervjuane våren 2013.

Det har tatt tid å få tilsett prosjektmedarbeidarar slik me søkte midlar til frå Helse Vest, både av di dei måtte frigjere tid og pga. sjukdom. Frå 1.1.13 er det tilsett erfarne forskarar i alle delstillingane. Me har planlagt halvårlege møte med ein internasjonal refleksjonsgruppe som skal følgje prosjektet, men det første møtet måtte utsettast til jan. 2013 då alle stillingane var fylt. Dvs. at deler av prosjektet, serleg førebuinga av delprosjekt 5, er ca. eit halvt år forseinka.

Regulation of AMPA receptors by hyperglycemia in the retina

Prosjektansvarlig: **Espen Hartveit** (espen.hartveit@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen

Diabetes mellitus (sukkersyke) er en viktig årsak til alvorlig sykdom og død og kan affisere en rekke forskjellige organsystemer. En konsekvens av diabetes, diabetisk retinopati, affiserer øyets netthinne (retina) og er en av de viktigste årsaker til blindhet blant ellers arbeidsføre voksne i den vestlige verden.

Følgetilstanden diabetisk retinopati har tradisjonelt vært oppfattet som en mikrovaskulær sykdom, dvs. en konsekvens av sykelige forandringer i netthinnens blodkar. Imidlertid er det i økende grad holdepunkter, både fra kliniske og eksperimentelle studier, for en dysfunksjon av nervecellene i netthinnen. Rent tidsmessig inntreffer dette forut for de sykelige forandringene i netthinnens blodkar som kan påvises i seinere stadier av sykdommen. Denne dysfunksjonen ser ut til å være forbundet med endringer i den glutamaterge nevrotransmisjonen i netthinnen, dvs. den signalformidlingen mellom nerveceller som bruker signalstoffet glutamat. Det meste av den raske synaptiske transmisjonen i netthinnen, som ellers i sentralnervesystemet, medieres av ionotrope glutamatreseptorer av AMPA-typen. I laboratorieforsøk med bruk av cellekulturer fra netthinnen, er det nylig blitt vist at forhøyet konsentrasjon av glukose fører til forandringer i mønsteret av AMPA-reseptorer i nervecellene og endret permeabilitet for kalsium. Spesielt interessant er holdepunktene for en økt forekomst av en bestemt reseptortype, den såkalte GluR-B (GluR2) som har stor betydning for en serie viktige funksjonelle egenskaper ved AMPA-reseptorene, inkludert reseptorenes permeabilitet for kalsium. Hovedmålet for prosjektet har vært å undersøke om tilsvarende forandringer finner sted i intakt nervevev i netthinnen.

For å undersøke dette utførte vi elektrofysiologiske undersøkelser for å måle kalsiumpermeabiliteten til AMPA-reseptorer uttrykt av en spesifikk nervecelle i netthinnen. Dette er den såkalte All amakrincellen som spiller en sentral rolle i et nettverk av nerveceller som formidler lys-mørke adaptasjon og som finnes hos alle pattedyr, inkl. mennesket. Målingene ble utført på celler både fra normale, friske rotter og fra rotter med diabetes mellitus (indusert vha. injeksjon av det kjemiske stoffet streptozotocin). I tråd med resultatene fra cellekulturstudiene viste AMPA-reseptorene fra dyr med indusert diabetes mellitus en tydelig reduksjon i permeabiliteten for kalsium. Dette tyder på at diabetes vil medføre redusert innstrømming av kalsium i All amakrinceller. Når dyrene med diabetes mellitus ble behandlet med insulin, førte dette til normalisering av AMPA-reseptorenes kalsiumpermeabilitet. Disse funnene var av stor betydning fordi de viste at endringer i reseptorene for det viktige signalstoffet glutamat kan forekomme i intakt vev og ikke bare i et cellekultursystem. Metodene som ble brukt til måling av AMPA-reseptorenes kalsiumpermeabilitet undersøker reseptorer lokalisert på cellelegemet til All amakrincellene. Fordi cellene ikke, eller kun i svært liten grad, mottar synaptisk input fra glutamaterge nerveceller på cellelegemet, antar vi at AMPA-reseptorene her er såkalte ekstrasynaptiske reseptorer (med ukjent funksjon). Disse resultatene utgjorde en del av doktoravhandlingen til Aurea Castilho ("Regulation of AMPA receptors by hyperglycemia in the retina") som hun forsvarte i juli 2012 (Universitetet i Coimbra, Portugal).

For å undersøke om tilsvarende forandringer av AMPA-reseptorer også finner sted for reseptorene som er lokalisert i synapsene på All amakrincellene, og som er ansvarlig for å formidle input fra andre nerveceller, må man benytte andre metoder. I løpet av 2012 har vi utført ytterligere eksperimenter med registrering av spontane eksitatoriske, postsynaptiske strømmer (såkalte "spontane EPSCer") i All amakrinceller, både hos kontrolldyr og hos dyr med eksperimentelt indusert diabetes mellitus. Målet med disse forsøkene er å funksjonelt isolere synaptiske fra ekstrasynaptiske reseptorer. Arbeidet med analyse av slike data er svært tidkrevende og pågår fortsatt. Så langt tyder resultatene på at diabetes mellitus fører til endring av synaptiske reseptorer på All amakrinceller, men det er også holdepunkter for mer omfattende endringer av reseptorer i nettverket av nerveceller i netthinnen. Spesielt har vi mistanke om endringer av glutamatreseptorene på A17 amakrinceller som er substratet for resiprok inhibisjon av aksonterminalene på stavamakrinceller.

Parallelt med arbeidet beskrevet ovenfor, har vi fortsatt arbeidet med å få til kombinerte eksperimenter med elektrofysiologisk registrering og måling av intracellulær kalsiumdynamikk i All amakrinceller ved hjelp av multifoton-mikroskopi.

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Aurea Castilho

Regulation of AMPA receptors by hyperglycemia in the retina

Disputert: Juli 2012

Hovedveileder: Antonio Francisco Ambrosio

Forskningsprosjekt 911554

Genome wide imaging genetics on the Betula cognition sample

Prosjektansvarlig: **Stephanie Le Hellard** (stephanie.hellard@med.uib.no), Helse Bergen HF

We aim at identifying genetic variants implicated in normal brain functioning and in brain imaging, by performing genome wide genotyping on the BETULA sample (from Umeå, Sweden). This will contribute to a better understanding of genetic factors in mental health disorders.

The BETULA sample has been extensively genotyped for cognitive traits especially in the domains of memory, speed of processing and attention. It has also been phenotyped for brain imaging traits. During the first years of the project, our collaborators worked on producing phenotype variables that could be used for genetic analyses. In the meantime we performed the genome wide genotyping of the sample. In the last year we have performed the genetic analyses for two traits in this sample: the fiber skeleton (measured by diffusion tensor imaging- DTI) and the symbol substitution. The fiber skeleton measures inter-individual variabilities in the overall properties of fiber tracks in the brain. These fiber tracks are affected in several neurodegenerative diseases and in schizophrenia. The variation in these fiber tracks is thought to affect abilities such as the connectivity between brain region and the speed of communication between these regions. Therefore the project that we have run this year aimed at identifying genetic variants implicated in the inter-individual differences of fiber skeleton in the brain and genetic variants implicated in the variation at test related to speed of processing. We are also testing if genetic variants implicated in these 2 traits are correlated. These data were verified in an additional Norwegian sample. We have produced the data for this study and we are currently working on the manuscript. In addition we have produced data that is currently used by an international consortium (ENIGMA) to look at variants implicated in the caudate, and the putamen structures, which will be presented at the Human Brain Mapping congress in June. We have also produce data to confirm the implication of interesting candidate genes from collaborators in the BETULA sample.

The project is well advanced and will produce good quality manuscripts by the end of the year which helps identifying genetic variants implicated in brain morphology and functions.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Salami Alireza, Eriksson Johan, Nyberg Lars

Opposing effects of aging on large-scale brain systems for memory encoding and cognitive control.

J Neurosci 2012 Aug;32(31):10749-57.

PMID: 22855822

Christoforou Andrea, Dondrup Michael, Mattingsdal Morten, Mattheisen Manuel, Giddaluru Sudheer, Nöthen Markus M, Rietschel Marcella, Cichon Sven, Djurovic Srdjan, Andreassen Ole A, Jonassen Inge, Steen Vidar M, Puntervoll Pål, Le Hellard Stéphanie

Linkage-disequilibrium-based binning affects the interpretation of GWASs.

Am J Hum Genet 2012 Apr;90(4):727-33. Epub 2012 mar 22

PMID: 22444669

Forskningsprosjekt 911744

Epigenetisk dysfunksjon og genomisk ubalanse ved autisme og utviklingshemning

Prosjektansvarlig: **Gunnar Houge** (gunnar.houge@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.

Genomisk ubalanse som årsak til utviklingshemning

Genomisk ubalanse kan endre mengdeforholdet mellom genprodukter (proteiner) eller føre til endret genregulering. Begge deler kan gi opphav til utviklingshemning og autisme. Prosjektets hovedmålsetning er å identifisere nye årsaker til utviklingshemning/autisme og å bedre forstå sammenhengen mellom slike årsaker og pasientenes fenotype.

Genomisk ubalanse er den vanligste påvisbare årsak til utviklingshemning (PU). Med nye helgenomiske screeningteknikker (matrisebasert kopitallsanalyse og heleksomisk sekvensering) kan nye årsaker til PU identifiseres, og slik årsaksinnsikt gir igjen grunnlag for bedre veiledning, diagnostikk og behandling. Når det gjelder autismespektrumforstyrrelser (ASD) vet en at tilstanden er omtrent like genetisk betinget som PU, men langt færre årsaksgener- og mekanismer er hittil blitt identifisert.

Prosjektet har som mål å påvise nye årsaker til PU og/eller ASD. Angående PU er følgende oppnådd:

- 1) Et nytt årsaksgen for X-bundet utviklingshemning er funnet: CNKSR2. Dette genet kan affiserte gutter arve fra friske mødre. Genproduktet har relasjon til RAS/MAPK-signalomforming og er den første X-bundne årsak til slike signalomformingsforstyrrelser, som for øvrig gir opphav til Noonan syndromspektrumet av forstyrrelser.
- 2) Økt innsikt i det kliniske spektrum ved relativ mangel på histonmetyltransferasen EHMT1 (fører til Kleefstra syndrom).
- 3) Et nytt årsaksgen for Coats pluss syndrom er identifisert. Dette er en klinisk temmelig heterogen tilstand som viser seg å skyldes mangelfull telomerasefunksjon med beinmargsdepresjon, osteoporose og retinopati som følge.
- 4) Det kliniske spektrum ved Kabuki syndrom er nærmere kartlagt.
- 5) Et årsaksgen for sent debuterende autosomt recessiv lillehjernedegenerasjon (CABC1) med utviklingshemning er funnet. Dette genet er nødvendig for Q10 syntesen, men høydose Q10 behandling har dessverre begrenset effekt og kan ikke stoppe sykdomsprogresjon.
- 6) Genomisk dysregulering av SOX9 er identifisert som årsak til kjønnsreversering, kan føre til både XX-mann og XY-kvinne. Dette er IKKE assosiert med utviklingshemning, men funnet ble gjort som et "biprodukt" av de samme teknikker som vi har benyttet i hovedprosjektet.

Når det gjelder ASD, har vi lovende resultater som er relatert til epigenetisk dysregulering, men disse tar det tid å verifisere. Prosjektleder skal bruke overlegepermisjonen til å gå i dybden på disse resultatene i forbindelse med et forskningsopphold i Brisbane, Australia, fra januar-juni 2013.

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Willemsen M H, Vulto-van Silfhout A T, Nillesen W M, Wissink-Lindhout W M, van Bokhoven H, Philip N, Berry-Kravis E M, Kini U, van Ravenswaaij-Arts C M A, Delle Chiaie B, Innes A M M, Houge G, Kosonen T, Cremer K, Fannemel M, Stray-Pedersen A, Reardon W, Ignatius J, Lachlan K, Mircher C, Helderman van den Enden P T J M, Mastebroek M, Cohn-Hokke P E, Yntema H G, Drunat S, Kleefstra T

Update on Kleefstra Syndrome.

Mol Syndromol 2012 Apr;2(3-5):202-212. Epub 2012 jan 24

PMID: 22670141

Houge G, Rasmussen I H, Hovland R

Loss-of-Function CNKSR2 Mutation Is a Likely Cause of Non-Syndromic X-Linked Intellectual Disability.

Mol Syndromol 2012 Jan;2(2):60-63. Epub 2011 des 20

PMID: 22511892

Anderson Beverley H, Kasher Paul R, Mayer Josephine, Szykiewicz Marcin, Jenkinson Emma M, Bhaskar Sanjeev S, Urquhart Jill E, Daly Sarah B, Dickerson Jonathan E, O'Sullivan James, Leibundgut Elisabeth Oppliger, Muter Joanne, Abdel-Salem Ghada M H, Babul-Hirji Riyana, Baxter Peter, Berger Andrea, Bonafé Luisa, Brunstom-Hernandez Janice E, Buckard Johannes A, Chitayat David, Chong Wui K, Cordelli Duccio M, Ferreira Patrick, Fluss Joel, Forrest Ewan H, Franzoni Emilio, Garone Caterina, Hammans Simon R, Houge Gunnar, Hughes Imelda, Jacquemont Sebastien, Jeannet Pierre-Yves, Jefferson Rosalind J, Kumar Ram, Kutschke Georg, Lundberg Staffan, Lourenço Charles M, Mehta Ramesh, Naidu Sakkubai, Nischal Ken K, Nunes Luís, Ounap Katrin, Philippart Michel, Prabhakar Prab, Risen Sarah R, Schiffmann Raphael, Soh Calvin,

Stephenson John B P, Stewart Helen, Stone Jon, Tolmie John L, van der Knaap Marjo S, Vieira Jose P, Vilain Catheline N, Wakeling Emma L, Wermenbol Vanessa, Whitney Andrea, Lovell Simon C, Meyer Stefan, Livingston John H, Baerlocher Gabriela M, Black Graeme C M, Rice Gillian I, Crow Yanick J
 Mutations in CTC1, encoding conserved telomere maintenance component 1, cause Coats plus.
 Nat Genet 2012 Mar;44(3):338-42. Epub 2012 jan 22
 PMID: 22267198

Banka Siddharth, Veeramachaneni Ratna, Reardon William, Howard Emma, Bunstone Sancha, Ragge Nicola, Parker Michael J, Crow Yanick J, Kerr Bronwyn, Kingston Helen, Metcalfe Kay, Chandler Kate, Magee Alex, Stewart Fiona, McConnell Vivienne P M, Donnelly Deirdre E, Berland Siren, Houge Gunnar, Morton Jenny E, Oley Christine, Revencu Nicole, Park Soo-Mi, Davies Sally J, Fry Andrew E, Lynch Sally Ann, Gill Harinder, Schweiger Susann, Lam Wayne W K, Tolmie John, Mohammed Shehla N, Hobson Emma, Smith Audrey, Blyth Moira, Bennett Christopher, Vasudevan Pradeep C, García-Miñaur Sixto, Henderson Alex, Goodship Judith, Wright Michael J, Fisher Richard, Gibbons Richard, Price Susan M, C de Silva Deepthi, Temple I Karen, Collins Amanda L, Lachlan Katherine, Elmslie Frances, McEntagart Meriel, Castle Bruce, Clayton-Smith Jill, Black Graeme C, Donnai Dian
 How genetically heterogeneous is Kabuki syndrome?: MLL2 testing in 116 patients, review and analyses of mutation and phenotypic spectrum.
 Eur J Hum Genet 2012 Apr;20(4):381-8. Epub 2011 nov 30
 PMID: 22126750

Horvath Rita, Czermin Birgit, Gulati Sweena, Demuth Stephanie, Houge Gunnar, Pyle Angela, Dineiger Christine, Blakely Emma L, Hassani Adam, Foley Charlotte, Brodhun Michael, Storm Karin, Kirschner Janbernd, Gorman Grainne S, Lochmüller Hanns, Holinski-Feder Elke, Taylor Robert W, Chinnery Patrick F
 Adult-onset cerebellar ataxia due to mutations in CABC1/ADCK3.
 J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012 Feb;83(2):174-8. Epub 2011 okt 29
 PMID: 22036850

Forskningsprosjekt 911490

Auditory hallucinations in schizophrenia: Functional and structural MR imaging

Prosjektansvarlig: **Kenneth Hugdahl** (hugdahl@psybp.uib.no), Helse Bergen HF

What we know about auditory hallucinations - and what we do not know

Auditory hallucinations in schizophrenia are one of the key symptoms of the disorder. In this project we use structural and functional neuroimaging techniques to reveal the underlying neuronal circuitry for auditory hallucinations

The results so far have revealed that a) hallucinating patients fail to show a REA in the dichotic listening task, and this correlates with PANSS scores, thus, verifying that AVH is a speech perception deficit b) structural MR data show reduced grey matter density in the speech perception areas in the left temporal lobe, localizing the deficit to the this region in the brain, c) functional MRI data show increased spontaneous neuronal activity in the same area in the absence of acoustic input, verifying a hyper-excited neuronal state, d) failure of prefrontal executive cognitive control of the "voices", verifying an additional cognitive deficit, localized to the prefrontal cortex. In addition, we recently showed in a meta-analysis (Kompus et al, 2011) that the spontaneous activation AVH causes in the left temporal lobe also renders the patient insensitive to the simultaneous presentation of an external speech sound, "as if the neurons already are occupied, and refractory to an external sound". Current knowledge about the phenomenology and neuronal origin of AVH is therefore that they are perceptual phenomena ("a voice speaking to the patient"), originating in the speech perception areas in the superior/posterior part of the temporal lobe, and that the patients lacks cognitive resources to actively inhibit or suppress the "voices" once they occur, localized to impaired frontal lobe functioning. These results forthcoming, we still do not know what is triggering the AVH at the neuronal level, causing the subjective experience of perceiving a "voice" in the absence of external acoustic input. To answer this it is necessary to move down to the receptor and transmitter levels of explanation. A recent study from our laboratory based on a meta-analysis of published imaging studies (Kompus et al., 2011) revealed that areas in the posterior left temporal and right frontal lobes were both hyper-excited during spontaneous AVHs, and at the same time hypo-excited to an external speech sound. Thus, AVH seems to produce a neuronal "paradox" in the the same brain areas fire uncontrollable in the initiation of AVHs, and at the same tome are refractory to the presentation of an external speech sound (which would be expected to increase the activation in this area, if anything). This will be investigated in the next year in this project and in related projects.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Falkenberg Liv E, Westerhausen René, Specht Karsten, Hugdahl Kenneth
Resting-state glutamate level in the anterior cingulate predicts blood-oxygen level-dependent response to cognitive control.
Proc Natl Acad Sci U S A 2012 Mar;109(13):5069-73. Epub 2012 mar 12
PMID: 22411802

Larøi Frank, Sommer Iris E, Blom Jan Dirk, Fernyhough Charles, Ffytche Dominic H, Hugdahl Kenneth, Johns Louise C, McCarthy-Jones Simon, Preti Antonio, Raballo Andrea, Slotema Christina W, Stephane Massoud, Waters Flavie
The characteristic features of auditory verbal hallucinations in clinical and nonclinical groups: state-of-the-art overview and future directions.
Schizophr Bull 2012 Jun;38(4):724-33. Epub 2012 apr 12
PMID: 22499783

Hugdahl Kenneth, Løberg Else-Marie, Falkenberg Liv E, Johnsen Erik, Kompus Kristiina, Kroken Rune A, Nygård Merethe, Westerhausen René, Alptekin Koksai, Özgören Murat
Auditory verbal hallucinations in schizophrenia as aberrant lateralized speech perception: evidence from dichotic listening.
Schizophr Res 2012 Sep;140(1-3):59-64. Epub 2012 jul 15
PMID: 22796149

2 forskningspublikasjoner i 2012

Badcock, J.C. & Hugdahl, K.
Examining the continuum model of auditory hallucinations. A review of cognitive mechanisms.
In J.D. Blom & I.E.C Sommer (Eds.). Hallucinations - Research and Practice, New York: Springer Verlag, 2012, pp. 317-330.

Hugdahl, K., Beyer, M. K., Brix, M., Ersland, L.
Autism spectrum disorder, functional MRI and MR spectroscopy: possibilities and challenges
Microbial Ecology in Health & Disease, 2012, 23: 18960 - <http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v23i0.18960>

Forskningsprosjekt 911737

Studier på endringer i kapillær permeabilitet og mikrosirkulasjon

Prosjektansvarlig: **Paul Husby** (paul.husby@kir.uib.no), Helse Bergen HF

I aktuelle studier ser en nærmere på mikrovaskulær permeabilitet ved A: pulsatil sammenlignet med nonpulsatile CPB perfusjon og bruk av IABP og ved B: sepsis og abdominalt compartment syndrom.

I aktuelle studier har vi sammenlignet effekten av intraoperativ pulsatil perfusjon med kombinert bruk av intraaortal ballong pumpe (IABP) og sentrifugalpumpe under hjerte-lunge maskin kjøring med non-pulsatil perfusjon og med fokus på mikrovaskulær væskebalanse. Pulsatilitet i skisserte oppsett bidrar til økning i plasma volum, NFB (Net fluid balance) og væskeekstravasering med resulterende endringer i mikrosirkulasjon. 1 publikasjon fra delprosjekt 1 (av 5) ble innsendt til Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery for vurdering i desember 2012 og er under "review". Delprosjekt 2 er under sammenfatning for publisering medio 2013 og fokuserer på hemodynamikk og mikrosirkulasjon i ulike karavsnitt ved intraoperativ IABP-bruk. I en 3. studie arbeider vi p.t. med hemodynamiske og kardiovaskulære effekter av isoflurananestesi sammenlignet med sevoflurananestesi i dyremodell som behandles med bruk av CPB (hjerte-lunge maskin).

Parallelt med disse studier er to eksperimentelle studier rundt abdominal sepsis og abdominalt compartment syndrome (ACS) ferdige og under sammenfatning for publisering. Første delarbeid sammenligner nivået av inflammasjonsmarkører i porta-sirkulasjonen og systemisk sirkulasjon og ser på mikrovaskulære væskeshift i akuttfasen av abdominal sepsis. 2. delarbeid ser på ulike grader av ACS i forhold til væskeekstravasering og ødemdannelse og mulige konsekvenser for evt. organdysfunksjon. Skisserte arbeider relaterer seg til PhD prosjektene for S. Lundemoen og Bjørg Elvevoll

2 forskningspublikasjoner i 2012

Brekke HK, Lundemoen S, Kvalheim VL

Propofol may reduce fluid loading and fluid extravasation during tepid CPB compared with isoflurane.

ESICM proceedings 2012; p188:0947

S Lundemoen, VL Kvalheim, A Mongstad, KS Andersen, K Grong, P Husby

Microvascular fluid exchange during pulsatile IABP- induced CPB perfusion

J Thorac Cardiovasc Surg 2012, under review

Forskningsprosjekt 911735

Immunopathology of autoimmune Addison's disease: Development of novel diagnostics and predictive biomarkers

Prosjektansvarlig: Eystein Husebye (eyhu@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Når binyrebarkcellen dør, er det mord eller selvmord?

Primær binyrebarksvikt (Addisons sykdom) skyldes en autoimmun destruksjon av binyrebarken med påfølgende mangel på de livsviktige hormonene kortisol og aldosteron. Man har kjent til at eget immunsystem er involvert i prosessen, men rollen til binyrebarkcellen selv har ikke vært kjent.

Studier ledet av postdoktor Eirik Bratland har nå vist at binyrebarkcellen er involvert i den autoimmune destruksjonsprosessen. Bratland og medarbeidere har vist at binyrebarkcellen uttrykker reseptorer som gjenkjenner fremmede stoffer som proteiner og arvestoff fra virus. En av disse er den såkalte "toll-like receptor" 3 (TLR3) gjenkjenner RNA fra virus.

Ved en virusinfeksjon vil ikke bare immunceller bli trigget, binyrebarkcellen blir også aktivert gjennom binding av virus til TLR3. Aktiveringen fører til mange endringer i binyrebarkscellen, både uttrykk av vevstypeantigene HLA klasse II og utskillelsen av signalsubstanser. En av disse IP-10 ("interferon-gamma induced protein 10") tiltrekker seg T celler som er aktive i celledrap. Ved hjelp av binyrebarkceller i kultur har Bratland og hans team studert hvordan IP-produksjonen reguleres av virus-RNA og andre signalsubstanser.

En kan derfor formulere hypotesen om at binyrebarkcellen selv bidrar til sin egen død ved å tiltrekke seg immunceller som har evne til å reagere på, og også utføre et spesifikt, celledrap. Videre forskning til søke å kartlegge detaljene i interaksjonen mellom binyrebarken og immunsystemet og de faktorer som utløser binyrebarksvikt hos disponerte individer. Et eksempel er pågående cellekulturforsøk i 2 kammer der en søker de facto å vise at IP-10 kan tiltrekke seg binyrebarkreaktive T celler. Kunnskapen vil kunne føre til helt nye behandlingsprinsipper der en forsøker å bevare noe av binyrebarkfunksjonen.

Bratland E, Hellesø A, Husebye ES. Induction of CXCL10 chemokine in adrenocortical cells by stimulation through toll-like receptor 3. *Mol Cell Endocrinol*. 2013 Jan 5;365(1):75-83.

6 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Bratland Eirik, Magitta Ng'weina Francis, Bøe Wolff Anette Susanne, Ekern Trude, Knappskog Per Morten, Kämpe Olle, Haavik Jan, Husebye Eystein Sverre

Autoantibodies against aromatic amino acid hydroxylases in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1 target multiple antigenic determinants and reveal regulatory regions crucial for enzymatic activity.

Immunobiology 2012 Oct. Epub 2012 okt 26

PMID: 23182718

Husebye Eystein Sverre, Erichsen Martina Moter, Myhre Anne-Grethe, Bratke Heiko, Jørgensen Anders Palmstrøm, Dahlqvist Per, Løvås Kristian

[In Process Citation].

Tidsskr Nor Lægeforen 2012 Oct;132(18):2043-4.

PMID: 23038193

Nermoen Ingrid, Brønstad Ingeborg, Fougner Kristian J, Svartberg Johan, Øksnes Marianne, Husebye Eystein S, Løvås Kristian

Genetic, anthropometric and metabolic features of adult Norwegian patients with 21-hydroxylase deficiency.

Eur J Endocrinol 2012 Oct;167(4):507-16. Epub 2012 jul 16

PMID: 22802425

Meloni Antonella, Willcox Nick, Meager Anthony, Atzeni Michela, Wolff Anette S B, Husebye Eystein S, Furcas Maria, Rosatelli Maria Cristina, Cao Antonio, Congia Mauro

Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an extensive longitudinal study in Sardinian patients.

J Clin Endocrinol Metab 2012 Apr;97(4):1114-24. Epub 2012 feb 16

PMID: 22344197

Hapnes Liv, Willcox Nick, Oftedal Bergithe E V, Owe Jone F, Gilhus Nils Erik, Meager Anthony, Husebye Eystein S, Wolff Anette S Bøe

Radioligand-binding assay reveals distinct autoantibody preferences for type I interferons in APS I and myasthenia gravis subgroups.

J Clin Immunol 2012 Apr;32(2):230-7. Epub 2011 nov 30

PMID: 22127461

Øksnes Marianne, Bensing Sophie, Hulting Anna-Lena, Kämpe Olle, Hackemann Annika, Meyer Gesine, Badenhoop Klaus, Betterle Corrado, Parolo Anna, Giordano Roberta, Falorni Alberto, Papierska Lucyna, Jeske Wojciech, Kasperlik-Zaluska Anna A, Chatterjee V Krishna K, Husebye Eystein S, Løvås Kristian
 Quality of life in European patients with Addison's disease: validity of the disease-specific questionnaire AddiQoL.
 J Clin Endocrinol Metab 2012 Feb;97(2):568-76. Epub 2011 nov 16
 PMID: 22090270

2 doktorgrader er avlagt i 2012

Bergithe Oftedal
 Autoimmune polyendocrine syndrome type I –novel diagnostic assays and immune regulation
 Disputert: Februar 2012
 Hovedveileder: Eystein Husebye

Beate Skinningsrud
 Genetic mapping in Addison's disease and other autoimmune disorders.
 Disputert: Februar 2012
 Hovedveileder: Dag Undlien

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Organspesifikke autoimmune sykdommer ROAS
 (Registeret er en vesentlig datakilde.)

Myokardproteksjon og post-iskemisk hjertefunksjon ved reperfusjon etter kardioplegisk hjertestans, etter akutt hjerteinfarkt og ved ustabil koronarsyndrom

Prosjektansvarlig: **Rune Haaverstad** (rune.haaverstad@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Hjertefunksjon ved reperfusjon og farmakologisk intervensjon

Hovedmålet ved prosjektet er å forsøke å bedre hjertefunksjonen ved farmakologiske intervensjoner etter iskemi og gjenoppretting av sirkulasjonen til hjertet eller deler av hjertet. I tre klinisk relevante dyremodeller simuleres; a) hjerteoperasjon med bruk av hjerte-lungemaskin og midlertidig hjertestans, b) utblokkning (PCI) med reperfusjon etter akutt infarkt c) PCI-behandling ved ustabil angina pectoris (hjertekrampe).

Hjerteoperasjon med by-pass kirurgi er en viktig behandlingsform for pasienter med uttalte forsnervringer i hjertets kransårer som forsyner hjertemuskelen med blod og oksygen. Pasienter med hjertekrampe kan ofte også behandles primært med PCI (percutaneous coronary intervention) som innebærer utblokkning og innsetting av en armering (stent) på grunn av forsnervringer i en eller flere av hjertets kransarterier. Sammen med medikamentell oppløsning av en blodpropp (trombolyse) i kransarteriene, har akutt utblokkning og stenting bidratt til å redusere dødeligheten og minske risikoen for alvorlig hjertesvikt etter et akutt hjerteinfarkt. Ved hjerteoperasjoner der en bruker hjerte-lungemaskin, beskyttes hjertet mot skade og stanses midlertidig, og starter opp igjen når blodsirkulasjonen gjenoprettes. I alle disse situasjonene vil hjertefunksjonen kunne være midlertidig redusert til tross for vellykket gjenoppretting av blodsirkulasjon og oksygentilførsel. Dette kan bli kritisk og øke sjansene for komplikasjoner, særlig for pasienter med redusert hjertefunksjon også før den aktuelle hendelsen.

Dyreeksperimentelt er det vist at gjenoppretting av sirkulasjon og ny tilførsel av oksygen etter en tids avstenging av blodstrømmen til deler av hjertet (truende infarkt) eller hele hjertet (bypassoperasjon) gir sviktende hjertefunksjon. Paradoksalt nok kan gjenoppretting av sirkulasjonen også resultere i skader av hjertemuskelen. Programmert celledød (apoptose) har vært knyttet til denne funksjonsnedsettelsen og til vevsskaden ved reoksygenering. I tillegg synes det som om en "uttretting" av reseptorer i det autonome nervesystemet bidrar til redusert funksjon i hjertemuskelen ved gjenoppretting av blodsirkulasjonen. I tre klinisk relevante dyremodeller med gjenoppretting av sirkulasjon og oksygentilførsel til hjertemuskelen, studeres global venstre ventrikkelfunksjon med trykkvolumsløyer og lokal funksjon med avansert ultralydteknologi med vevshastighet og -tøyning (strain). Funksjonen relateres til lokal blodstrøm (mikrokuleteknikk) og til graden av apoptotisk celledød (Western blot) i hjertevevet.

I det første av to doktorgradsprosjekter har vi foreløpig vist at antiapoptotisk intervensjon med insulin-lignende vekstfaktor-II (IGF-II) i forbindelse med kardioplegisk hjertestans og reperfusjon (simulert hjerteoperasjon) bedrer hjertets kontraktilitet og reduserer graden av apoptotisk myokardskade 3 timer etter at hjertet har startet opp igjen. I 2012 har vi fullført det eksperimentelle arbeidet til de to siste studiene i dette delprosjektet. Foreløpige resultater kan tyde på at det å hemme apoptose med en liten dose insulin eller IGF-II ved gjenoppretting av blodsirkulasjon ved et akutt infarkt ikke gir en klar bedring av hjertefunksjonen. Graden av apoptotisk celledød og infarktstørrelse er også lite påvirket. I den siste studien viser foreløpige resultater en bedring av lokal hjertefunksjon når en administrerer små doser insulin ved gjenoppretting av blodsirkulasjon i en modell med ustabil angina pectoris. Overlege ved Thorax-kirurgisk seksjon, Pirjo-Riitta Salminen, leverer sin PhD-grad inn for evaluering første halvår 2013.

I det andre av to doktorgradsprosjekter er alt det dyreeksperimentelle arbeidet fullført i løpet av 2012. Vi har funnet at esmolol, en beta-blokker med ultrakort (ca. 9 min) halveringstid, bedrer hjertefunksjonen i tiden etter 100 minutter kardioplegisk hjertestans. Carvedilol er en alfa- og β -blokker også med anti-oksydant effekt, noe som ville være særlig gunstig for å begrense reperfusjonsskade. Foreløpige resultater tyder på at carvedilol i samme dyremodell ikke bedrer funksjonen slik som esmolol. I denne studien gjenstår en del analysearbeid med tanke på grad av apoptose og påvirkning av autonome reseptorer i hjertemuskelen. En tredje studie i dette prosjektet evaluerer om det er mulig å finne gode mål på fylningsuavhengig kontraktilitet i hjertet ved hjelp av ekkokardiografi. Noe analyse- og skrivearbeid gjenstår. Cand.med. Geir Olav Dahle planlegger å levere inn sin PhD-grad for evaluering i løpet av første halvår 2013.

I løpet av høsten 2012 har vi også gjennomført pilotforsøk og startet planlegging av et nytt PhD-prosjekt for ass.lege Terje Aass ved Thoraxkirurgisk seksjon der hovedtema vil være studier av kardioplegi ved langvarige hjerteoperasjoner.

Forskningsprosjekt 911686

Clinical and translational studies on impulsivity related disorders with emphasis on persistent ADHD

Prosjektansvarlig: **Jan Haavik** (jan.haavik@biomed.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

ADHD og beslektede tilstander med nedsatt impuls kontroll

ADHD (hyperkinetisk forstyrrelse) er en vanlig diagnose innen barne- og ungdomspsykiatrien. Nyere studier har vist at mange ADHD-pasienter fortsatt har problemer i voksenlivet. Det er et stort behov for mer kunnskap om årsaker og biologiske mekanismer ved denne tilstanden, både hos barn og voksne.

For å undersøke risikofaktorer og mekanismer for ADHD, etablerte vi i 2005 en tverrfaglig forskningsgruppe, en biobank og et pasientregister for voksne norske ADHD-pasienter, nære familiemedlemmer av pasientene og kontrollpersoner. I 2012 omfattet biobanken kliniske data og biologiske prøver fra nesten 1000 ADHD-pasienter/familiemedlemmer og vel 900 kontroller. Ettersom vi betrakter ADHD som en heterogen tilstand, med flere ulike årsaker og slektskap til andre psykiske lidelser, har vi også innhentet data om tilgrensende tilstander med nedsatt impuls kontroll.

Vi har etablert et europeisk/ amerikansk forsknings-konsortium (IMpACT) med 7 andre grupper som har etablert lignende biobanker. Sammen med de andre IMpACT- gruppene har vi i 2011-2012 gjennomført og publisert flere multisenterstudier av genetiske risikofaktorer ved ADHD hos voksne. Resultatene tyder på at det ikke er noe sterk genetisk overlapp mellom ADHD hos voksne og bipolar lidelse (Franke et al., 2012). En undergruppe av ADHD-pasienter synes dog å ha affektive svingninger som overlapper med det en finner ved bipolar-spektrumlidelser (Landaas et al., 2012).

I juli 2011 ble det forskningssatsingen på ADHD og relaterte tilstander trappet opp ved etablering av "K.G.Jebsen senter for forskning på nevropsykiatriske lidelser". Senteret har en meget ambisiøs forskningsplan innenfor 8 delområder.

I senteret er det i 2012 gjennomført flere store genetiske studier (eksomsekvensering og eksom-genotyping) for å finne nye sårbarhetsgener ved ADHD. Resultatene av disse analysene er fortsatt under bearbeiding, men de første dataene ble presentert på verdenskongressen i psykiatrisk genetik i september 2012.

I 2012 er det særlig gjort fremskritt innen analyser av hjerneavbildingsdata. Vi har påvist nye risikofaktorer for nevropsykiatriske lidelser, inkludert ADHD og vist at disse tilstandene ofte er assosiert med andre problemer og sykdommer. Vi har i 2012 publisert metaanalyser av farmakologisk behandling av ADHD og studert molekylære mekanismer vedrørende syntesen av nevrotransmittere og hvordan denne kan være endret ved ADHD. Sammen med ny innsikt i basale hjernefunksjoner, utgjør dette et godt grunnlag for å utvikle ny sykdomsforståelse og behandlingsmuligheter i årene som kommer.

Den økonomiske støtten fra Helse Vest er høyt verdsatt og helt nødvendig for å gjennomføre disse planene.

9 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Bratland Eirik, Magitta Ng'weina Francis, Bøe Wolff Anette Susanne, Ekern Trude, Knappskog Per Morten, Kämpe Olle, Haavik Jan, Husebye Eystein Sverre

Autoantibodies against aromatic amino acid hydroxylases in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1 target multiple antigenic determinants and reveal regulatory regions crucial for enzymatic activity.

Immunobiology 2012 Oct. Epub 2012 okt 26

PMID: 23182718

Franke B, Faraone S V, Asherson P, Buitelaar J, Bau C H D, Ramos-Quiroga J A, Mick E, Grevet E H, Johansson S, Haavik J, Lesch K-P, Cormand B, Reif A, eUtils.ItemsChoiceType2[]

The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review.

Mol Psychiatry 2012 Oct;17(10):960-87. Epub 2011 nov 22

PMID: 22105624

Halmøy Anne, Klungsøyr Kari, Skjærven Rolv, Haavik Jan

Pre- and perinatal risk factors in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.

Biol Psychiatry 2012 Mar;71(5):474-81. Epub 2011 des 24
PMID: 22200325

Dramsahl Margaretha, Westerhausen René, Haavik Jan, Hugdahl Kenneth, Plessen Kerstin J
Adults with attention-deficit/hyperactivity disorder - a diffusion-tensor imaging study of the corpus callosum.
Psychiatry Res 2012 Feb;201(2):168-73. Epub 2012 mar 3
PMID: 22386969

Håvik Bjarte, Degenhardt Franziska A, Johansson Stefan, Fernandes Carla P D, Hinney Anke, Scherag André, Lybæk Helle, Djurovic Srdjan, Christoforou Andrea, Ersland Kari M, Giddaluru Sudheer, O'Donovan Michael C, Owen Michael J, Craddock Nick, Mühleisen Thomas W, Mattheisen Manuel, Schimmelfmann Benno G, Renner Tobias, Warnke Andreas, Herpertz-Dahlmann Beate, Sinzig Judith, Albayrak Özgür, Rietschel Marcella, Nöthen Markus M, Bramham Clive R, Werge Thomas, Hebebrand Johannes, Haavik Jan, Andreassen Ole A, Cichon Sven, Steen Vidar M, Le Hellard Stéphanie
DCLK1 variants are associated across schizophrenia and attention deficit/hyperactivity disorder.
PLoS One 2012;7(4):e35424. Epub 2012 apr 23
PMID: 22539971

Halleland Helene Barone, Haavik Jan, Lundervold Astri J
Set-shifting in adults with ADHD.
J Int Neuropsychol Soc 2012 Jul;18(4):728-37. Epub 2012 mai 22
PMID: 22613368

Küpper Thomas, Haavik Jan, Drexler Hans, Ramos-Quiroga Josep Antoni, Wermelskirchen Detlef, Prutz Christin, Schauble Barbara
The negative impact of attention-deficit/hyperactivity disorder on occupational health in adults and adolescents.
Int Arch Occup Environ Health 2012 Nov;85(8):837-47. Epub 2012 jul 3
PMID: 22752312

Landaas E T, Halmøy A, Oedegaard K J, Fasmer O B, Haavik J
The impact of cyclothymic temperament in adult ADHD.
J Affect Disord 2012 Dec;142(1-3):241-7. Epub 2012 jul 26
PMID: 22840630

Fredriksen Mats, Halmøy Anne, Faraone Stephen V, Haavik Jan
Long-term efficacy and safety of treatment with stimulants and atomoxetine in adult ADHD: A review of controlled and naturalistic studies.
Eur Neuropsychopharmacol 2012 Aug. Epub 2012 aug 20
PMID: 22917983

4 forskningspublikasjoner i 2012

Kleppe, R, Ghorbani, S.Fossbakk1, A, Martinez A, Haavik, J.
Modeling the Dynamics of Dopamine Biosynthesis and its Regulation
10th International Catecholamine symposium, Asilomar 2012

Johansson, S.Roque, F., Jacobsen, KK, Knappskog, PM, Haavik J.
Exome sequencing in adults with a family history of ADHD.
World Congress of Psychiatric Genetics 2012

Jacobsen, KK, Kleppe R, Mavroconstanti, T. Johansson, S. Haavik J
Genetic variation in genes encoding 14-3-3 proteins in ADHD
World Congress of Psychiatric Genetics, Hamburg 2012

Fossbakk, A, Knappskog, PM, Martinez A and Jan Haavik
Effects of missense mutations in tyrosine hydroxylase (TH) found in patients with neurological disorders attributed to TH deficiency
10th International Catecholamine symposium, Asilomar 2012

Forskningsprosjekt 911626

Molecular marker and target discovery in prostate cancer by transcriptional reprogramming of prostate cells

Prosjektansvarlig: **Karl-Henning Kalland** (Kalland@gades.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Omprogrammering av prostata kreftceller

Omfattende ny innsikt i molekylære mekanismer for genregulering opnar for styrt omprogrammering av kreftceller. Screening er i gang for å finne nye stoff som omprogrammerer undergrupper av tumordannende celler og for å identifisere dei molekylære mekanismene.

I dette prosjektet er det etablert ein ny eksperimentell modell for stegvis utvikling av prostatakraft. Med utgangspunkt i normale prostataceller har vi gjennom fleire år selektert celletyper med stadig fleire av dei eigenskapane som er typiske for kreftceller. Dette omfattar evne til å invadere bindevev og lage svulstar og dottersvulstar i forsøksdyr. Genetiske analyser av same type som blir brukt i rettsmedisinen, viser at alle dei svært ulike celletypene stammar frå den første godarta cella. Prosjektet har også etablert avanserte metodar som kan avlese i kva grad alle menneskets gener er slått på i dei ulike celletypene. Denne informasjonen er blitt integrert med regulatoriske, såkalla epigenetiske mønster, i regulatorområda for genene basert på genomvide analyser som også er etablerte i dette prosjektet. Resultatet er at eit sett av transkripsjonsfaktorar og regulatoriske RNA molekyl (microRNA) er blitt identifiserte og vil bli brukte til å styre ulike celler i modellen i ønska utviklingsbaner. Det er dette som er meint med omprogrammering, og strategien er i slekt med den som blir brukt for å lage pluripotente stamceller frå vaksne bindevevsceller. I noverande stadium blir dei aktuelle transkripsjonsfaktorane og microRNA klonar og førte inn i cellene ved hjelp av retrovirus. Fluorescerande rapporteringsmolekyl blir introduserte i cellene for å overvake omprogrammeringa. Hypotesen er at effektiv omprogrammering av gitte celletyper vil krevje heilt spesielle kombinasjonar av fleire ulike transkripsjonsfaktorar, og dette blir systematisk utprøvd. Så langt har heil eller delvis omprogrammering av genuttrykket i EMT-programmet lukkast i denne modellen. EMT representerer eit omfattande og koordinert genprogram som det blir meir og meir klart at kreftsvulstar inne i mennesket utnyttar for å invadere nabovæv og spesielt for å lage dottersvulstar rundt i kroppen. Det ser ut til at kreftceller kan gjennomgå fleire syklusar av EMT og tilbakeprogrammering (reversert EMT = MET) i løpet av den tida kreft utviklar seg og spreier seg rundt i organismen. Nye behandlingsskema som grip inn i denne omfattande programmeringa, er eit grunnlag for ny kreftbehandling. Nylig er det oppdaga at MET også representerer eit essensielt steg ved programmering/induksjon av pluripotente stamceller.

Grunntanken er at ein må demonstrere kontroll med genprogrammering ved å faktisk klare å forandre celler i ønska utviklingsretningar, og at dette er enklast å meistre i ein eksperimentell cellekulturmodell i første omgang. Vidare er målet å klare det same i dyremodellen som vi har etablert, for deretter å selektere det som kan utviklast mot ny kreftbehandling av pasientar. Den eksperimentelle modellen blir no brukt til screening av stoff som har evne til å påverke undergrupper av tumordannende celler. Samtidig prøver vi å identifisere dei molekylære angrepsmåla for dei aktive stoffa ved hjelp av ny metodologi som er under utvikling.

7 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Krakstad Camilla, Birkeland Even, Seidel Danila, Kusonmano Kanthida, Petersen Kjell, Mjøs Siv, Hoivik Erling A, Wik Elisabeth, Halle Mari Kylesø, Oyan Anne M, Kalland Karl-Henning, Werner Henrica Maria Johanna, Trovik Jone, Salvesen Helga
High-Throughput Mutation Profiling of Primary and Metastatic Endometrial Cancers Identifies KRAS, FGFR2 and PIK3CA to Be Frequently Mutated.

PLoS One 2012;7(12):e52795. Epub 2012 des 27

PMID: 23300780

Birkeland E, Wik E, Mjøs S, Hoivik E A, Trovik J, Werner H M J, Kusonmano K, Petersen K, Raeder M B, Holst F, Oyan A M, Kalland K-H, Akslen L A, Simon R, Krakstad C, Salvesen H B

KRAS gene amplification and overexpression but not mutation associates with aggressive and metastatic endometrial cancer.

Br J Cancer 2012 Dec;107(12):1997-2004. Epub 2012 okt 25

PMID: 23099803

Werner Henrica M J, Berg Anna, Wik Elisabeth, Birkeland Even, Krakstad Camilla, Kusonmano Kanthida, Petersen Kjell, Kalland Karl H, Oyan Anne M, Akslen Lars A, Trovik Jone, Salvesen Helga B

ARID1A loss is prevalent in endometrial hyperplasia with atypia and low-grade endometrioid carcinomas.
Mod Pathol 2012 Oct. Epub 2012 okt 19
PMID: 23080032

Straume Oddbjørn, Shimamura Takeshi, Lampa Michael J G, Carretero Julian, Øyan Anne M, Jia Di, Borgman Christa L, Soucheray Margaret, Downing Sean R, Short Sarah M, Kang Soo-Young, Wang Souming, Chen Liang, Collett Karin, Bachmann Ingeborg, Wong Kwok-Kin, Shapiro Geoffrey I, Kalland Karl Henning, Folkman Judah, Watnick Randolph S, Akslen Lars A, Naumov George N
Suppression of heat shock protein 27 induces long-term dormancy in human breast cancer.
Proc Natl Acad Sci U S A 2012 May;109(22):8699-704. Epub 2012 mai 15
PMID: 22589302

Mannelqvist Monica, Stefansson Ingunn M, Wik Elisabeth, Kusonmano Kanthida, Raeder Maria B, Øyan Anne M, Kalland Karl-Henning, Moses Marsha A, Salvesen Helga B, Akslen Lars A
Lipocalin 2 expression is associated with aggressive features of endometrial cancer.
BMC Cancer 2012;12():169. Epub 2012 mai 6
PMID: 22559235

Krakstad C, Trovik J, Wik E, Engelsen I B, Werner H M J, Birkeland E, Raeder M B, Øyan A M, Stefansson I M, Kalland K H, Akslen L A, Salvesen H B
Loss of GPER identifies new targets for therapy among a subgroup of ERa-positive endometrial cancer patients with poor outcome.
Br J Cancer 2012 May;106(10):1682-8. Epub 2012 mar 13
PMID: 22415229

Moen Ingrid, Jevne Charlotte, Wang Jian, Kalland Karl-Henning, Chekenya Martha, Akslen Lars A, Sleire Linda, Enger Per Ø, Reed Rolf K, Øyan Anne M, Stühr Linda E B
Gene expression in tumor cells and stroma in dsRed 4T1 tumors in eGFP-expressing mice with and without enhanced oxygenation.
BMC Cancer 2012;12():21. Epub 2012 jan 17
PMID: 22251838

3 forskningspublikasjoner i 2012

Olsen JR, Ke XS, Rostad K, Hellem MR, Qu Y, Lin B, Lorens JB, Micklem DR, Haugen H, Gravdal K, Halvorsen OJ, Akslen LA, Rotter VA, Oyan AM, Kalland KH.
The transcription factor p63 induces selected gene expression modules associated with mesenchymal to epithelial transition.
Annual Meeting American Association for Cancer Research. Chicago IL, USA, 2. apr. 2012. Abstract 1290.

Qu Y, Zhang J, Li WC, Hellem MR, Rostad K, Liu RH, Zhang WD, Oyan AM, Kalland KH, Ke XS.
miR203 induces mesenchymal to epithelial transition via repressing SNAI2 and activating P-cadherin in prostate cells.
Annual Meeting American Association for Cancer Research. Chicago IL, USA, 3. apr. 2012. Abstract 4128.

Liu RH, Jin H, Ke XS, Qu Y, Hellem MR, Rostad K, Øyan AM, Kalland KH and Zhang WD.
Effect of the phytochemical crinumaquine on prostate and prostate cancer cell lines.
Annual Meeting American Association for Cancer Research. Chicago IL, USA, 3. apr. 2012. Abstract 4762.

Forskningsprosjekt 911747

Screening of Natural Compounds Inhibiting Wnt/ β -catenin Activity in Prostate Cancer Stem Cells

Prosjektansvarlig: **Xisong Ke** (Xisong.Ke@gades.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Current anti-cancer drug therapies all too often fail due to drug resistance. Many first-line drugs are not effective against cancer stem cells (CSCs) that must be eradicated to achieve cures. Therefore, targeting these drivers of tumorigenesis, the CSCs, should be a high priority in pursuit of more effective cancer therapies.

During the last years, we have established a stepwise prostate carcinogenesis model (EPT3) and representing the first tumorigenic prostate model without the use of external oncogenes. The unique prostate cancer model provides an excellent platform for discovery and development of anti-cancer drugs.

Accumulated evidences have demonstrated a significant role of WNT/ β -catenin signaling in prostate cancer. Using a fluorescence-based Wnt reporter, we have detected and isolated a small minority EPT3 cells with high WNT/ β -catenin signaling activity. Several assays provided evidence that these Wnt (+) cells are putative cancer stem cells.

By collaboration with Prof. Weidong Zhang at the Second Military Medical University, China, we have gotten access to a library containing over 6000 natural compounds purified from 8000 Chinese herbal medicines' extracts belonging to 342 plant families. In a pilot screening of Wnt inhibitors, 9 out of 600 compounds showed selective cytotoxicity to Wnt(+) cells compared to Wnt(-) cells at 5 μ M. Very interestingly, 5 of them were purified from the same plant *Inula japonica*, thus representing a promising strategy to develop anti-cancer drugs using our CSC model and the natural compound library. The next plans will be to 1) expand the primary screening scale to get more leading compounds, 2) Characterize the the leading compound candidates including pathway specificity and cell line selectivity. 3) Functional evaluation of the leading compounds.

Treatment resistant depression in bipolar disorder - a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy

Prosjektansvarlig: **Ute Kessler** (ute.kessler@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Bipolar lidelse er karakterisert ved gjentatte stemningssvingninger gjennom livet. Medikamentell behandling har god effekt ved manier, men er mindre effektivt ved depressive episoder. Vi gjennomfører en randomisert kontrollert multisenterstudie der vi sammenligner elektrokonvulsiv (ECT) og farmakologisk behandling ved terapiresistent bipolar depresjon.

Bipolar lidelse er en affektiv lidelse, karakterisert ved gjentatte stemningssvingninger gjennom livet. Tilstanden er forbundet med økt risiko for suicid spesielt i depressive faser, betydelig funksjonstap og er en viktig årsak til uførhet. Behandlingsalternativene og effekten av disse spesielt ved de depressive fasene er fortsatt utilstrekkelige for mange pasienter. Vi gjennomfører derfor en randomisert kontrollert studie der vi sammenligner elektrokonvulsiv terapi (ECT) og farmakologisk behandling ved terapiresistent bipolar depresjon.

ECT er en effektiv behandlingsmetode ved unipolare alvorlige depresjoner, og antas på bakgrunn av klinisk erfaring å være den mest effektive behandlingen ved bipolar depresjon som responderer dårlig på medikamenter. Det foreligger imidlertid ikke randomiserte kontrollerte sammenligninger av ECT og medikamentell behandling ved bipolar depresjon. Sikkerheten ved ECT er godt dokumentert. Kognitive bivirkninger er vanlig like etter ECT behandling, og selv om det foreligger studier som viser at ECT ikke gir langvarige kognitive bivirkninger, er dette fremdeles ikke godt nok undersøkt.

Det er gjennom flere studier vist at det er holdepunkter for at inflammasjon kan knyttes til depresjon gjennom cytokinsystemet. Få studier har til nå undersøkt disse forholdene ved bipolar depresjon. I studien ble det inkludert 73 pasienter med alvorlig terapiresistent (definert som at to medikamentelle behandlingsalternativer er prøvd) bipolar depresjon. Pasientene ble randomisert til ECT eller til medikamentell behandling. Den medikamentelle behandlingen ble bestemt fritt av behandlende lege innenfor rammene av en internasjonal anerkjent medikamentalgorithm.

Studien omfatter 3 delprosjekter:

1. Sammenligning av effekt på depresjonsdybde og funksjonsnivå av de to behandlingsformene.
 2. Sammenligning av bivirkninger i de to behandlingsformene med vekt på kognitive forandringer like etter behandling og etter seks måneder. Vi bruker nevropsykologiske tester som er designet for repeterte målinger og som er egnet for en symptombelastet pasientgruppe.
 3. Ulike studier har vist en aktivering av Cytokinsystemet både hos pasienter med vanlig tilbakevendende depresjon og ved bipolar depresjon. I denne studien av deprimerede bipolare pasienter undersøkes inflammasjonsprosesser ved inklusjon og etter gjennomført behandling.
- Studien er en nasjonal multisenterstudie som utgår fra BRAIN (Bipolar Research And Innovation Network) og Regionalt forskningsnettverk for stemningslidelser (MoodNet). Alle pasientene er også inkludert i den pågående deskriptive BRAIN-studien.

Status og framdrift: Pasientinkluderingen startet våren 2008 og ble avsluttet våren 2011. Siste året har hovedvekten av arbeidet lagt på å gjennomføre kontrollundersøkelser 1/2, 1 og 2 år etter inklusjonen, publisere data fra baselinematerialet og BRAIN-studien, og å analysere data fra intervensjonsfasen. To kandidater har startet med organisert forskerutdanning (PhD) ved UiB i tilknytning til prosjektet; Helle Schøyen og Ute Kessler. Schøyen har avlagt doktorgraden i 2012, og begge har presentert studien i ulike fora. Studien er finansiert av bevilgning fra Helse Vest, midler fra de deltakende sykehusavdelinger og fra Universitetet i Bergen, Universitetet i Oslo og NTNU.

2 forskningspublikasjoner i 2012

Kessler, U; Schøyen, H; Andreassen, O; Bergsholm, P; Eide, G; Hammar, Å; Malt, U; Ødegaard, K; Morken, G; Sundet, K; Vaaler, A

The neurocognitive profile in depressed therapy resistant bipolar disorder inpatients
Bipolar Disorders 2012 ;Volum 14. s. 91-91

Schøyen, H; Kessler, U; Auestad, B; Bergsholm, P; Malt, U; Andreassen, O; Ødegaard, K; Vaaler, A; Morken, G
Treatment resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy.
Bipolar Disorders 2012 ;Volum 14. s. 45-45

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Helle Schøyen

Socio-economic status, education and occupational outcome in bipolar disorder
Disputert: April 2012

Hovedveileder: Gunnar Morken

Forskningsprosjekt 911567

Cellular immunological functions in patients with myelodysplasia

Prosjektansvarlig: **Astrid Olsnes Kittang** (Astrid.Olsnes@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Myelodysplastiske syndromer (MDS) er en gruppe klonale stamcellesykdommer der 30 % utvikler AML (akutt myelogen leukemi). Sykdommen kan forekomme som følge av annen hematologisk sykdom eller som komplikasjon etter kjemo- eller radioterapi. Insidensen er forventet økende med stadig bedre langtidsoverlevelse etter kreftbehandling.

Endringer vedrørende regulatoriske T-celler, Th17-celler og CD8-positive celler er beskrevet i MDS. Det finnes flere hypoteser på hvordan en myelodysplastisk klon oppstår. Man tenker seg at sykdommen oppstår på stadiet "committed myeloid precursor" i utviklingen av de hematopoietiske stamcellene. Hos lavrisikopasientene er immunsystemet ofte svært aktivert med et høyt nivå av inflammatoriske cytokiner i benmargen. En del av disse, som TGF- β og TNF- α virker myelosupprimerende og proapoptotisk på de myeloide forstadiene. Man har også sett sammenheng mellom cytokinprofiler i serum og plasma og overlevelse. Serum proteom profilering har identifisert CXCL4 og CXCL7 som prognostiske markører. Pardanani og medarbeidere har også vist prognostisk verdi av plasmanivå av CXCL10, IL-6 og IL-7.

Vi har utført åtte-parameter flowcytometriske analyser av kjemokinreseptoruttrykket på ferske T-celler fra MDS-pasienter over tre år har vi vist at høyt uttrykk av kjemokinreseptoren CXCR4 på CD8-positive T-celler forekommer hos MDS-pasienter med lengre overlevelse (Expression patterns of chemokine receptors on circulating T cells from myelodysplastic syndrome patients, Sand et al, akseptert for publikasjon i Oncoimmunology vinteren 2012/2013). Kjemokinreseptoruttrykket til T-cellene viste en dominans av modne og aktiverte celler gjennom økning av uttrykket av CCR3, CCR5, CX3CR1 og reduksjon av CCR7 for enkelte undergrupper. Vi så også en reduksjon av CCR4 på CD4+ celler hos lavrisikopasienter.

I samarbeid med dr. Shahram Kordasti ved Kings College London har prosjektets del om myeloid deriverte supressorceller (MDSC) blitt iverksatt, og preliminare resultater viser en økning av CXCR4-uttrykk på granulocytære MDSC hos pasienter med høyrisiko MDS. Vi ser også tydelige forskjeller i prosentandel av monocytoid og granulocytære MDSC når vi sammenligner prøver fra blod og benmarg. Vi er nå i gang med funksjonelle assays for å evaluere supressorfunksjonen til cellene, samt å se på korellasjoner mellom uttrykket av disse cellene og ulike T-celle subsets.

Prosjektet har fra januar 2013 fått tilknyttet en PhD-stipendiat som vil arbeide videre med funnene i prosjektets første del med funksjonelle studier av utvalgte kjemokinreseptorer og utprøving av små-molekulære inhibitorer in vitro.

Forskningsprosjekt 911486

Spektroskopi av okulære svulster

Prosjektansvarlig: **Jørgen Krohn** (jorgen.krohn@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Flerregional behandlingstjeneste for episkleral brachyterapi.

Haukeland Universitetssykehus har en flerregional behandlingstjeneste for episkleral brachyterapi og mottar pasienter fra hele landet til utredning og behandling av øyesvulster. Det kan være vanskelig å skille mellom ulike typer av maligne og benigne svulster, og det er derfor behov for nye metoder som kan sikre en korrekt diagnose før behandling.

Prosjektet tar sikte på å utvikle optisk spektroskopi til en non-invasiv eller minimal invasiv metode for diagnostikk av øyesvulster. Ved såkalt Vis/NIR spektroskopi sendes lys i den synlige og nær-infrarøde delen av spekteret (500-1000 nm) inn i tumor. Deretter detekteres det reflekterte lyset, og ved hjelp av et spektrometer fremstilles et absorpsjonsspekter som gir informasjon om svulstens struktur og innhold av melanin, oksygenert hemoglobin, ikke-oksygenert hemoglobin og en rekke andre kromoforer. Den nær-infrarøde delen av lyset penetrerer relativt dypt inn i vevet, og de spektroskopiske målingene kan derfor gjøres transskleralt, dvs. at den fiberoptiske proben både avgir og detekterer lyset gjennom øyets senehinne (sclera). Transskleral optisk spektroskopi vil også kunne benyttes i forbindelse med episkleral brachyterapi for å sikre en korrekt plassering av strålekilden samt for å registrere behandlingseffekten ved å måle endringer i svulstens absorpsjonsmønster etter bestråling. Ingen av dagens diagnostiske metoder er særlig spesifikke, og biopsi av tumor er forbundet med en relativt stor risiko for komplikasjoner. Prosjektet vil derfor kunne få stor betydning for pasienter med ulike former for øyesvulster både når det gjelder diagnostikk og behandling.

Sammen med forskere fra Biophotonics Group ved Lunds Universitet i Sverige, har vi gjennomført en rekke studier med transskleral spektroskopi av eksperimentelle svulster i griseøyne. Vi har vist at det ved hjelp av optisk spektroskopi er mulig å prediktere innholdet av melanin, hemoglobin og ulike kombinasjoner av slike biologiske kromoforer i chorioidale svulster. Det siste året har vi utviklet en håndholdt fiberoptisk probe med optimal geometri for å sende og motta lys gjennom øyevæggen. Denne proben vil kunne benyttes til in vivo målinger uten å skade øyet. Nylig har vi avsluttet en studie av uveale maligne melanomer i enukleerte humane øyne, hvor vi viste at det er signifikante korrelasjoner mellom svulstens absorpsjonsspekter og deres morfologi, melanininnhold og tetthet av blodkar. Alle disse studiene er publisert i internasjonale tidsskrifter. Vi planlegger nå en klinisk utprøving av metoden for å lage en database over spektrale endringer avhengig av tumortype. Prosjektet oppfyller dermed målsetningen om å utvikle transskleral spektroskopi til en ny metode for diagnostikk av intraokulære svulster.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Krohn Jørgen, Svenmarker Pontus, Xu Can T, Mørk Sverre J, Andersson-Engels Stefan

Transscleral optical spectroscopy of uveal melanoma in enucleated human eyes.

Invest Ophthalmol Vis Sci 2012 Aug;53(9):5379-85. Epub 2012 aug 9

PMID: 22729436

Krohn Jørgen, Kjersem Bård

A modified digital slit lamp camera system for transillumination photography of intraocular tumours.

Br J Ophthalmol 2012 Apr;96(4):475-7. Epub 2011 nov 23

PMID: 22113190

Xu Can T, Svenmarker Pontus, Andersson-Engels Stefan, Krohn Jørgen

Transscleral visible/near-infrared spectroscopy for quantitative assessment of haemoglobin in experimental choroidal tumours.

Acta Ophthalmol 2012 Jun;90(4):350-6. Epub 2010 des 14

PMID: 21155981

2 forskningspublikasjoner i 2012

Krohn J, Kjersem B.

A digital slit lamp camera system for conventional and infrared transillumination photography of intraocular tumours.

Acta Ophthalmol 90 Suppl. 250:80-80.

Krohn J, Svenmarker P, Xu CT, Andersson-Engels S.

Transscleral optical spectroscopy of uveal melanoma.

Acta Ophthalmol 90 Suppl. 250:69-69.

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Pontus Svenmarker

Optical spectroscopy and fluorescence imaging for cancer diagnostics.

Disputert: April 2012

Hovedveileder: Stefan Andersson-Engels

Forskningsprosjekt 911571

Human immune response to Giardia lamblia infection and its implications for development of long term sequelae

Prosjektansvarlig: **Nina Langeland** (nina.langeland@mofa.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for trope- og importsykdommer.

Immunresponser og senskader etter Giardia-infeksjon

Uventet mange fikk sykdom etter giardiautbrudd i Bergen 2004, langvarig sykdom ble korrelert til immunresponser.

Prosjektet er en del av langvarig oppfølging etter et stort utbrudd av giardia i Bergen i 2004. Den tredje doktorgraden med utgangspunkt i oppfølgingsstudier ble avlagt i januar 2012. Hovedarbeidet i 2012 var analyser av en kohort av pasienter med vedvarende sykdom, som i 2011 ble klassifisert klinisk, evaluert med spektroskopi og funksjonell MRI samt tatt omfattende kjemiske og immunologiske analyser av. I tillegg til den første artikkelen om immunresponser i 2011 i J Inf Diseases, er det publisert en oppfølgingsstudie i 2012 som viste korrelasjon mellom kliniske symptomer og immunresponser både i cytotoksiske T-celler, og også i CD4 og CD8 celler. Analysene av spektroskopi-data og fMRI data er i gang.

En postdoc er tilknyttet prosjektet. Det samme gjelder to forskerlinjestudenter.

En av forskerlinjestudentene er i studieåret 2012-2013 i San Diego, USA, hos en samarbeidende gruppe. Arbeidet består av kloning av overflateproteiner på giardia, og deretter vurdere om pasientene fra utbruddet i Bergen fremdeles har spesifikk antistoffrespons til dette. Dette er særlig av interesse i forbindelse med vaksineutvikling.

Den andre forskerlinjestudenten har arbeidet med atopisk sykdom og risiko for senfølger av giardia, med utgangspunkt i 3-årsoppfølging etter utbruddet, artikkelen ble publisert i 2012.

En vitenskapelig assistent er i ferd med å tilsettes på prosjektet, delfinansiert over Helse Vest midler og midler fra Allmennmedisinsk Forskningsfond. Han vil arbeide med data fra oppfølgingen 6 år etter utbruddet, hvor vi i tillegg til longitudinelle data som i 2- og 3-årsoppfølgingene, også har samlet inn data om søvnforstyrrelser hos pasientene.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Hunskar Gunnhild S, Langeland Nina, Wensaas Knut-Arne, Hanevik Kurt, Eide Geir Egil, Mørch Kristine, Rortveit Guri
The impact of atopic disease on the risk of post-infectious fatigue and irritable bowel syndrome 3 years after Giardia infection. A historic cohort study.
Scand J Gastroenterol 2012 Sep;8-9(47):956-61. Epub 2012 jul 2
PMID: 22746290

Wensaas Knut-Arne, Langeland Nina, Hanevik Kurt, Mørch Kristine, Eide Geir Egil, Rortveit Guri
Irritable bowel syndrome and chronic fatigue 3 years after acute giardiasis: historic cohort study.
Gut 2012 Feb;61(2):214-9. Epub 2011 sep 12
PMID: 21911849

Hanevik Kurt, Kristoffersen Einar K, Sørnes Steinar, Mørch Kristine, Næss Halvor, Rivenes Ann C, Bødtker Jørn E, Hausken Trygve, Langeland Nina
Immunophenotyping in post-giardiasis functional gastrointestinal disease and chronic fatigue syndrome.
BMC Infect Dis 2012 Oct;12(1):258. Epub 2012 okt 14
PMID: 23061432

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Kurt Hanevik
Post-giardiasis functional gastrointestinal disorders and chronic fatigue syndrome
Disputert: Januar 2012
Hovedveileder: Nina Langeland

Forskningsprosjekt 911748

Exercise Training to Reduce Ventricular Arrhythmia in Patients with Ischemic Heart disease and ICD- The Ethic Study

Prosjektansvarlig: **Alf Inge Larsen** (alfil@broadpark.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.

ETHIC (Exercise Training to Reduce Ventricular Arrhythmia in Patients with Ischaemic Heart Disease and ICD) studien er en prospektiv kontrollert "open label" kohort studie. Studie populasjonen består av pasienter med hjertesvikt og "implantable cardioverter defibrillator" (ICD). Pasientene gjennomfører en tre måneders treningsperiode (høyintensiv aerob trening 3x ukentlig) versus en kontrollgruppe uten noen intervensjon.

Den underliggende hypotese er at denne form for trening er i stand til å bedre koronar perfusjon hos hjertesviktpasienter med ICD og at en slik reduksjon i ischemi hos denne pasientgruppen kan føre til reduksjon i hyppighet av dysrytmi. Markøren "Ischemia modulated albumin" IMA måles i forbindelse med stress testing før og etter avsluttet treningsintervensjon, det registreres også maksimalt oksygenopptak før og etter intervensjonen, for å bekrefte at treningen har hatt ønsket effekt. Arytmi hendelser leses av før og etter intervensjonen ved såkalt ICD interrogering, og vi ønsker å få svar på om det er trygt for denne populasjonen å bedrive fysisk aktivitet slik andre liknende studier antyder. Vi undersøker videre også hvorvidt en slik trenings intervensjon påvirker livskvalitet ettersom det er et kjent fenomen at ICD pasienter ofte er engstelige for å pådra seg sjokk fra ICD i forbindelse med fysisk aktivitet/høy puls. Det er gjort svært få studier på trening av ICD pasienter, vi undersøker også gjennomføringsevnen av slik trening (feasibility) med særlig fokus på sikkerhetsaspektet. Videre hvorvidt en slik treningsintervensjon påvirker livskvalitet, da det er et kjent fenomen at ICD pasienter ofte er engstelige for å pådra seg ICD sjokk i forbindelse med fysisk aktivitet/høy puls.

ETHIC prosjektet er grunnlaget for Kjetil Isaksens Ph.d prosjektet som veiledes av Alf Inge Larsen Prof. Dr. Med og Biveileder Peter Scott Munk MD, PhD

Fremdrift Ph.d prosjektet- ETHIC intervensjon- publikasjoner:

- Rekruttering og gjennomføring av datainnsamling/trening i perioden våren 2009 til våren 2012. Totalt 40 pasienter hvorav 25 i treningsarmen av intervensjonen.
- Artikkel 1 En oversiktsartikkel om tidligere arbeider på trening av pasienter med ICD, publisert Epub 2011. Hard copy 2012. Man fant der at det forelå få resultater fra RCTs., men at trening syntes å være relativt sikkert. Imidlertid foreligger det svært lite data mht angst, depresjon og livskvalitet.
- Artikkel 2 Kvalitativ undersøkelse på effekt av trening hos ICD pasienter. Kombinasjon med Ph.d kandidat Ingvild Morkens arbeid. Hovedresultatet der var at trening i et rehabiliteringssenter under kyndig veiledning sammen med likesinnede øket motivasjonen til å trene hardere som igjen førte til en mer aktiv livsstil assosiert med bedret sinnsstemning.
- Artikkel 3. En tverrsnittsstudie som ser på forekomst av "sjokk-angst" knyttet til forekomst av arrytmi og ICD terapi. Pacing Clin Electrophysiol. 2012. Man fant her at tachycardi per se kan fremme angst og depresjon hos pasienter med ICD.
- Høst 2012, startet arbeid med data bearbeiding fra ETHIC intervensjonen.
- Høst 2012- 2013- 2014 fortsette data analyser. Skrivearbeid med resterende publikasjoner og sammenskriving. Forventet klar for disputas vår 2015.

Fremdrift av Ph.d prosjektet for kandidat Kjetil Isaksen- opplæringsdelen (30 studiepoeng):

- Vår 2011, avlagt eksamen ved UiS, Grunnkurs Statistikk 5 stp.
- Poster Kardiologisk vårmøte Bergen mai 2011: 1 stp.
- Oral abstract presentasjon Nordisk/Baltisk kardiologisk forenings årsmøte Riga juni 2011: 2 stp.
- Spesialitet Indremedisin (papirer innsendt pr mars 2012): 5 stp.
- Midtveisevaluering september 2012: 1 stp.
- Grunnkurs medisinsk og helsefaglig forskning (november 2012): 8 stp.
- Spesialist indremed:5 stp.
- Nettkurs i stat:5 stp.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Morken I M, Norekvål T M, Isaksen K, Munk P S, Karlsen B, Larsen A I

Increased confidence to engage in physical exertion: older ICD recipients' experiences of participating in an exercise training programme.

Eur J Cardiovasc Nurs 2012 Mar. Epub 2012 mar 28

PMID: 22457373

Morken Ingvild M, Isaksen Kjetil, Karlsen Bjørg, Norekvål Tone M, Bru Edvin, Larsen Alf Inge

Shock anxiety among implantable cardioverter defibrillator recipients with recent tachyarrhythmia.

Pacing Clin Electrophysiol 2012 Nov;35(11):1369-76. Epub 2012 sep 4

PMID: 22946670

Isaksen Kjetil, Morken Ingvild Margreta, Munk Peter Scott, Larsen Alf Inge

Exercise training and cardiac rehabilitation in patients with implantable cardioverter defibrillators: a review of current literature focusing on safety, effects of exercise training, and the psychological impact of programme participation.

Eur J Prev Cardiol 2012 Aug;19(4):804-12.

PMID: 22988593

Forskningsprosjekt 911682

Characterisation of altered biomolecular interaction networks in insulin resistance and their evaluation as potential therapeutic targets

Prosjektansvarlig: **Aurelia E Lewis** (aurelia.lewis@mbi.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

This project aims to acquire further understanding of the molecular changes occurring in adipose tissue of obese subjects, compared to healthy individuals, by identifying significant alterations in protein-lipid interaction networks.

Background for the project

Obesity is a condition that can lead to insulin resistance associated with increased risks of type 2 diabetes. Although a clear epidemiological link between obesity and type 2 diabetes has been established, the exact underlying molecular mechanisms contributing to the development of insulin resistance in the adipose tissue remain however unclear and research efforts understanding the global effects of insulin resistance are therefore required.

Adipocytes from obese subjects often carry defects in insulin-mediated activity of the lipid kinase, class I phosphatidylinositol 3 kinase. This is reflected by an imbalance in the levels of biomolecules produced by the kinase, i.e the phospholipids PtdIns(3,4)P2 and PtdIns(3,4,5)P3 (3P-PI), which bind to and regulate the activity of proteins, via specific binding modules. We hypothesize that an imbalance of the mass levels of these phospholipids leads to the disturbance of protein-lipid interaction networks, thereby contributing to insulin resistance. This project aims to identify changes in proteo-PI interaction complexes in normal/healthy and pathological states: i) in human primary cell cultures for adipocyte differentiation and ii) in comparison analyses of adipose tissue from healthy and obese subjects. Characterisation of these interactomes will be achieved using global and quantitative mass spectrometry and validated by biochemical methods. Candidate interaction complexes will be tested in their requirement for insulin-mediated adipogenesis. The discovery of networks that are specifically altered in adipose tissue of obese subjects will be evaluated as potential targets for the generation of novel therapeutics.

Results: Sub-Cellular and Temporal Activation of the PI3k-Akt Pathway under Adipocyte Differentiation

We have investigated the normal status of PI3K activity upon normal pre-adipocyte differentiation in cytoplasmic fractions as well as in nuclei. We have now obtained data showing that the PI3K pathway is rapidly activated in the cytoplasm following stimulation with insulin. In addition activation in the nucleus was also apparent but delayed. In contrast, long term differentiation stimulation for up to 7 days showed an increase in oil red staining (indicative of a differentiated status) and a concomitant increase in PI3K activity in nuclear fractions. These results indicate that the PI3K pathway is differently activated in a timely and spatial manner and warrant further subcellular studies to dissect the precise molecular mechanisms of PI3K signalling. We have also developed methods to detect the levels of PtdIns(3,4)P2 and PtdIns(3,4,5)P3 following lipid extraction and dot blots and demonstrated an increase in nuclear levels of PtdIns(3,4)P2 upon differentiation.

We will now set out to identify protein binding to 3P-PI upon differentiation using a quantitative mass spectrometry (MS) based proteomic method established in the laboratory. We will also obtain pre-adipocytes from normal and obese human subjects to identify changes in the nuclear composition of 3P-PI-protein interactomes. Identified interactions will be validated by biochemical and biophysical methods and tested in their requirement for insulin-mediated adipogenesis. The discovery of networks that are specifically altered in adipose tissue of obese subjects will be evaluated in the long term as potential targets for the generation of novel therapeutics.

2 forskningspublikasjoner i 2012

T. Karlsson, C. Vibe, V. Ardawatia and AE Lewis

Lipid signaling in the nucleus: Potential regulation of Ebp-1 mediated transcriptional repression by phosphoinositides
FEBS 2012

CS D'Santos and AE Lewis

Functional Proteomics: Mapping Lipid-Protein Interactomes. Integrative Proteomics. Book Chapter.

InTech. 2012. <http://www.intechopen.com/articles/show/title/functional-proteomics-mapping-lipid-protein-interactomes>

Forskningsprosjekt 911625

Endocrine therapy of Breast Cancer

Prosjektansvarlig: **Ernst A. Lien** (Ernst.Lien@med.uib.no), Helse Bergen HF

Kan brystkreftbehandling med tamoxifen forbedres?

Tamoxifen brukes ved brystkreft og doseres etter prinsippet «One-dose-for-all» uavhengig av vekt, alder, påvirkning av andre legemidler etc. Vi ønsker å forbedre behandlingen ved å justere dosene til den enkelte pasient. Målet er å redusere bivirkningene samtidig som en opprettholder eller forbedrer behandlingseffekten.

Antiøstroget tamoxifen er det mest brukt antikanserlegemiddel i verden. Det brukes i dag i behandling av alle stadier av brystkreft. Ved anvendelse av en egenutviklet metode for måling av tamoxifen i blod har vi funnet at noen genvarianter påvirker konsentrasjonen av tamoxifen. Det har vært holdepunkt for at en ved genanalyser kan plukke ut pasientgrupper som vil særlig ha gevinst av tamoxifenbehandling, mens andre vil ha større gevinst av andre former for behandling. Flere store kliniske studier som har undersøkt dette i detalj, har gitt motstridende resultat.

Vi har påvist at konsentrasjonen av tamoxifen og dets aktive metabolitter i blod og brystvev varierer opptil ti-fold fra pasient til pasient. Samtidig har vi observert at pasienter som har bivirkninger av tamoxifen, har høyere konsentrasjoner i blod og brystvev. Videre har vi funnet i kliniske studier at flere biologiske effekter av tamoxifen som er av betydning for kanservekst, ikke reduseres selv om en reduserer dosene betraktelig.

Dette indikerer at en kan redusere de doser som brukes i dag i betydelig grad, i alle fall hos en del pasienter, uten at antikansereffekten blir redusert. En dosejustering bør gjøres kontrollert basert på resultat av målinger av tamoxifenkonsentrasjoner i blod.

Vi ønsker å bekrefte funnene i oppfølgingsstudier på større pasientgrupper. Med tanke på dette bygger vi nå opp en biobank fra brystkreftpasienter. I tillegg deltar vi i komplementære studier i samarbeid med European Institute of Oncology i Milano hvor de opererer mer enn 2000 brystkreftpasienter årlig.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Gjerde Jennifer, Gandini Sara, Guerrieri-Gonzaga Aliana, Haugan Moi Line L, Aristarco Valentina, Mellgren Gunnar, Decensi Andrea, Lien Ernst A

Tissue distribution of 4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen and tamoxifen-N-oxide.

Breast Cancer Res Treat 2012 Jul;134(2):693-700. Epub 2012 mai 5

PMID: 22562123

Moi Line L Haugan, Flåeng Marianne Hauglid, Gjerde Jennifer, Madsen Andre, Røst Therese Halvorsen, Gudbrandsen Oddrun Anita, Lien Ernst A, Mellgren Gunnar

Steroid receptor coactivators, HER-2 and HER-3 expression is stimulated by tamoxifen treatment in DMBA-induced breast cancer.

BMC Cancer 2012;12():247. Epub 2012 jun 15

PMID: 22703232

2 forskningspublikasjoner i 2012

Søiland, H., Hagen, K.B., Gjerde, J., Lende, T.H., Lien, E.A

Breaking away: High fracture rates may merit a new trial of adjuvant endocrine therapy in Scandinavian breast cancer patients.

Acta Oncol., DOI 10.3109/0284186X.2012.742963, 2012

Gjerde J, Haugan Moi LL, Mellgren G, Lien EA

Tamoxifen metabolism and biological activity. Tamoxifen: Properties, Biological Activity and Health Benefits.

Nova Publishers Inc, New York, USA. 2012

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Line L. Haugan Moi

Endocrine treatment of breast cancer. Tamoxifen metabolism, steroid receptor coactivators and growth factor receptors

Disputert: Januar 2012

Hovedveileder: Gunnar Mellgren

Forskningsprosjekt 911559

The Axl receptor is an essential regulator of breast cancer metastasis and patient survival: Diagnostic and therapeutic development

Prosjektansvarlig: **James Lorens** (jim.lorens@biomed.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Metastasis accounts for >90% of cancer-related mortality. Hence, understanding how tumor cells spread and resist treatment is a major health issue.

Cancer cells carry oncogenic mutations that engender uncontrolled growth. However, recent evidence highlights epigenetic activation of stem cell-like, invasive and survival traits as crucial drivers of drug resistance and metastasis. These malignant features are evoked by microenvironmental factors (hypoxia, inflammation, drug treatment) that activate tumor epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), an embryonic gene program underlying epithelial plasticity that is prominent in aggressive cancer. Through our Helse Vest-funded studies we discovered that the Axl receptor tyrosine kinase is upregulated by EMT and essential for breast cancer metastasis. We developed a suite of novel Axl diagnostic and therapeutic targeting agents, including monoclonal antibodies, repurposed small molecule compounds and RNA interference systems. Using these Axl inhibitors we demonstrated that Axl signaling is required for EMT and cancer stem cell functions, drug resistance and metastasis in breast and pancreatic cancer models. We determined that the molecular basis for Axl signaling in aggressive cancer is related to a regulatory role in normal epithelial stem/progenitor cells. Collectively, these results form a conceptual basis for the development of new therapeutic approaches to treat advanced malignancies based on targeting Axl receptor signaling. The clinical significance of these results lies in the unique opportunity to develop novel Axl-based therapeutic strategies for clinical translation to treat malignant cancer.

8 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Sapkota Dipak, Costea Daniela Elena, Blø Magnus, Bruland Ove, Lorens James B, Vasstrand Endre N, Ibrahim Salah O
S100A14 inhibits proliferation of oral carcinoma derived cells through G1-arrest.
Oral Oncol 2012 Mar;48(3):219-25. Epub 2011 okt 26
PMID: 22032898

McCormack E, Haaland I, Venås G, Forthun R B, Huseby S, Gausdal G, Knappskog S, Micklem D R, Lorens J B, Bruserud O, Gjertsen B T
Synergistic induction of p53 mediated apoptosis by valproic acid and nutlin-3 in acute myeloid leukemia.
Leukemia 2012 May;26(5):910-7. Epub 2011 nov 8
PMID: 22064349

Oveland Eystein, Wergeland Line, Hovland Randi, Lorens James B, Gjertsen Bjørn Tore, Fladmark Kari E
Ectopic expression of Flt3 kinase inhibits proliferation and promotes cell death in different human cancer cell lines.
Cell Biol Toxicol 2012 Aug;28(4):201-12. Epub 2012 mar 16
PMID: 22422053

Pedersen Torbjorn O, Blois Anna L, Xue Ying, Xing Zhe, Cottler-Fox Michele, Fristad Inge, Leknes Knut N, Lorens James B, Mustafa Kamal
Osteogenic stimulatory conditions enhance growth and maturation of endothelial cell microvascular networks in culture with mesenchymal stem cells.
J Tissue Eng 2012;3(1):2041731412443236. Epub 2012 apr 4
PMID: 22511994

Radi Marco, Evensen Lasse, Dreassi Elena, Zamperini Claudio, Caporicci Marialessandra, Falchi Federico, Musumeci Francesca, Schenone Silvia, Lorens James B, Botta Maurizio
A combined targeted/phenotypic approach for the identification of new antiangiogenics agents active on a zebrafish model: from in silico screening to cyclodextrin formulation.
Bioorg Med Chem Lett 2012 Sep;22(17):5579-83. Epub 2012 jul 13
PMID: 22853993

Hatfield Kimberley J, Evensen Lasse, Reikvam Håkon, Lorens James B, Bruserud Øystein
Soluble mediators released by acute myeloid leukemia cells increase capillary-like networks.
Eur J Haematol 2012 Dec;89(6):478-90. Epub 2012 okt 26
PMID: 23046151

Christodoulou Michael S, Zunino Franco, Zuco Valentina, Borrelli Stella, Comi Daniela, Fontana Gabriele, Martinelli Marisa, Lorens James B, Evensen Lasse, Sironi Maurizio, Pieraccini Stefano, Dalla Via Lisa, Gia Ornella Maria, Passarella Daniele

Camptothecin-7-yl-methanthiole: semisynthesis and biological evaluation.
ChemMedChem 2012 Dec;7(12):2134-43. Epub 2012 okt 19
PMID: 23086693

McCormack Emmet, Silden Elisabeth, West Richard M, Pavlin Tina, Micklem David R, Lorens James, Haug Bengt Erik, Cooper Michael E, Gjertsen Bjorn T
Nitroreductase, a near infrared reporter platform for in vivo time-domain optical imaging of metastatic cancer.
Cancer Res 2012 Dec. Epub 2012 des 10
PMID: 23233739

Forskningsprosjekt 911687

Aging - cognition, imaging and genetics

Prosjektansvarlig: **Astri Johansen Lundervold** (astri.lundervold@psych.uib.no), Haraldsplass

Diakonale Sykehus

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

En longitudinell studie av normal aldring som omfatter nevropsykologiske, bildedannende og genetiske data

I løpet av 2011/2012 gjennomførte vi tredje undersøkelse av en gruppe eldre som i 2004 ble inkludert i et NFR støttet samarbeidsprosjekt med Universitetet i Oslo (PI: Professor Ivar Reinvang). Støtte fra Helse Vest har muliggjort gjennomføring av to oppfølgingsstudier av deltakere fra Bergen, og vi har nå tilgjengelig longitudinelle data fra omkring 100 eldre deltakere. Data omfatter resultater fra en omfattende nevropsykologisk undersøkelse av kognitiv funksjon, evne til luktidentifikasjon, MRI undersøkelse i henhold til en protokoll som omfatter 3D, DTI og fMRI data, så vel som blodprøver for genetiske analyser.

Prosjektets styrke skyldes både dets longitudinelle design og multidisiplinære/multimodale data. Dette gir også metodiske utfordringer, og prosjektmedarbeidere med spesialkompetanse innenfor medisinsk bildeanalyse, matematikk, informatikk, genetikk og klinisk nevropsykologi har vært og er avgjørende for å kunne bidra med ny kunnskap på et nasjonalt og internasjonalt sett svært aktivt forskningsfelt.

I løpet av 2012 har vi i Bergen videreført vårt arbeid med sammenstilling av data fra de ulike undersøkelsene. Dette har vært hovedfokus i et doktorgradsarbeid som er levert inn for vurdering, så vel som i pågående arbeid for tre andre PhD kandidater knyttet til prosjektet. I tillegg ble det igangsatt videre arbeid med fokus på luktidentifikasjonsdata, og samarbeidsprosjekt med forskere ved Universitetet i Oslo og Senter for medisinsk genetikk og Molekylærmedisin i Bergen på bakgrunn av vårt felles datamateriale (NCNG: The Norwegian Cognitive NeuroGenetics sample, se Espeseth et al., 2012 for mer informasjon).

Vi har deltatt med presentasjoner på nasjonale og internasjonale møter og konferanser, og i løpet av året har vi arrangert et seminar for prosjektdeltakerne der vi presenterte funn fra prosjektet. Lokalt har hatt regelmessige møter for forskere og studenter som arbeider med eller er interessert i tema knyttet til prosjektets data. Våre publikasjoner i 2012 viser spennet i vårt arbeid. I tillegg er fem publikasjoner fra prosjektet under review, og to snart klare for innsending til tidsskrift. I 2013 vil vi videreføre påbegynt arbeid fra 2012, og prosjektmedarbeidere vil i løpet av året ha utenlandsopphold der de vil arbeide videre med data fra prosjektet.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Ersland Kari M, Christoforou Andrea, Stansberg Christine, Espeseth Thomas, Mattheisen Manuel, Mattingsdal Morten, Hardarson Gudmundur A, Hansen Thomas, Fernandes Carla P D, Giddaluru Sudheer, Breuer René, Strohmaier Jana, Djurovic Srdjan, Nöthen Markus M, Rietschel Marcella, Lundervold Astri J, Werge Thomas, Cichon Sven, Andreassen Ole A, Reinvang Ivar, Steen Vidar M, Le Hellard Stephanie
Gene-based analysis of regionally enriched cortical genes in GWAS data sets of cognitive traits and psychiatric disorders.
PLoS One 2012;7(2):e31687. Epub 2012 feb 22
PMID: 22384057

Sivertsen Børge, Hysing Mari, Wehling Eike, Pallesen Ståle, Nordhus Inger Hilde, Espeseth Thomas, Lundervold Astri J
Neuropsychological performance in older insomniacs.
Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn 2012 Apr. Epub 2012 apr 10
PMID: 22490041

Westlye Erling Tjelto, Hodneland Erlend, Haász Judit, Espeseth Thomas, Lundervold Arvid, Lundervold Astri J
Episodic memory of APOE e4 carriers is correlated with fractional anisotropy, but not cortical thickness, in the medial temporal lobe.
Neuroimage 2012 Oct;63(1):507-16. Epub 2012 jul 10
PMID: 22796460

Espeseth Thomas, Christoforou Andrea, Lundervold Astri J, Steen Vidar M, Le Hellard Stephanie, Reinvang Ivar
Imaging and cognitive genetics: the Norwegian Cognitive NeuroGenetics sample.
Twin Res Hum Genet 2012 Jun;15(3):442-52.
PMID: 22856377

8 forskningspublikasjoner i 2012

Janousova, E., Vounou, M., Westlye, L., Christoforou, A., Lundervold, A.J., Reinvang, I., Steen, V.M., Espeseth, T., ,Montana3, G., Hellard, S.
Reduced-Rank Regression as a Multivariate Technique for GWAS: Application to Healthy Norwegian Individuals Data.
Oral pres. WCPG, Hamburg, Oct. 2012

Janousova, E., Vounou, M., Westlye, L., Christoforou, A., Lundervold, A.J., Reinvang, I., Steen, V.M., Espeseth, T., ,Montana3, G., Hellard, S.
Identification of Cortical Thickness and Area Patterns Associated With Cognitive Processes.
HBM, Beijing, June 2012.

Janousova, E., Vounou, M., Westlye, L., Christoforou, A., Lundervold, A.J., Reinvang, I., Steen, V.M., Espeseth, T., ,Montana3, G., Hellard, S.
Identification of Cortical Thickness and Area Patterns Associated With Cognitive Processes.
Poster, ICQG, Edinburgh, June 2012.

Eikeland, R., Hanson, E., Hodneland, E., Lundervold, A.J., Lundervold, A.
Assessing functional brain connectivity changes in healthy elderly using resting-state fMRI and graph theory.
Bergen, januar 2012

Haasz, Judit
fluid intelligence and information processing speed are related to white matter microstructure in major anatomical pathways at 4
Trondheim, 28.11.2012

Eikeland, R., Hanson, E., Hodneland, E., Lundervold, A.J., Lundervold, A.
Assessing functional brain connectivity changes in healthy aging using R-fMRI and the MIC similarity
Human Brain Mapping, Beijing, June 2012

Haasz, J., Westlye, E., Espeseth, T., Lundervold, A., Lundervold, A.J.
Structural brain network of general fluid type intelligence in 101 healthy elderly subjects
Human Brain Mapping, Beijing, June, 2012

Turkay, C., Lundervold, A., Lundervold, A.J.L., Hauser, H.
Representative Factor Generation for the Interactive Visual Analysis of High-Dimensional Data.
IEEE Transactions on visualization and computer graphics, 2012, vol. 18, no. 12, p. 2621-2630.

Forskningsprosjekt 911487

Prospektiv langtidsoppfølging av pasienter med vestibularisschwannom

Prosjektansvarlig: **Morten Lund-Johansen** (mljo@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal behandlingstjeneste for vestibularisschwannom.

Kliniske og molekylære studier av vestibularisschwannom

Nasjonal Behandlingstjeneste for Vestibularisschwannom gjør molekylære og kliniske studier av pasienter med vestibularisschwannom.

Denne svulsten er godartet, men medfører svært plagsomme symptomer; ensidig hørselshemming, øresus, svimmelhet og ustøhet. Våre og andres studier viser at symptomene består selv om svulsten behandles. Behandlingen er operasjon eller strålekniv. Det er også mulig å la være å behandle små svulster, mange vokser ikke i mange år etter at diagnosen stilles. Vi har nylig vist at ca 50 % av pasientene som ikke mottar behandling i første omgang ender opp med å bli behandlet i løpet av en femårsperiode fordi tumor vokser. I tillegg har vi tidligere vist at det er svimmelhet som er det kardinalsymptomet som medfører den største reduksjonen av livskvalitet, ca 40 % av pasienten er plaget av vertigo. Nylig har vi også dokumentert at vertigo som debutsymptom øker risikoen for senere uføretrygd betydelig.

Studiene av VS ved HUS har gitt grunnlag for tre doktorgrader og fjerde kandidat leverer våren 2013. Pågående prosjekter innbefatter en planlagt High Throughput DNA analyse av svulstvev fra nærmere 50 pasienter, noe som ikke har vært gjort før. Hensikten er å lete etter mutasjoner i ikke-NF-2 relaterte gener som kan tenkes å ha betydning for utvikling av sykdommen. I tillegg følger vi opp vårt funn av Cav-1 som er nedregulert i samtlige VS med transfeksjonsstudier i cellelinjer.

Klinisk samarbeider vi med Mayo Clinic, Rochester Minnesota i et omfattende kartleggingsprosjekt av plager hos pasienter som sammenligner strålekniv kirurgi og observasjon i et materiale på over 500 pasienter med VS. Dette er et kontroversielt tema, og det er antatt at denne studien vil kunne gi nye data som kan brukes når man skal ta beslutning for den enkelte pasient i valg av behandling. Denne studien forventes ferdig i løpet av 2014. I alt 10 ulike generelle livskvalitetsskjema eller symptomspesifikke spørreskjema relatert til tinnitus, hørselshemming, svimmelhet og hodepine er sendt til pasientene. Vi har oppnådd en svarprosent på godt over 70.

Vi planlegger oppstart av en prospektiv randomisert studie for å kunne gi klasse 1 evidens for valg av behandlingsalternativ, enten observasjon eller strålekniv for pasienter med små svulster og god hørsel. En lege i D-stilling og en forskerlinjestudent deltar i studiene. ytterligere en forskerlinjestudent planlegges rekruttert tidlig 2013.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Breivik Cathrine Nansdal, Varughese Jobin K, Wentzel-Larsen Tore, Vassbotn Flemming, Lund-Johansen Morten
Conservative management of vestibular schwannoma--a prospective cohort study: treatment, symptoms, and quality of life.
Neurosurgery 2012 May;70(5):1072-80; discussion 1080.
PMID: 22067416

Varughese Jobin Kotakkathu, Breivik Cathrine Nansdal, Wentzel-Larsen Tore, Lund-Johansen Morten
Growth of untreated vestibular schwannoma: a prospective study.
J Neurosurg 2012 Apr;116(4):706-12. Epub 2012 jan 20
PMID: 22264178

Varughese Jobin Kotakkathu, Wentzel-Larsen Tore, Pedersen Paal-Henning, Mahesparan Ruby, Lund-Johansen Morten
Gamma knife treatment of growing vestibular schwannoma in Norway: a prospective study.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 Oct;84(2):e161-6. Epub 2012 jun 8
PMID: 22682805

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Jobin Varughese
Growth dynamics of the Vestibular Schwannoma
Disputert: April 2012
Hovedveileder: Morten Lund-Johansen

Forskningsprosjekt 911618

Disorders of neurotransmitter synthesis: towards a therapeutic correction

Prosjektansvarlig: **Aurora Martinez** (aurora.martinez@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

Current treatments for disorders of the synthesis of the neurotransmitter dopamine have secondary effects and low long-term effectiveness. There is a need for understanding the function and regulation of enzymes involved in dopamine synthesis and for developing novel mechanism-based therapies. This endeavour requires translational multidisciplinary studies with methodologies spanning from biophysics to cell and animal models, as well as genetic and metabolic information from patients.

Tyrosine hydroxylase (TH) is the rate-limiting enzyme in the synthesis of dopamine and a marker for dopaminergic neurons. Its activity is largely reduced in Parkinson's disease and other neuropsychiatric recessive disorders known under the name of TH deficiency (THD), associated to mutations in the TH gene. The aim of this project is to investigate the regulation of dopamine synthesis through molecular interactions of TH with its partners (mainly the cofactor tetrahydrobiopterin, 14-3-3 and membranes), as well as to study the pharmacological regulations with compounds that stabilize TH conformation and activity (pharmacological chaperones).

Towards this endeavour, this year we have contributed with new methods to measure the activity of the aromatic amino acid hydroxylases (Heintz et al.), have characterized their inactivation by reactive oxygen species (Schallreuter et al.), have further elaborated methodology and concepts to study the physiological and pathological interaction of proteins with membranes (Baumann et al.; Bustad et al.), and have characterized mechanism for pharmacological modulation in relevant animal models which decreased dopamine synthesis (Sarkissian et al.). We have also increased our understanding of the ligand-induced conformational changes in large allosteric systems - such as the molecular chaperones - by computational structural biology (Skærven et al.). Importantly, we have finished the screening and validation of compounds with the capacity to correct and rescue TH mutants through protein stabilization, and are at present setting up the methodology to investigate the potential of these hits to increase dopamine synthesis in relevant cellular models, such as PC12 and neuroblastom. Finally, during 2012 we have performed the biochemical characterization of a mouse model with a knock-in mutation in TH (TH-Ki). This mouse model is viable without treatment, which is an advantage with respect to previously available animals, and seems ideal for the in vivo evaluation of the hit compounds and other novel pharmacological avenues to correct dopamine-synthesis defects.

6 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Skjaerven Lars, Muga Arturo, Reuter Nathalie, Martinez Aurora

A dynamic model of long-range conformational adaptations triggered by nucleotide binding in GroEL-GroES.

Proteins 2012 Oct;80(10):2333-46. Epub 2012 jul 6

PMID: 22576372

Bustad Helene J, Skjaerven Lars, Ying Ming, Halskau Øyvind, Baumann Anne, Rodriguez-Larrea David, Costas Miguel, Underhaug Jarl, Sanchez-Ruiz Jose M, Martinez Aurora

The peripheral binding of 14-3-3? to membranes involves isoform-specific histidine residues.

PLoS One 2012;7(11):e49671. Epub 2012 nov 26

PMID: 23189152

Sarkissian Christine N, Ying Ming, Scherer Tanja, Thöny Beat, Martinez Aurora

The mechanism of BH4 -responsive hyperphenylalaninemia--as it occurs in the ENU1/2 genetic mouse model.

Hum Mutat 2012 Oct;33(10):1464-73. Epub 2012 jul 2

PMID: 22644647

Schallreuter Karin U, Salem Mohamed A E L, Gibbons Nick C J, Martinez Aurora, Slominski Radomir, Lüdemann Jürgen, Rokos Hartmut

Blunted epidermal L-tryptophan metabolism in vitiligo affects immune response and ROS scavenging by Fenton chemistry, part 1: Epidermal H2O2/ONOO(-)-mediated stress abrogates tryptophan hydroxylase and dopa decarboxylase activities, leading to low serotonin and melatonin levels.

FASEB J 2012 Jun;26(6):2457-70. Epub 2012 mar 13

PMID: 22415302

Baumann Anne, Gjerde Anja Underhaug, Ying Ming, Svanborg Catharina, Holmsen Holm, Glomm Wilhelm R, Martinez Aurora, Halskau Oyvind

HAMLET forms annular oligomers when deposited with phospholipid monolayers.

J Mol Biol 2012 Apr;418(1-2):90-102. Epub 2012 feb 16

PMID: 22343047

Heintz Caroline, Troxler Heinz, Martinez Aurora, Thöny Beat, Blau Nenad

Quantification of phenylalanine hydroxylase activity by isotope-dilution liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry.

Mol Genet Metab 2012 Apr;105(4):559-65. Epub 2012 jan 12

PMID: 22300847

2 forskningspublikasjoner i 2012

Aurora Martinez

Pharmacological chaperones for tyrosine hydroxylase deficiency.

Key note talk at the Workshop on pharmacological chaperones as therapeutic option for inherited metabolic diseases, Barcelona, Spain, December 20, 2012.

Aurora Martinez

Stimulation of tetrahydrobiopterin synthesis by L-Phe supplementation in the ENU1/2 mice

Key note talk at the 15th International Symposium on Pteridines and Folates, Antalya, Turkey, May 9-13, 2012

Patogenese og biomarkører ved kronisk utmattelsessyndrom

Prosjektansvarlig: **Olav Mella** (olav.mella@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Kronisk utmattelsessyndrom (KTS) er en invalidiserende sykdom med hittil ukjent årsak. Som de første i verden har vi gjennomført en dobbeltblind, randomisert studie med et immunmodulerende stoff med en signifikant effekt, indikerende at immundysregulering kan være sentralt i patogenesen av sykdommen

Intervensjonsstudien med det monoklonale CD20 antistoffet Rituximab har vakt betydelig internasjonal oppsikt og revitalisert forskningsinteressen for KTS. Det har over tid har vært kjent at KTS-pasienter har lavt blodvolum, immunologiske defekter som nedsatt NK-celletall og cytotoxiskitet, lav anaerob terskel ved fysisk belastning, enda lavere ved ny belastning etter 24 timer og redusert evne til ATP regenerasjon. De siste år er det også vist nedsatt gjennomblødning av hjernen, markant øket laktatinnhold i cerebro-spinalvæsken og forekomst av cerebrospinale proteiner som skiller KTS-pasienter fra pasienter med depresjon eller normale. Disse objektive funn er likevel ikke spesifikke nok som biomarkører.

I vår intervensjonsstudie så vi at pasienter først fikk klinisk respons fra 2-3 til 8 måneder etter Rituximab. Siden Rituximab gir umiddelbar B-lymfocyttdplesjon, er det sannsynlig at effekten skyldes eliminasjon av blodfaktorer, sannsynligvis et autoantistoff. Vi tror at nervesystemet er involvert i generering av pasientenes symptomer. Derfor har vi arbeidet målbevisst gjennom 3 år med bruk av cDNA ekspresjonsteknologi fra humant og dyrenervevev konfrontert med pasientserum. Western immunoblot og immunhistokjemi har vært benyttet. Med serum fra normale og pasienter har vi gjennomført en omfattende autoantistoffscreening mot 9500 uttrykte humane proteiner. Hittil har disse bredt anlagte analyser ikke gitt resultater som er entydige og kan brukes som biomarkører.

I samarbeid med prof. Scheibenbogen på Charite i Berlin arbeider vi med å kartlegge om Epstein Barr-virusets vedvarende tilstedeværelse kan være patogenetisk, og vi har et pågående arbeid med immunoreaktivitet mot ulike EBV-epitoper, målt før og underveis i Rituximab intervensjon hos pasienter. Vi har også etablert forskningssamarbeid med grupper i USA, og Øystein Fluge og Olav Mella har holdt inviterte foredrag på to lukkede forskningsmøter i New York og ett i London, og på åpne møter i London og Stockholm.

Vi vil i februar 2013 ha minimum 24 måneders observasjon av 28 pasienter gitt Rituximab intervensjon og vedlikeholdsbehandling, hvor responsen fra den publiserte studien konfirmeres. Vedlikeholdsbehandling gir en betydelig lengre varighet av responsen enn ved bare induksjon. Paradoksalt nok har en del klare respondere en forbigående aksentuasjon av KTS-symptomer etter nye Rituximabinfusjoner, hvilket taler for det i symptomvedlikeholdet også er en mer uspesifikk immunologisk reaksjon enn en ren autoimmun.

Selv om B-lymfocyttdplesjon sannsynligvis påvirker en sentral sykdomsmekanisme, er det andre effektorsystemer som er direkte ansvarlig for symptomutløsning. De siste måneder har vi arbeidet med å kartlegge hvilket system som er involvert, dels gjennom analyse av nervevev fra avdøde KTS-pasienter og dels gjennom analyse av pasientmateriale fra vår biobank. Påvisning av effektorsystemet kan få direkte konsekvens for arbeidet med å detektere en biomarkør ved sykdommen. Den treårige støtten til en teknisk stilling og forskningsmidler har vært viktige for å initiere dette prosjektet og publikasjonene knyttet til det, vil for det meste følge etter at støtten nå avsluttes.

Forskningsprosjekt 911568

Growth factor signalling and nuclear receptor coactivators in breast cancer

Prosjektansvarlig: **Gunnar Mellgren** (gunnar.mellgren@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Brystkreft og respons på antihormonell behandling

Flere kreftsykdommer påvirkes av hormoner. Antihormonell behandling er en svært viktig del av behandlingen av brystkreft. Selv om denne behandlingsformen er effektiv hos mange pasienter, er resistens mot behandlingen fortsatt vanlig og ses hos opp til 40 % av pasientene.

Prosjektet fokuserer på brystkreft og østrogen. Økt kunnskap om faktorer som påvirker virkningen av østrogenreseptor er viktig for å forstå hvordan østrogen stimulerer vekst av brystkreftceller. Vi tar utgangspunkt i endringer i svulstvev til pasienter som får antihormonell behandling med tamoksifen eller aromatasehemmer. Vi har studert hvordan signalveier inne i cellene, koaktivatorer og vekstfaktorreseptorer, påvirkes ved anti-hormonell behandling og ved utvikling av behandlingsresistens.

Østrogenreseptor er avhengig av ulike aktivatorproteiner for å stimulere veksten av brystkreftceller. Vi har kartlagt en koaktivator som er viktig for funksjonen til østrogenreseptor og funnet ut hvordan det er mulig å påvirke dens nedbrytning. Nedbrytningen av denne koaktivatoren hemmer virkningen til østrogenreseptor. Vi har kartlagt flere proteiner som binder til koaktivatoren, og noen av disse er viktige regulatorer av cellevekst. Vi har også kartlagt en rekke gener som påvirkes når denne koaktivatoren nedbrytes i brystkreftceller.

Vi har også vist at nivået av østrogen reseptorkoaktivatorer øker i svulstvev til pasienter med brystkreft som får antihormonell behandling med tamoksifen eller aromatasehemmer. Dette kan enten være en respons på behandlingen, men det kan også være ledd i utvikling av behandlingsresistens. Vi har dessuten påvist endringer i nivået av enkelte vekstfaktorreseptorer (HER2/neu med flere) under behandling med aromatasehemmer, og vi har kartlagt sammenhenger mellom østrogennivåer, koaktivatorer og ulike vekstfaktorsignaler hos pasienter med brystkreft som får antihormonell behandling. Med utgangspunkt i funn i svulstvev fra pasienter gjøres eksperimentelle studier av brystkreftceller som blir dyrket i kultur og i svulstvev fra en dyremodell med østrogenreseptorpositiv brystkreft. Prosjektene er del av internasjonalt samarbeid hvor vi studerer svulstvev fra pasienter som har fått ulike former for antihormonell behandling.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Moi Line L Haugan, Flågång Marianne Hauglid, Gjerde Jennifer, Madsen Andre, Røst Therese Halvorsen, Gudbrandsen Oddrun Anita, Lien Ernst A, Mellgren Gunnar
Steroid receptor coactivators, HER-2 and HER-3 expression is stimulated by tamoxifen treatment in DMBA-induced breast cancer.
BMC Cancer 2012;12():247. Epub 2012 jun 15
PMID: 22703232

Gjerde Jennifer, Gandini Sara, Guerrieri-Gonzaga Aliana, Haugan Moi Line L, Aristarco Valentina, Mellgren Gunnar, Decensi Andrea, Lien Ernst A
Tissue distribution of 4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen and tamoxifen-N-oxide.
Breast Cancer Res Treat 2012 Jul;134(2):693-700. Epub 2012 mai 5
PMID: 22562123

1 forskningspublikasjon i 2012

Flågång MH, Larionov A, Geisler J, Dixon JM, Lønning PE, Mellgren G
Inverse regulation of Neuregulin1 and HER-3 during treatment with aromatase inhibitors of estrogen receptor-pos. breast cancer
San Antonio Breast Cancer symposium, 2012, P6-04-06

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Line Haugan Moi
Endocrine treatment of breast cancer Tamoxifen metabolism, steroid receptor coactivators and growth factor receptors
Disputert: Januar 2012
Hovedveileder: Gunnar Mellgren

Forskningsprosjekt 911622

Laboratorium for analyse av små molekyler

Prosjektansvarlig: **Gunnar Mellgren** (gunnar.mellgren@med.uib.no), Helse Bergen HF

En kjernefasilitet for analyse av små molekyler er etablert av Det medisinsk-odontologisk fakultet i samarbeid med Helseforetaket. Den er lokalisert i universitetsarealer i Laboratoriebygget på Haukeland Universitetssjukehus og er utstyrt med to instrumentenheter for væskechromatografi-tandem massespektrometri.

Moderne massespektrometre gir mulighet for bestemmelse av svært lave konsentrasjoner av kroppsegne stoffer og medikamenter. Instrumentene er svært selektive, og problemet med interferens fra strukturlike molekyler er derfor mindre enn for de fleste andre målemetoder. Høy selektivitet gir grunnlag for multipleksing, dvs. at man kan bestemme konsentrasjonen av flere molekyler i en enkelt prøve, gjerne i et volum som er mindre enn et par hundre mikroliter. Dette gjør at instrumentene er velegnet til å måle konsentrasjoner av nær beslektede substanser og muliggjør metabolsk profilering. Instrumentene er velegnet for analyse av hormoner, biomarkører og andre små molekyler, bl.a. i biobankstudier. I løpet av året er det anskaffet utstyr for å utføre todimensjonal væskechromatografi, kombinert med massespektrometri. To teknikere drifter instrumentene.

Det er etablert metoder for bestemmelse av endogene og syntetiske glukokortikoider, glukokortikoidmetabolitter og kjønns hormoner og disse er brukt i flere studier for å analysere forskjellige typer biologisk prøvemateriale, for eksempel spytt, urin og mikrodialysevæske fra fettvev. I noen studier er steroidkonsentrasjoner målt i flere compartments.

Minst tre manuskripter som springer ut av data generert av plattformen forberedes for publisering innen feltene endokrinologi og ernæring. Forskere tilknyttet Helse Vest og Universitet i Bergen står bak disse. Samarbeid med internasjonale samarbeidspartnere er etablert (England) eller planlegges (Sveits m.v.).

Forskningsprosjekt 911621

Long term follow up studies of newborns in Norway

Prosjektansvarlig: **Dag Moster** (Dag.Moster@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Det tilstrebes best mulig svangerskaps- fødsels- barsels og nyfødtsomsorg, men vi har lite kunnskap om hvordan uheldige utfall i denne perioden påvirker barnets helse og funksjonsnivå senere i livet. Ved å identifisere hvilke forhold som har betydning for senere helseproblemer, vil man kunne definere viktige innsatsområder i perinatal omsorgen.

Bakgrunn: Sykdom og komplikasjoner under svangerskap, fødsel og i nyfødtpperioden kan ha betydelig konsekvenser for helse og funksjonsnivå senere i livet. Det er imidlertid svært lite kunnskap om hvordan komplikasjoner i perinatal perioden (som sykdom hos mor før eller under svangerskapet, seteleie, instrumentelle forløsninger, misfarget fostervann, langvarig vannavgang, nedsatt Apgar skåre etc) påvirker helse og funksjonsnivå i barne- ungdoms- og voksen alder.

Formål med studien: Å få mer detaljert kunnskap om hvordan sykdom og komplikasjoner under svangerskap, fødsel og i nyfødtpperioden påvirker risiko for senskader.

Forskningsdesign: Prospektiv registerbasert kohortstudie der opplysninger om fødsler fra 1967-2010 i Medisinsk Fødselsregister kobles til opplysninger om sykdomstilstander samt lære- og atferdsvansker og funksjonsnivå senere i livet fra andre nasjonale registre.

Utfordringer: Deltagerne i kohorten er født i løpet av et stort tidsintervall og det er en utfordring å justere for de endringer som har skjedd i svangerskap, fødsel og nyfødtsomsorg gjennom disse årene.

Mulig anvendelse av prosjekresultatene: Klarlegge hvilke faktorer rundt svangerskap og fødsel som gir økt risiko for senskader, for å kunne sette inn tiltak mot disse. Få andre land har mulighet til å gjøre tilsvarende studier.

Aktivitet 2012: Prosjektet har fått godkjenning av ulike nasjonale registereiere og vi har mottatt aidentifiserte datafiler fra disse. Datafilene renses og klargjøres for etablering av forskningsfiler og videre analyser.

Forskningsprosjekt 911556

Characterization of protein complexes in zebra fish models and brains from patients with Parkinson's Disease - Complementary functional analysis of neuronal death and development of clinical biomarkers of the disease

Prosjektansvarlig: **Simon Geir Møller** (simon.g.moller@uis.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

Developing zebrafish as a model for PD research

The aims of this project is to develop zebrafish as a model for Parkinson's Disease research and to use this model, in combination with cell and clinical samples, to understand protein complex formation of crucial PD proteins.

Zebrafish represents an excellent tool to study neurodegenerative diseases. This is mainly because of its genetic similarity to humans but also due to its ease of genetic manipulation and availability of protein analysis tools.

During the project period we have completed the analysis of the total zebrafish brain protein profile and identified a number of brain proteins. One of the identified proteins, SOD1, is critical for the reduction of oxidative stress. We performed SOD1 intracellular localization analysis and showed that SOD1 is expressed around neurons and particularly around the axons. We then showed that there is increased cell death around axons and the optic nerves. This manuscript has been submitted to the journal *Experimental Brain Research*.

We have also made good progress on identification of DJ-1 protein complexes in both neuroblastoma cell lines and in human brain samples. Using Blue-Native gel electrophoresis and immunoprecipitation we have identified several DJ-1 interacting proteins and these are currently being analyzed further at the protein structure level through a collaborator in the UK.

Furthermore we have also used two dimensional gel electrophoresis to show a variety of DJ-1 isoforms at the subcellular level which are currently being analysed at a functional and structural level.

As an additional sideline we have also generated several other PD zebrafish models which are currently being submitted for publication.

Other publications

Mohammed Gebriel, Shubhangi Prabhudesai, Kai-Erik Uleberg, Eivind Larssen, Dominik Piston, Anne Hjelle Bjørnstad, and Simon Geir Møller (2013) The proteome of the zebrafish brain reveals proteins involved in oxidative stress protection. *Exp. Brain Res.* Submitted

Møller, Simon Geir. Local Lab Wins Grant In Hopes Of Uncovering Parkinson's Breakthrough. Interview on TV News Channel NY1, New York 07.08.2012

Møller, Simon Geir. Parkinsons Disease: Multiple approaches for a complex disorder. Doctoral Seminar series. New York. 24.09.2012

Møller, Simon Geir. Parkinsons Disease: Multiple approaches for a complex disorder. Orentreich Foundation for Science seminar series, New York. 20.11.2012

Møller, Simon Geir. Parkinsons Disease: Multiple approaches for a complex disorder. Graduate program in biological Sciences, New York. 16.10.2012

Møller, Simon Geir. Parkinson's Disease and new approaches. The Queens Chronicle, New York Newspaper 12.07.2012

Forskningsprosjekt 911630

Iron and calcium homeostasis in the brain and its impact on Parkinson's Disease

Prosjektansvarlig: **Simon Geir Møller** (simon.g.moller@uis.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

Prosjektet har som mål å forstå hvordan jern og kalsium påvirker celledød i nerveceller i forhold til Parkinsons sykdom. Ved å bruke molekylær biologiske metoder og mikroskopi, vil prosjektet kartlegge jern og kalsium nivåer under stress situasjoner i forskjellige celle typer og kartlegge hvordan økte mengder av disse elementene påvirker prosessen.

Parkinson's sykdom er en komplisert sykdom som er i hovedsak forårsaket av celledød i dopamine produserende nerveceller. Hvordan og hvorfor disse nervecellene dør i pasienter med Parkinsons sykdom er enda uklart men både indre og ytre faktorer påvirker prosessen. Jern er en viktig cofaktor i alle celletyper hvor jern interagerer med proteiner involvert i en mengde fundamentale biologiske prosesser. Jern kan også ha toksiske egenskaper hvis nivået blir for høyt hvor økte jern nivåer kan forårsake produksjonen av reaktive oxygen radikaler, substanser som forårsaker celle død. Celler må importere jern, lagre jernet som er importer, inkorporere deler av jernet i proteiner samt eksportere jern ut av celler for å vedlikeholde likevekten av jern. I nevrodegenerative sykdommer har det blitt vist at et økt nivå av jern i hjernevev forekommer. To sentrale proteiner i forhold til jern likevekt er IRP1 og IRP2 og dette prosjektet har som mål å kartlegge hvordan jern blir kanalisert gjennom IRP1 for å aktivere og inhibere gener involvert i Parkinsons sykdom samt hvordan IRP1 bidrar til kontrollen av celledød. Foreløpige analyser har vist at jernmengden som kanaliseres til IRP1 delvis er kontrollert av en biologisk prosess som genererer jernsulfat forbindelser i celler. Ved å modifisere generasjonen av jernsulfat forbindelser både plante og dyreceller vil dette prosjektet forstå hvordan jern akkumulerer i celler og hvordan dette påvirker celledødsprosessen i forhold til Parkinsons sykdom. I prosjektperioden har alle de molekylærbiologiske verktøyene blitt generert og analyser av jern og jernsulfat har blitt startet i transgenetiske planter

Kalsium er involvert i et stort spektrum av reaksjoner i alle celler. Det har blitt vist at kalsium spiller en viktig rolle i forhold til nervecelle død og overlevelsessevne men det er uvisst hvordan kalsium likevekten opprettholdes og hvordan likevekten påvirker nerveceller i Parkinsons sykdom. Denne delen av prosjektet har som mål og utvikle biomarkører som kan detektere forskjellige kalsium nivåer i ulike deler av nerveceller og gjennom dette vise korrelasjonen med celledød. Så langt har prosjektet generert de molekylære verktøyene som skal brukes i selve analysen av kalsium nivåer i forskjellige celle typer. Disse analysene har startet og vil også omfatte andre organismer som C. elegans og zebrafisk.

Other publications

Møller, Simon Geir. Local Lab Wins Grant In Hopes Of Uncovering Parkinson's Breakthrough. Interview on TV News Channel NY1, New York 07.08.2012

Møller, Simon Geir. Parkinsons Disease: Multiple approaches for a complex disorder. Doctoral Seminar series. New York. 24.09.2012

Møller, Simon Geir. Parkinsons Disease: Multiple approaches for a complex disorder. Orentreich Foundation for Science seminar series, New York. 20.11.2012

Møller, Simon Geir. Parkinsons Disease: Multiple approaches for a complex disorder. Graduate program in biological Sciences, New York. 16.10.2012

Møller, Simon Geir. Parkinson's Disease and new approaches. The Queens Chronicle, New York Newspaper 12.07.2012

Forskningsprosjekt 911741

Exome Sequencing in Monogenic Diabetes

Prosjektansvarlig: **Pål Rasmus Njølstad** (pal.njolstad@uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Diabetes rammer 5 % av den norske befolkningen. Forekomsten øker epidemisk og sykdommen er alvorlig på grunn av dens komplikasjoner. Prosjektet har som mål å finne nye diabetesgener, kartlegge nye mekanismer for hvordan diabetes utvikles og å etablere målrettet og forbedret behandling.

I prosjektet undersøkes hele det kodende arvestoffet fra pasienter med ulike former for arvelig diabetes. Dette er krevende da datamengden er stor. Vi har derfor initiert viktig samarbeid med ledende miljø i utlandet som Broad Institute, Cambridge, USA og Sanger Institute, Cambridge, UK. Vi har nettopp publisert en artikkel som beskriver funn i de ni første pasientenes eksomer (S Johansson et al., PloS ONE, 2012). Videre har vi i en familie med en sjelden form for diabetes og lokalisert fettmangel funnet en mutasjon i et gen som har med fettcellestoffskiftet å gjøre. Dette funnet er derfor svært interessant og funksjonelle genanalyser er initiert i samarbeid med Prof. C. Ronald Kahn MD, Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA. Prosjektleder har nå et sabbatsår hos Prof. David Altshuler, Broad Institute, Cambridge, MA, USA for å styrke det internasjonale samarbeidet innen disse studiene. Han har også jevnlig møter med Prof. Kahn.

Vi er nå ferdige med screening av et selektert antall MODY-gener i Barnediabetesregisteret og kobling av dette med Norsk MODY-register. Vi fant at minst 1.1% av barna ikke har vanlig type 1 diabetes, men ulike former for MODY-diabetes. Dette har betydning for valg av behandling samt genetisk veiledning. Et annet interessant forhold er at de fleste pasientene i Barnediabetesregisteret med MODY ble funnet ved registerkobling og ikke genetisk screening. Det betyr at kvaliteten på data i Barnediabetesregisteret har et forbedringspotensial. En artikkel er til vurdering i Diabetologia (Irgens et al.).

Vi har funnet at faktoren SUMO kan aktivere glukokinase, et enzym som er cellenes glukosesensor og involvert i diabetestypen MODY2. Et arbeid er online i Journal of Biological Chemistry, et toptidsskrift i feltet. Karakterisering av to mutasjoner i glukokinase er publisert (Negahdar et al, Biochim Biophys Acta).

Videre har vi deltatt i en multisenterstudie der vi har funnet en ny biomarkør for MODY3. Artikkelen er publisert i Diabetes. Siste året har vi også fått mulighet til å skrive flere oversiktsartikler, bla. i det prestisjefylte tidsskriftet Nature Reviews Endocrinology (Haldorsen et al., 2012). Tre stipendiater disputerte i 2012 for PhD-graden så det har vært et aktivt år!

12 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Søvik Oddmund, Aagaens Oystein, Eide Stig Å, Mackay Deborah, Temple Isabel K, Molven Anders, Njølstad Pål R
Familial occurrence of neonatal diabetes with duplications in chromosome 6q24: treatment with sulfonylurea and 40-yr follow-up.
Pediatr Diabetes 2012 Mar;13(2):155-62. Epub 2011 apr 24
PMID: 21518169

Gonc E Nazli, Ozturk Burcu Bulum, Haldorsen Ingrid S, Molnes Janne, Immervoll Heike, Raeder Helge, Molven Anders, Søvik Oddmund, Njølstad Pål R
HNF1B mutation in a Turkish child with renal and exocrine pancreas insufficiency, diabetes and liver disease.
Pediatr Diabetes 2012 Mar;13(2):e1-5. Epub 2011 jul 19
PMID: 21767339

Haldorsen Ingrid S, Ræder Helge, Vesterhus Mette, Molven Anders, Njølstad Pål R
The role of pancreatic imaging in monogenic diabetes mellitus.
Nat Rev Endocrinol 2012 Mar;8(3):148-59. Epub 2011 nov 29
PMID: 22124438

Njølstad P R, Molven A
To test, or not to test: time for a MODY calculator?
Diabetologia 2012 May;55(5):1231-4. Epub 2012 mar 2
PMID: 22382521

Eike M C, Skinningsrud B, Ronninger M, Stormyr A, Kvien T K, Joner G, Njølstad P R, Førre O, Flatø B, Alfredsson L, Padyukov L, Undlien D E, Lie B A
 CIITA gene variants are associated with rheumatoid arthritis in Scandinavian populations.
 Genes Immun 2012 Jul;13(5):431-6. Epub 2012 apr 19
 PMID: 22513452

Johansson Stefan, Irgens Henrik, Chudasama Kishan K, Molnes Janne, Aerts Jan, Roque Francisco S, Jonassen Inge, Levy Shawn, Lima Kari, Knappskog Per M, Bell Graeme I, Molven Anders, Njølstad Pål R
 Exome sequencing and genetic testing for MODY.
 PLoS One 2012;7(5):e38050. Epub 2012 mai 25
 PMID: 22662265

Negahdar Maria, Aukrust Ingvild, Johansson Bente B, Molnes Janne, Molven Anders, Matschinsky Franz M, Søvik Oddmund, Kulkarni Rohit N, Flatmark Torgeir, Njølstad Pål Rasmus, Bjørkhaug Lise
 GCK-MODY diabetes associated with protein misfolding, cellular self-association and degradation.
 Biochim Biophys Acta 2012 Nov;1822(11):1705-15. Epub 2012 jul 20
 PMID: 22820548

Jahnavi S, Poovazhagi V, Mohan V, Bodhini D, Raghupathy P, Amutha A, Suresh Kumar P, Adhikari P, Shriram M, Kaur T, Das AK, Molnes J, Njølstad P, Unnikrishnan R, Radha V
 Clinical and molecular characterization of neonatal diabetes and monogenic syndromic diabetes in Asian Indian children.
 Clin Genet 2012 Jul;9999(9999):. Epub 2012 jul 25
 PMID: 22831748

de Beaufort Carine E, Lange Karin, Swift Peter Gf, Aman Jan, Cameron Fergus, Castano Luis, Dorchy Harry, Fisher Lynda K, Hoey Hilary, Kaprio Eero, Kocova Mirjana, Neu Andreas, Njølstad Pål R, Phillip Moshe, Schoenle Eugen, Robert Jean J, Urukami Tatsuhiro, Vanelli Maurizio, Danne Thomas, Barrett Tim, Chiarelli Franco, Aanstoot Henk J, Mortensen Henrik B, eUtils.ItemsChoiceType2[]
 Metabolic outcomes in young children with type 1 diabetes differ between treatment centers: the Hvidoere Study in Young Children 2009.
 Pediatr Diabetes 2012 Sep. Epub 2012 sep 10
 PMID: 22957743

Ræder Helge, Molven Anders, Njølstad Pål Rasmus
 [Tailored medicine or narcissomics?].
 Tidsskr Nor Lægeforen 2012 Sep;132(16):1844-5.
 PMID: 22986961

Elbarbary Nancy S, Tjora Erling, Molnes Janne, Lie Benedicte A, Habib Mohammad A, Salem Mona A, Njølstad Pål Rasmus
 An Egyptian family with H syndrome due to a novel mutation in SLC29A3 illustrating overlapping features with pigmented hypertrichotic dermatosis with insulin-dependent diabetes and Faisalabad histiocytosis.
 Pediatr Diabetes 2012 Sep. Epub 2012 sep 18
 PMID: 22989030

Thanabalasingham Gaya, Huffman Jennifer E, Kattla Jayesh J, Novokmet Mislav, Rudan Igor, Gloyn Anna L, Hayward Caroline, Adamczyk Barbara, Reynolds Rebecca M, Muzinic Ana, Hassanali Neelam, Pucic Maja, Bennett Amanda J, Essafi Abdelkader, Polasek Ozren, Mughal Saima A, Redzic Irma, Primorac Dragan, Zgaga Lina, Kolcic Ivana, Hansen Torben, Gasperikova Daniela, Tjora Erling, Strachan Mark W J, Nielsen Trine, Stanik Juraj, Klimes Iwar, Pedersen Oluf B, Njølstad Pål R, Wild Sarah H, Gyllenstein Ulf, Gornik Olga, Wilson James F, Hastie Nicholas D, Campbell Harry, McCarthy Mark I, Rudd Pauline M, Owen Katharine R, Lauc Gordan, Wright Alan F
 Mutations in HNF1A Result in Marked Alterations of Plasma Glycan Profile.
 Diabetes 2012 Dec. Epub 2012 des 28
 PMID: 23274891

6 forskningspublikasjoner i 2012

Njølstad PR.
 Hvorfor får man monogen diabetes?
 Diabeteshåndboken, Gyldendal. 2012, under trykking.

Njølstad PR.
 Behandling av monogen diabetes.
 Diabeteshåndboken, Gyldendal. 2012, under trykking.

Molven A, Helgeland G, Sandal T, Njølstad PR.
 The molecular genetics and pathophysiology of congenital hyperinsulinism caused by short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase.
 Frontiers in Diabetes, vol 21, pp. 137-145. Karger, Basel, 2012.

Søvik O, Irgens HU, Molnes J, Sagen JV, Bjørkhaug L, Ræder H, Molven A, Njølstad PR.
 Monogenic diabetes mellitus in Norway.
 Norsk Epidemiology 2012, in press.

Hertel JK, Johansson S, Midthjell K, Nygård O, Njølstad PR, Molven A.
 Type 2 diabetes genes: present status and data from Norwegian studies.

Norsk Epidemiology 2012, in press.

Molven A, Ræder H, Johansson BB, Fjeld K, Johansson S, Kulkarni RN, Njølstad PR.
The role of the carboxyl ester lipase (CEL) gene in pancreatic disease.
Pancreatology 2012, in press.

3 doktorgrader er avlagt i 2012

Janne Molnes

Human pancreatic glucokinase; Structural and physico-chemical studies related to catalytic activation, kinetic cooperativity and
Disputert: Oktober 2012
Hovedveileder: Pål Rasmus Njølstad

Maria Negahdar

Phenotypic heterogeneity of mutations in glucokinase causing GCK-MODY (MODY2) diabetes: Studies of structure, function
and regul
Disputert: Juni 2012
Hovedveileder: Pål Rasmus Njølstad

Jens Kristoffer Hertel

Genetic Risk Factors for Type 2 Diabetes and Related Traits
Disputert: Juni 2012
Hovedveileder: Pål Rasmus Njølstad

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Barne- og ungdomsdiabetes
(Registeret gir kun supplerende opplysninger.)

Forskningsprosjekt 911685

Løse bindevev og transkapillær væskebalanse

Prosjektansvarlig: Rolf K. Reed (rolf.reed@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektets hovedmål er å studere løse bindevev og deres "aktive" rolle i transport av vann og protein mellom blod og vev. Vi har vist at løse bindevev kan endre sine biofysiske egenskaper i løpet av minutter via cellenes collagen-reseptorer, integrinene, hvilket igjen medfører at transport over kapillærene endres.

Prosjektet var initialt på venteliste og fikk endelig tildeling i april 2012. Prosjektet er delt i tre delprosjekt: 1. alfaVbeta3-intergriner i celle-matrix interaksjoner; 2. Betydningen av alfaVbeta3-intergriner i cancer og 3. Mikrovaskulær transport målt med Dynamic-Contrast-Enhanced MRI (DCE-MRI). Prosjektene kom i gang i 2012 til tross for forsinket oppstart og også spregningsarbeider på nabotomten som skapte problemer med avl av forsøksdyr til tidlig på høsten 2012.

I initialfasen ble det lagt vekt på å arbeide med delprosjekt 3 fordi dette i minst grad krevde forsøksdyr som var sensitive for arbeidene på nabotomten. Dette prosjektet er bearbeidet og viser at knock-out lesjon av Epac øker transporten over kapillærveggen. Det viste seg nødvendig å også å foreta histologiske og elektronmikroskopiske studier for å karakterisere kapillærtetthet og ultrastruktur. Disse delstudiene er nå ferdigstilt og viser at kapillærtetthet og ultrastruktur er endret etter Epac knock-out. Dette har resultert i ytterligere studier om hvorvidt Epac kan fungere som mål for farmakologisk målrettet terapi for å øke transkapillær transport over kapillærene av for eksempel cytostatika i svulster. Endelig databearbeidelse og sammenskriving av dette arbeidet pågår.

Delprosjekt 1: Vi er godt i gang med studier av hvorvidt alfaVbeta3-intergriner kan ta over for det kollagenbindende alfa1beta1 og alfa2beta1-integrinet til tross for at alfaVbeta3-intergrinet ikke selv binder kollagen. Denne problemstillingen er viktig og interessant fordi det løse bindevevet normalt holdes komprimert av alfa2beta1-integrinet. Ved akutte anafylaktiske reaksjoner løses denne bindingen, vevet ekspanderer og vevstrykket (Pif) faller markant og trekker "aktivt" væske ut av kapillærene. Reaksjonen kan reverseres av cytokiner, men da benytter cellene sitt alfaVbeta3-intergrin for å reversere effekten av den akutte inflammasjon og dermed normalisere Pif.

Delprosjekt 2: En større serie er gjennomført for å studere alfaVbeta3-intergrinets rolle mål interstitielt trykk (Pif) samt vaskularisering (med CD31 for å farge karstrukturer) samt transmisjonselektronmikroskopi (TEM) for å vurdere struktur samt å kvantitere kollagendiameter og scanning elektronmikroskopi (SEM) for å evaluere den tredimensjonale strukturen til kollagennettverket. Problemstillingen har som ovenfor utgangspunkt i betydningen av alfaVbeta3-intergrinets rolle i organiseringen av kollagennettverket. Vår hypotese var i utgangspunktet at mangel på alfaVbeta3-intergrin skulle gi et løsere kollagennettverk og et lavere Pif, mens det i stedet gir et høyere Pif. De pågående studiene har som siktemål å undersøke om dette funnet holder ved flere typer eksperimentelle svulster og hvordan interaksjon fra de forskjellige svulster påvirker Pif og kollagenfibrenes diameter og tredimensjonale struktur.

Prosjektet har lønnet en forsker og har delfinansiert en stilling som avdelingsingeniør. Delprosjekt har også en stipendiat tilknyttet prosjektet (egen finansiering fra Helse Vest). Det vises forøvrig til regnskapsrapport for nærmere redegjørelse av bruk av forskningsmidlene.

7 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Joensen Jon, Ovsthus Knut, Reed Rolf K, Hummelsund Steinar, Iversen Vegard V, Lopes-Martins Rodrigo Álvaro Brandão, Bjordal Jan Magnus
Skin Penetration Time-Profiles for Continuous 810?nm and Superpulsed 904?nm Lasers in a Rat Model.
Photomed Laser Surg 2012 Dec;30(12):688-94. Epub 2012 okt 1
PMID: 23025702

Österholm Cecilia, Lu Ning, Lidén Åsa, Karlsen Tine V, Gullberg Donald, Reed Rolf K, Kusche-Gullberg Marion
Fibroblast EXT1-levels influence tumor cell proliferation and migration in composite spheroids.
PLoS One 2012;7(7):e41334. Epub 2012 jul 25
PMID: 22848466

Friman Tomas, Gustafsson Renata, Stuhr Linda B, Chidiac Jean, Heldin Nils-Erik, Reed Rolf K, Oldberg Ake, Rubin Kristofer

Increased fibrosis and interstitial fluid pressure in two different types of syngeneic murine carcinoma grown in integrin β 3-subunit deficient mice.

PLoS One 2012;7(3):e34082. Epub 2012 mar 30
PMID: 22479530

Watson Katherine D, Lai Chun-Yen, Qin Shengping, Kruse Dustin E, Lin Yueh-Chen, Seo Jai Woong, Cardiff Robert D, Mahakian Lisa M, Beegle Julie, Ingham Elizabeth S, Curry Fitz-Roy, Reed Rolf K, Ferrara Katherine W
Ultrasound increases nanoparticle delivery by reducing intratumoral pressure and increasing transport in epithelial and epithelial-mesenchymal transition tumors.

Cancer Res 2012 Mar;72(6):1485-93. Epub 2012 jan 26
PMID: 22282664

Lin Yueh-Chen, Adamson Roger H, Clark Joyce F, Reed Rolf K, Curry Fitz-Roy E

Phosphodiesterase 4 inhibition attenuates plasma volume loss and transvascular exchange in volume-expanded mice.
J Physiol 2012 Jan;590(Pt 2):309-22. Epub 2011 nov 14
PMID: 22083598

Taxt Torfinn, Jirik Radovan, Rygh Cecilie Brekke, Grüner Renate, Bartos Michal, Andersen Erling, Curry Fitz-Roy, Reed Rolf K
Single-channel blind estimation of arterial input function and tissue impulse response in DCE-MRI.

IEEE Trans Biomed Eng 2012 Apr;59(4):1012-21. Epub 2011 des 30
PMID: 22217906

Moen Ingrid, Jevne Charlotte, Wang Jian, Kalland Karl-Henning, Chekenya Martha, Akslen Lars A, Sleire Linda, Enger Per Ø, Reed Rolf K, Øyan Anne M, Stuhr Linda E B

Gene expression in tumor cells and stroma in dsRed 4T1 tumors in eGFP-expressing mice with and without enhanced oxygenation.

BMC Cancer 2012;12():21. Epub 2012 jan 17
PMID: 22251838

Forskningsprosjekt 911566

Post-transplant adoptive t-cell immunotherapy

Prosjektansvarlig: **Anita Ryningen** (ary@hib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon.

For pasienter med akutte leukemier og immunologiske forstyrrelser er stamcelletransplantasjon en del av standard behandling etter kjemo- og stråleterapi. Tiden etter transplantasjon er forbundet med forringet immunforsvar. Dette prosjektet har som mål å forbedre støttebehandlingen etter stamcelletransplantasjon.

Pasienter som raskt får opp nivået av immunkompetente CD4+ T-celler er dem som klarer seg best. Isolering og formering av stamceller og tidlige forløpere av særlig T-celler og deretter immunologisk stimulering av disse in vitro og gjerne sammen med kunstige antigen presenterende kuler før de gis tilbake til pasient, er derfor en strategi vi vil benytte for raskt å gjenopprette normal produksjon av viktige immunologiske celler som kan bekjempe de gjenværende leukemiske cellene og i forsvaret mot bakterier/virus.

Prosjektet har som mål å utvikle målrettede celleprodukter for støtteterapi etter transplantasjon for at regenerering av benmargen skal gå raskere og mer effektiv fjerning av gjenværende cancerceller. Dette vil vi gjøre ved: (1) Donor lymfocyt infusjon; donors egne T-celler gis tilbake som en booster ved tidlige signaler på minimal residue disease (MRD) for å trigge immunsystemet til å angripe cancercellene. (2) Ekspansjon og aktivering av T-celle subsets in vitro. (3) Co-kultur av lymfocytter med CD3 og CD28 konjugerte kuler som kunstige antigenpresenterende celler (APC) in vitro. Celleproduktene gitt i rette doser og til rett tid etter transplantasjon kan forhåpentligvis gi færre bivirkninger og kan tilbys pasienter som ikke kan få allogen transplantasjon grunnet høy behandlingsrelatert sykdom og død.

Parallelt med dette vil vi undersøke effekter av blodplater på stamceller. Blodplater gis parallelt og i etterkant av stamcelleterapi og vil avgi flere løselige aktivatorer på stamcellemodning, mikrovæsikler som aktiverer plater og koagulasjon og exosomer med ukjente mekanismer, men som tenkes og bl.a. virke på immunforsvaret. Effektene av blodplater som gis sammen med stamcelleprodukter og fra pasientens egne plater i sirkulasjonen for gjenoppbyggelse av normal hematopoese etter HSC-transplantasjon er ikke kjent og danner utgangspunktet for dette prosjektet.

2 forskningspublikasjoner i 2012

Strandenes G, Cap AP, Cacic D, Lunde TH, Eliassen HS, Hervig T, Spinella PC
Blood Far Forward-a whole blood research and training program for austere environments.
Transfusion. 2013 Jan;53 Suppl 1:124S-30SnPubMed PMID: 23301964.

Cacic DL, Hervig T.

Anemia Treatment of Lymphoproliferative Malignancies with Erythropoiesis stimulating agents: an overview of state of the art.
Transf Aphr Science, in press.

Forskningsprosjekt 911731

Protein signatures in pancreatic juice

Prosjektansvarlig: **Helge Ræder** (helge.rader@uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Det er stor forskningsinteresse knyttet til å forstå mekanismene som ligger bak diabetesutviklingen fordi dette kan åpne for nye terapeutiske prinsipper. Prosjektet ønsker å kartlegge om det er proteinsignaturer i bukspyttkjerteljuice som har betydning for utvikling av diabetes.

Ved Haukeland universitetssykehus har man siden av slutten av 90-tallet studert de genetiske og cellulære mekanismene bak diabetesutvikling med særlig fokus på modellsykdommer hvor diabetes utvikles som følge av mutasjon i bare et gen (Mendelske sykdommer) fordi slike sykdommer gir en unik innsikt i sykdomsmekanismer som også kan være involvert i vanlig type 1 og type 2 diabetes. Betydningen av dette har vært ny forståelse og dermed nye gendiagnostiske metoder og nye behandlingsprinsipper. Det aktuelle prosjektet tar utgangspunkt i funnet av en ny modellsykdom (CEL-MODY; Carboxyl-ester lipase Maturity-Onset Diabetes of the young) for diabetes som ikke bare rammet de insulinproduserende øycellene, men også kjertelvevet rundt de insulinproduserende øycellene i bukspyttkjertelen (Ræder, 2006 og 2007). Prosjektleder var fra august 2010 – juni 2011 ved Joslin Diabetes Center. Prosjektleder innledet der et samarbeid med Professor Gygis gruppe ved Institutt for cellebiologi ved Harvard Medical School for proteomikkanalyser av bukspyttkjertelsaft fra pasienter med den ovennevnte modellsykdommen for å finne markører som kan si noe om sykdomsmekanismene. Bukspyttkjerteljuice ble innsamlet allerede i 2009-2010. Vi har gjort spennende funn av biomarkører knyttet til sykdomsutviklingen i bukspyttkjertelen, og et manus er innsendt (Ræder et al, Nature Communications, in review, 2013) som også inkluderer studier av bukspyttkjertelvev fra pasienter med sykdommen. Vi har videre fått akseptert et manus for analyser av eksokrin funksjon hos pasienter med nevnte modellsykdom med undertegnede som sisteforfatter (Tjora et al, Pancreas Journal, 2013, in press). Planen videre å se om påviste sykdomsmarkører kan gjenfinnes i flere familiemedlemmer med CEL-MODY samt andre allerede eksisterende kliniske materialer, blant annet fra diabetikere (både MODY og type 1 og type 2 diabetes) og fra pasienter med kronisk pankreatitt og pankreaskreft. Til dette bruker vi en massespektrometrisk analyse som strømlinjeformer undersøkelse av et stort antall prøver (Serial Reaction Monitoring, SRM). Jeg har ansatt en tekniker med tilknytting til Probe-plattformen slik at jeg nå i Bergen kan utføre masse spectrometriske analyser jeg fikk erfaring med under oppholdet i Boston. Vi har foreløpig pilotdata som viser god overenskomst både mellom SRM og pilotdata fra proteomikkanalysen og mellom SRM og enzymanalyser for fordøyelsesenzymer. Vi kommer til å gjøre flere proteomikkforsøk (Discovery) i andre familier med enkeltgendiabetes hvor valideringsforsøk vil bli utført med SRM basert på funnene i Discovery-analysen.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Ræder Helge, Molven Anders, Njølstad Pål Rasmus
[Tailored medicine or narcissomics?].
Tidsskr Nor Lægeforen 2012 Sep;132(16):1844-5.
PMID: 22986961

Translasjonell øyeforskning

Prosjektansvarlig: **Eyvind Rødahl** (eyvind.rodahl@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Det er kjent flere hundre gener hvor mutasjoner kan føre til øyeforandringer, men fortsatt er det en rekke arvelige øyesykdommer hvor den genetiske årsaken er ukjent. Vi har i en årrekke arbeidet med utredning av arvelige øyesykdommer for å finne tilgrunnliggende genfeil, og gjennom ulike tilleggssstudier kunne forklare hvorfor en påvist genfeil gir sykdom.

Sammen med Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin har vi tidligere utredet flere familier med congenital stromal corneadystrofi og funnet at denne tilstanden skyldes mutasjoner i genet som koder for decorin. Decorin er et proteoglykan som bl.a. deltar i oppbyggingen av collagenfibriller i hornhinnen. Mutasjonene vi har påvist medfører at det dannes en variant som er 33 aminosyrer kortere enn normalt. Vi har vist at denne forkortede varianten har en større tendens til å aggregere. I affiserte hornhinner gjenfinnes decorin i områder med amorf materiale mellom collagenfibrillene og vi tror at dette skyldes at det forkortede decorinet aggregerer og avleires i disse områdene. I hornhinnen finnes også flere andre proteoglykaner som utøver sin funksjon i tett samspill med decorin. Vi har det siste året kartlagt hvordan disse er uttrykt i affiserte hornhinner.

Decoringenet er relativt likt hos mus og mennesker. For å se om vi kan gjenskape den humane sykdommen hos forsøksdyr har vi laget en transgen mus hvor en av de humane mutasjonene er satt inn i musegenet. Vi har nå tilbakekrysset musen i alt 10 generasjoner, og vi har gjennomført en rekke analyser av musen både med elektronmikroskopiske undersøkelser og analyser av uttrykingsmønsteret av decorin i ulike vev. Dette arbeidet nærmer seg ferdigstillelse og vi håper å gjøre klar en rapport i.l.a. 2013.

Brittle cornea syndrom er en sjelden tilstand som skyldes mutasjoner i ZNF469. Lite er kjent om ZNF469, og vi arbeider for å finne mer ut av hvilken funksjon det har. Vi har undersøkt uttrykking av proteinet og analysert om det kan binde til andre proteiner og til DNA. Disse analysene er ennå ikke ferdigstilt.

Vi utreder stadig nye familier med arvelige øyesykdommer, og har i øyeblikket flere familier som vi gjennomgår med grundig klinisk, genetisk og laboratoriemessig utredning inkludert avansert radiologisk diagnostikk. Vi har i 2012 fått akseptert en artikkel om øyeforandringer i en familie med en mutasjon i COL4A1.

1 forskningspublikasjon i 2012

Rødahl E, Christensen AE, Fiskerstrand T, Knappskog PM, Boman H
ADAMTSL4-Related Eye Disorders

In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-.

Forskningsprosjekt 911745

Quantitative assessment of kidney function using dynamic contrast enhanced MRI - a trans-disciplinary project

Prosjektansvarlig: **Jarle Rørvik** (jarle.rorvik@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

MR renografi - eit tverrfagleg prosjekt

Hovudmålet for dette prosjektet er å utvikle en ny MR undersøking som kan gi et nøyaktig mål på det enkelte nyres perfusjon og filtrasjon (GFR) som et mål på nyrefunksjonen. To ulike kontrastforsterka MR-bildeopptak vil bli evaluert. I tillegg vil vi evaluere MR bildeopptak som ikke-intravenøs kontrast.

Hovudfokus i 2012 har vore optimalisering av to ulike MR-opptak som skal evaluerast i PhD-prosjektet til Eli Eikefjord. Vi har studert konsekvensen av hald-pusten teknikkar på signalintensiteten i dynamisk kontrastundersøking med 3dfly, twist og kwic-sekvensar. Har undersøkt 3 friske frivillige i MR. Har utarbeidd eit opplegg for samkøying av MR-opptak med at pasienten held pusten. Har planlagt vidare utprøving av hald-pusten teknikkar med kontinuerleg MR-opptak. Har studert samanhengen mellom kontrastkonsentrasjon, sekvensval og signalintensitet i fantomstudie og friske frivillige i MR med 3dfly, vibe og twist-sekvensar. Fokus er på stabilitet og presisjon i signalintensitet og målte T1-tider. Har inngått samarbeidsavtale med Siemens om utprøving av to sekvensar som er på prøvestadiet. Det gjeld radiell VIBE med KWIC-rekonstruksjon som alternativ til twist-sekvensen. Og det gjeld 3D T1-mapping med B1-korreksjon. Vi vil prøva ut desse sekvensane for å vurdere nytteverdien ved undersøking av nyrefunksjon. Har optimalisert protokoll for opptak av diffusjonsvekta bilete av nyra. Har arbeidd med lagring og sortering av bilete frå diffusjons- og perfusjonsopptak. Vidare har vi jobba med våre samarbeidspartnarar i Lubeck og Mannheim i utforminga av fleire publikasjonar.

I 2013 vil en fokusere undersøking av friske frivillige som inngår i delprosjekt 1 og 2 i Eli Eikefjords phd-prosjekt. Prosjektdeltaker vil bli undersøkt med MR 2 gonger (Radiologisk avdeling, 1.etg., HUS) samt med 2 ulike blodprøver som vil gi mål på nyrefunksjon, creatinin clearance og iohexol clearance (Medisinsk poliklinikk, 2.etg., HUS). Den første blodprøven vil måle grovt om den friske frivillige har en normal nyrefunksjon. Den andre blodprøven gir eit meir nøyaktig mål på nyrefunksjon og vil brukast som referansestandard. Ved MR-undersøking vil det injisert en liten mengde (4ml) MR-kontrastmiddel (Dotarem) i en blodåre i armen. Kvar MR-undersøking tar ca. 45 minuttar. Ved undersøkinga av iohexol-clearance (referansestandard) vil det gis 5 ml av røntgenkontrastmiddelet Omnipaque og en blodprøve tas 4 timer etter injeksjonen.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Taxt Torfinn, Jirik Radovan, Rygh Cecilie Brekke, Grüner Renate, Bartos Michal, Andersen Erling, Curry Fitz-Roy, Reed Rolf K
Single-channel blind estimation of arterial input function and tissue impulse response in DCE-MRI.
IEEE Trans Biomed Eng 2012 Apr;59(4):1012-21. Epub 2011 des 30
PMID: 22217906

Zöllner Frank G, Svarstad Einar, Munthe-Kaas Antonella Z, Schad Lothar R, Lundervold Arvid, Rørvik Jarle
Assessment of kidney volumes from MRI: acquisition and segmentation techniques.
AJR Am J Roentgenol 2012 Nov;199(5):1060-9.
PMID: 23096180

Merrem Andreas D, Zöllner Frank G, Reich Marcel, Lundervold Arvid, Rørvik Jarle, Schad Lothar R
A variational approach to image registration in dynamic contrast-enhanced MRI of the human kidney.
Magn Reson Imaging 2012 Dec. Epub 2012 des 7
PMID: 23228308

Li Sheng, Zöllner Frank G, Merrem Andreas D, Peng Yinghong, Rørvik Jarle, Lundervold Arvid, Schad Lothar R
Wavelet-based segmentation of renal compartments in DCE-MRI of human kidney: initial results in patients and healthy volunteers.
Comput Med Imaging Graph 2012 Mar;36(2):108-18. Epub 2011 jun 24
PMID: 21704499

2 forskningspublikasjoner i 2012

E Eikefjord et al
Towards clinical application of DCE-MR renography"
The 4th National PhD Conference in Medical imaging", 2012, NTNU, Trondheim

F Zöllner et al
Renal compartment segmentation by wavelet-based clustering of 3D DCE-MRI of human kidney.
Proc.Intl.Soc.Mag.Reson.Melbourne, Australia, 2012

Adipose tissue metabolism and relevance to obesity and diabetes

Prosjektansvarlig: **Jørn Vegard Sagen** (sage@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Metformin – en medisin med mange positive effekter

Diabetes mellitus type 2 (T2D) er blitt veldig vanlig i Vesten først og fremst på grunn av at flere utvikler fedme og insulinresistens. Økte fastebloodsukker ved T2D har flere årsaker, blant annet på grunn av insulinets reduserte evne til å senke leverens sukkerproduksjon.

I dette prosjektet er vi spesielt interessert i proteinfamilien Steroid Receptor Coactivators (SRCs) familien (SRC-1, SRC-2 og SRC-3). Vi studerer hvilke funksjoner flere av disse proteinene har i ulike metabolske viktige organer som blant annet fettvev og lever. Det er vist at SRC-2 er sentral i reguleringen av genuttrykket av enzymet G6Pase som utgjør det siste trinnet i leverens sukkerproduksjon. De ulike SRCs spiller også en rolle ved utvikling og spredning av enkelte krefttyper. Det er vist at fedme og T2D er assosiert med øket risiko for flere krefttyper.

Metformin er et medikament som reduserer sirkulerende blodsukker ved T2D ved å påvirke leverens sukkerproduksjon i tillegg til at det øker sukkeropptaket i muskulatur. Det er førstevalg ved medikamentell behandling av T2D. Det er interessant at ved oppstart av denne medisinen kan man få en liten vektreduksjon, noe som er positivt siden flertallet av de med T2D har overvekt eller fedme. Studier har også vist at bruk av metformin reduserer risiko for enkelte krefttyper. Metformin virker først og fremst ved å stimulere AMPK signalveien.

Delprosjekt 1: Ved hjelp av studier i levercellelinjer studerer vi hvordan to ulike signalveier (cAMP/protein kinase A (PKA) og AMPK veien) påvirker reguleringen av G6Pase via SRC-2. Metformin er kjent å redusere uttrykket av G6Pase, men våre studier tyder på at dette ikke skjer via SRC-2. Vi har imidlertid funnet at en sterk stimulering av cAMP/PKA signalveien påvirker uttrykket av G6Pase, og dette kan synes å gå via SRC-2. Vi tror derfor våre data kan forklare noe av det som skjer ved langtids faste der leverens sukkerproduksjon nedreguleres.

Delprosjekt 2: Vi har undersøkt hvordan SRC-2 og SRC-3 påvirkes ved stimulering av AMPK signalveien i både en levercellelinje samt i brystkreftcellelinjen MCF7. Vi fant at både SRC-2 og SRC-3 påvirkes med hensyn til genuttrykk og proteinnivå. Vi undersøker nærmere hvilke mekanismer som er involvert i denne reguleringen. Dette kan ha betydning for forståelsen av hvordan metformin virker ved behandling av T2D, samt hvorfor metformin kan redusere risikoen for kreft.

Delprosjekt 3: Med bakgrunn i at stimulering av AMPK signalveien påvirker SRC-3 ønsker vi å undersøke hva dette betyr for det globale genuttrykket. En levercellelinje er blitt behandlet med et stoff som stimulerer AMPK signalveien, og deretter vil vi ved hjelp av mikromatrise undersøke hvordan uttrykket av alle genene påvirkes. Her vil vi ha et spesielt fokus på gener som spiller en rolle i leverens sukkeromsetning samt gener som er kjent å ha betydning for utvikling av kreft. Vi ønsker også å gjennomføre undersøkelser der vi kan identifisere hvilke gener SRC-3 faktisk er lokalisert til ved hjelp av en metode kalt ChIP-sequencing. Resultatene fra så vel mikromatrisen som ChIP-seq kan kobles opp mot hverandre og vil gi større innsikt i hvilke gener SRC-3 faktisk regulerer.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

York Brian, Reineke Erin L, Sagen Jørn V, Nikolai Bryan C, Zhou Suoling, Louet Jean-Francois, Chopra Atul R, Chen Xian, Reed Graham, Noebels Jeffrey, Adesina Adekunle M, Yu Hui, Wong Lee-Jun C, Tsimelzon Anna, Hilsenbeck Susan, Stevens Robert D, Wenner Brett R, Ilkayeva Olga, Xu Jianming, Newgard Christopher B, O'Malley Bert W
Ablation of steroid receptor coactivator-3 resembles the human CACT metabolic myopathy.
Cell Metab 2012 May;15(5):752-63.
PMID: 22560224

Molecular alterations for targeted therapy in metastatic gynecologic cancer

Prosjektansvarlig: **Helga B Salvesen** (Helga.Salvesen@gades.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Mål for ny behandling ved gynekologisk kreft med spredning

Gynekologisk kreft med spredning har høy dødelighet, med ingen former for ny målrettet behandling tilgjengelig. Målet for prosjektet er å finne frem til markører i spredningssvulster som kan danne grunnlag for utvikling av ny og individuelt tilpasset behandling.

Kreft i livmorslimhinnen øker og er i dag den vanligste mens eggstokkreft er den mest dødelige formen for underlivskreft. En rekke risikofaktorer er identifisert, men årsaken er fortsatt ukjent. Kreft i livmorshinnen oppdages ofte i et gunstig stadium fordi blødning etter overgangsalder er et tidlig symptom som raskt leder kvinnen til lege. Hvis svulsten fortsatt er begrenset til selve livmoren fjerner man denne ved en enkel operasjon der man tar bort livmor og eggstokker. I tillegg fjernes lymfeknuter på de fleste pasientene for å finne frem til pasienter med aggressiv kreftsykdom. De fleste kvinnene kureres med kirurgisk behandling (80-90 %), men til tross for vellykket operasjon får om lag 20 % tilbakefall av sykdommen. Eggstokkreft oppdages derimot oftest sent etter at sykdommen allerede har spredd seg, og ny mer målrettet behandling trengs for å kunne bedre overlevelsen ved denne sykdommen. Det aktuelle prosjektet kartlegger ulike biomarkører i både primærsvulster og spredningssvulster med tanke på å planlegge en individuelt tilpasset behandling der pasienter med aggressiv sykdom identifiseres, slik at disse kan tilby mer målrettet behandling.

Vi er i gang med en omfattende kartlegging av genetiske forandringer i kreftsvulster fra livmorslimhinnen og eggstokker i forhold til klinisk sykdomsbilde og forløp. Dette gjøres ved hjelp av ulike former for mikromatriser (for SNP, mRNA, protein) og gensekvensering. Det fokuseres særlig på forandringer i gener som inngår i reseptor thyrosinkinase signalveien, da det har vist seg mulig å rette ny behandling mot slike forandringer. Målet er at slik kunnskap om svulstenes molekulære signatur skal bidra til ny målrettet behandling. Videre vil slik kunnskap kunne danne grunnlag for utvikling av behandlingsprotokoller og påvirke hvilke medikamenter som særlig bør undersøkes for effekt i større kliniske studier av pasienter. På bakgrunn av slike nye funn vedrørende svulsters molekulære profil har vi publisert data blant annet i PNAS, Lancet Oncology og Nature Genetics. Ett av de viktigste funnene fra studiene er at en del pasienter med livmorkreft med aggressive svulster har genforandringer i PI3Kinase signalveien. Prosjektet er godt i gang med en omfattende kartlegging av spredningssvulsters molekulære profil.

Ett av de viktigste funnene fra studiene i 2011-12 var at en del pasienter med livmorkreft med endringer i en alternativ hormon reseptorer (GPER) har særlig aggressive svulster. Videre har vi demonstrert at billedanalyser og andre biomarkører som kan brukes til å definere pasientgrupper med høyere risiko for spredning (Lancet Oncol 2012).

22 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Salvesen Helga B, Haldorsen Ingrid S, Trovik Jone
Markers for individualised therapy in endometrial carcinoma.
Lancet Oncol 2012 Aug;13(8):e353-61.
PMID: 22846840

Verheijen René H M, Cibula David, Zola Paolo, Reed Nicolas, eUtils.ItemsChoiceType2[]
Cancer antigen 125: lost to follow-up?: a European society of gynaecological oncology consensus statement.
Int J Gynecol Cancer 2012 Jan;22(1):170-4.
PMID: 21921803

Werner H M J, Trovik J, Marcickiewicz J, Tingulstad S, Staff A C, Amant F, Salvesen H B, eUtils.ItemsChoiceType2[]
Revision of FIGO surgical staging in 2009 for endometrial cancer validates to improve risk stratification.
Gynecol Oncol 2012 Apr;125(1):103-8. Epub 2011 nov 17
PMID: 22100838

Knappskog Stian, Trovik Jone, Marcickiewicz Janusz, Tingulstad Solveig, Staff Annetine C, eUtils.ItemsChoiceType2[],
Romundstad Pål, Hveem Kristian, Vatten Lars, Salvesen Helga B, Lønning Per E
SNP285C modulates oestrogen receptor/Sp1 binding to the MDM2 promoter and reduces the risk of endometrial but not prostatic cancer.

Eur J Cancer 2012 Sep;48(13):1988-96. Epub 2011 nov 24
PMID: 22119201

Haldorsen I S, Salvesen H B
Staging of endometrial carcinomas with MRI using traditional and novel MRI techniques.
Clin Radiol 2012 Jan;67(1):2-12. Epub 2011 nov 25
PMID: 22119292

Halle Mari Kylesø, Werner Henrica Maria Johanna, Krakstad Camilla, Birkeland Even, Wik Elisabeth, Trovik Jone, Salvesen Helga B
Stratification based on high tumour cell content in fresh frozen tissue promotes selection of aggressive endometrial carcinomas.
Histopathology 2012 Feb;60(3):516-9. Epub 2011 des 14
PMID: 22168220

van der Zee Ate G J, Colombo Nicoletta, Gitsch Gerald, Reed Nicolas, Amant Frederic, Cibula David, Kesic Vesna I, Kimmig Rainer, Lopes Alberto D B, Markowska Janina, Marth Christian, Radolakis Alexander, Salvesen Helga, Vaitkiene Daiva, Verheijen René H M, Zola Paolo
ESGO statement on the role of CA-125 measurement in follow-up of epithelial ovarian cancer.
Int J Gynecol Cancer 2012 Jan;22(1):175.
PMID: 22193647

Trovik Jone, Mauland Karen K, Werner Henrica M J, Wik Elisabeth, Helland Harald, Salvesen Helga B
Improved survival related to changes in endometrial cancer treatment, a 30-year population based perspective.
Gynecol Oncol 2012 May;125(2):381-7. Epub 2012 feb 1
PMID: 22307064

Zhuang Joanna, Jones Allison, Lee Shih-Han, Ng Esther, Fiegl Heidi, Zikan Michal, Cibula David, Sargent Alexandra, Salvesen Helga B, Jacobs Ian J, Kitchener Henry C, Teschendorff Andrew E, Widschwendter Martin
The dynamics and prognostic potential of DNA methylation changes at stem cell gene loci in women's cancer.
PLoS Genet 2012 Feb;8(2):e1002517. Epub 2012 feb 9
PMID: 22346766

Krakstad C, Trovik J, Wik E, Engelsen I B, Werner H M J, Birkeland E, Raeder M B, Øyan A M, Stefansson I M, Kalland K H, Akslen L A, Salvesen H B
Loss of GPER identifies new targets for therapy among a subgroup of ERa-positive endometrial cancer patients with poor outcome.
Br J Cancer 2012 May;106(10):1682-8. Epub 2012 mar 13
PMID: 22415229

Long Jirong, Zheng Wei, Xiang Yong-Bing, Lose Felicity, Thompson Deborah, Tomlinson Ian, Yu Herbert, Wentzensen Nicolas, Lambrechts Diether, Dörk Thilo, Dubrowinskaja Natalia, Goodman Marc T, Salvesen Helga B, Fasching Peter A, Scott Rodney J, Delahanty Ryan, Zheng Ying, O'Mara Tracy, Healey Catherine S, Hodgson Shirley, Risch Harvey, Yang Hannah P, Amant Frederic, Turmanov Nurzhan, Schwake Anita, Lurie Galina, Trovik Jone, Beckmann Matthias W, Ashton Katie, Ji Bu-Tian, Bao Ping-Ping, Howarth Kimberly, Lu Lingeng, Lissowska Jolanta, Coenegrachts Lieve, Kaidarova Dilyara, Dürst Matthias, Thompson Pamela J, Krakstad Camilla, Ekici Arif B, Otton Geoffrey, Shi Jiajun, Zhang Ben, Gorman Maggie, Brinton Louise, Coosemans An, Matsuno Rayna K, Halle Mari K, Hein Alexander, Proietto Anthony, Cai Hui, Lu Wei, Dunning Alison, Easton Douglas, Gao Yu-Tang, Cai Qiuyin, Spurdle Amanda B, Shu Xiao-Ou
Genome-wide association study identifies a possible susceptibility locus for endometrial cancer.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012 Jun;21(6):980-7. Epub 2012 mar 16
PMID: 22426144

Haldorsen Ingfrid S, Husby Jenny A, Werner Henrica M J, Magnussen Inger J, Rørvik Jarle, Helland Harald, Trovik Jone, Salvesen Øyvind O, Espeland Ansgar, Salvesen Helga B
Standard 1.5-T MRI of endometrial carcinomas: modest agreement between radiologists.
Eur Radiol 2012 Jul;22(7):1601-11. Epub 2012 mar 28
PMID: 22453859

Knappskog Stian, Gansmo Liv B, Romundstad Pål, Bjørnslett Merete, Trovik Jone, Sommerfelt-Pettersen Jan, Løkkevik Erik, eUtils.ItemsChoiceType2[], Tollenaar Rob A E M, Seynaeve Caroline, Devilee Peter, Salvesen Helga B, Dørum Anne, Hveem Kristian, Vatten Lars, Lønning Per E
MDM2 promoter SNP344T>A (rs1196333) status does not affect cancer risk.
PLoS One 2012;7(4):e36263. Epub 2012 apr 30
PMID: 22558411

Mannelqvist Monica, Stefansson Ingunn M, Wik Elisabeth, Kusonmano Kanthida, Raeder Maria B, Øyan Anne M, Kalland Karl-Henning, Moses Marsha A, Salvesen Helga B, Akslen Lars A
Lipocalin 2 expression is associated with aggressive features of endometrial cancer.
BMC Cancer 2012;12():169. Epub 2012 mai 6
PMID: 22559235

Haldorsen Ingfrid S, Berg Anna, Werner Henrica M J, Magnussen Inger J, Helland Harald, Salvesen Øyvind O, Trovik Jone, Salvesen Helga B
Magnetic resonance imaging performs better than endocervical curettage for preoperative prediction of cervical stromal invasion in endometrial carcinomas.
Gynecol Oncol 2012 Sep;126(3):413-8. Epub 2012 mai 15

PMID: 22609110

Vistad Ingvild, Cvancarova Milada, Salvesen Helga B

Follow-up of gynecological cancer patients after treatment - the views of European experts in gynecologic oncology.

Acta Obstet Gynecol Scand 2012 Nov;91(11):1286-92. Epub 2012 sep 18

PMID: 22880840

Wang Zhigang C, Birkbak Nicolai Juul, Culhane Aedín C, Drapkin Ronny, Fatima Aquila, Tian Ruiyang, Schwede Matthew, Alsop Kathryn, Daniels Kathryn E, Piao Huiying, Liu Joyce, Etemadmoghadam Dariush, Miron Alexander, Salvesen Helga B, Mitchell Gillian, deFazio Anna, Quackenbush John, Berkowitz Ross S, Iglehart J Dirk, Bowtell David D L, eUtils.ItemsChoiceType2[], Matulonis Ursula A

Profiles of genomic instability in high-grade serous ovarian cancer predict treatment outcome.

Clin Cancer Res 2012 Oct;18(20):5806-15. Epub 2012 aug 21

PMID: 22912389

Werner H M J, Trovik J, Marcickiewicz J, Tingulstad S, Staff A C, Engh M E, Oddenes K, Rokne J A, Tjugum J, Lode M S, Amant F, Salvesen H B

A discordant histological risk classification in preoperative and operative biopsy in endometrial cancer is reflected in metastatic risk and prognosis.

Eur J Cancer 2012 Oct. Epub 2012 okt 1

PMID: 23036850

Werner Henrica M J, Berg Anna, Wik Elisabeth, Birkeland Even, Krakstad Camilla, Kusonmano Kanthida, Petersen Kjell, Kalland Karl H, Oyan Anne M, Akslen Lars A, Trovik Jone, Salvesen Helga B

ARID1A loss is prevalent in endometrial hyperplasia with atypia and low-grade endometrioid carcinomas.

Mod Pathol 2012 Oct. Epub 2012 okt 19

PMID: 23080032

Birkeland E, Wik E, Mjøs S, Hoivik E A, Trovik J, Werner H M J, Kusonmano K, Petersen K, Raeder M B, Holst F, Oyan A M, Kalland K-H, Akslen L A, Simon R, Krakstad C, Salvesen H B

KRAS gene amplification and overexpression but not mutation associates with aggressive and metastatic endometrial cancer.

Br J Cancer 2012 Dec;107(12):1997-2004. Epub 2012 okt 25

PMID: 23099803

Garcia-Dios Diego A, Lambrechts Diether, Coenegrachts Lieve, Vandenput Ingrid, Capoen An, Webb Penelope M, Ferguson Kaltin, eUtils.ItemsChoiceType2[], Akslen Lars A, Claes Bart, Vergote Ignace, Moerman Philippe, Van Robays Johan, Marcickiewicz Janusz, Salvesen Helga B, Spurdle Amanda B, Amant Frédéric

High-throughput interrogation of PIK3CA, PTEN, KRAS, FBXW7 and TP53 mutations in primary endometrial carcinoma.

Gynecol Oncol 2012 Dec. Epub 2012 des 4

PMID: 23219661

Delahanty Ryan, Xiang Yong-Bing, Spurdle Amanda B, Beeghly-Fadiel Alicia, Long Jirong, Thompson Deborah J, Tomlinson Ian, Yu Herbert, Lambrechts Diether, Dork Thilo, Goodman Marc T, Zheng Ying, Salvesen Helga, Bao Ping-Ping, Amant Frederic, Beckmann Matthias W, Coenegrachts Lieve, Coosemans An, Dubrowinskaja Natalia, Dunning Alison, Runnebaum Ingo B, Easton Douglas F, Ekici Arif B, Fasching Peter A, Halle Mari, Hein Alexander, Howarth Kimberley, Gorman Maggie, Kaydarova Dilyara, Krakstad Camilla, Lose Felicity A, Lu Lingeng, Lurie Galina, O'Mara Tracy, Matsuno Rayna K, Pharoah Paul, Risch Harvey A, Corssen Madeleine, Trovik Jone, Turmanov Nurzhan, Wen Wanqing, Lu Wei, Cai Qiuyin, Zheng Wei, Shu Xiao-Ou

Polymorphisms in inflammation pathway genes and endometrial cancer risk.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012 Dec. Epub 2012 des 5

PMID: 23221126

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Jone Trovik

Endometrial carcinoma; can biomarkers aid in the prediction of aggressive disease?

Disputert: Mai 2012

Hovedveileder: Helga Salvesen

Forskningsprosjekt 911573

Slagbehandlingskjeden Bergen

Prosjektansvarlig: **Jan Sture Skouen** (jan.skouen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering.

Hjerneslag er den hyppigste årsak til varig funksjonshemming hos eldre i Norge og antallet forventes å øke i fremtiden. Best mulig rehabilitering etter et hjerneslag er derfor avgjørende. I dette prosjektet ble slagpasienter randomisert til et av tre ulike forløp innenfor konseptet tidlig støttet utskrivning (ESD = Early Supported Discharge) i en randomisert kontrollert studie. Pasientinkludering ble avsluttet i desember 2011.

To av studiearmene benyttet tidlig utskrivning, men med to ulike former for oppfølging i den første fasen etterpå: enten intensivt dagbehandling i institusjon eller tilsvarende tett behandlingsoppfølging i hjemmet. I tillegg ble pasientene i disse to studiearmene tett fulgt av et ambulant koordinerende team under akuttinnlegg og den første tiden etter utskrivning, og de fikk tilbud om strukturert poliklinisk oppfølging tre og seks måneder etter inkludering. Den tredje studiearmen ble behandlet etter dagens prinsipper og rutiner. Pasientene i alle tre armer blir systematisk evaluert underveis med en rekke måleinstrumenter samt objektive tester ved fysioterapeut og ergoterapeut.

Vi vil primært sammenligne resultatet av rehabiliteringen for de tre ulike studiearmene og undersøke hvilken behandling som gir best resultat. Vi ønsker også om mulig å definere hvilke subgrupper av slagpasienter som har mest nytte av ESD-konseptet. Prognostiske faktorer vil kunne defineres med basis i kliniske og demografiske variabler i akuttfasen. Ved hjelp av de gjentatte objektive testene underveis i forløpet vil restitusjonen av tapt funksjon bli særlig nøye kartlagt. I tillegg blir det gjort økonomiske analyser vedrørende det første året etter slag for de tre ulike armene, og etableringsprosessen av studiens behandlingsmodell er belyst ved en organisasjonsstudie i samarbeid med Uni Rokkansenteret.

I alt 347 pasienter ble inkludert i perioden 08.12.08 - 21.12.11. 306 av disse inngår i de videre analysene, idet noen pasienter ble inkludert i strid med inkluderkriteriene og derfor er tatt ut av datamaterialet. Oppfølging og testing ved fremmøte på sykehuset skjer 3, 6 og 12 måneder etter inkludering og avsluttes i januar 2013. Hovedfokus ved 12-måneders evalueringen er en kognitiv kartlegging med psykolog PhD Eike Wehling som hovedansvarlig, samt ulike spørreskjemaer. I tillegg gjennomføres en enklere oppfølging ved 24 måneder, da pasient/pårørende blir kontaktet telefonisk som basis for skåring av ADL-funksjon i tillegg til at pasienten fyller ut noen skåringsskjemaer. Denne 24-månedersoppfølgingen avsluttes ved neste årsskifte.

Hovedintensjonen med studien er dels å bekrefte at tidlig utskrivning og rehabilitering med basis i eget hjem er minst like fordelaktig for pasienten som institusjonsbehandling, og dels å sammenligne effekten av de to ulike måtene å gi den rehabiliterende behandlingen på i kommunen. 3- og 6-månedersresultatene er nå delvis analysert. Det er generelt kun beskjedne forskjeller mellom gruppene. Pasienter i de to aktive studiearmene skårer noe bedre for ADL-funksjon enn kontrollgruppen, og bedringen inntreffer raskere i gruppen som behandles i eget hjem. I tillegg utgjør studien et utviklingsprosjekt for en forbedret slagbehandlingskjede fra debut av hjerneslag til ferdig rehabilitering i hjemmet, i tett samarbeid med Bergen kommune. Den behandlingskjeden som nå er etablert i løpet av studiens tre år er fra og med 2012 videreført i Bergen kommune og også utvidet til flere pasientgrupper med øket total kapasitet.

Hovedstudien, hvor overlege Håkon Hofstad er stipendiat, har underveis også gitt opphav til flere delstudier hvor fysioterapeut Bente Gjelsvik, ergoterapeut Tina Taule og logoped Hedda Døli er stipendiater i PhD-prosjekter med problemstillinger innenfor sine fagfelt. I tillegg har fysioterapeut Iris Brunner, som disputerte i desember 2012, hatt nær tilknytning til prosjektet.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Brunner Iris Charlotte, Skouen Jan Sture, Strand Liv Inger

Is modified constraint-induced movement therapy more effective than bimanual training in improving arm motor function in the subacute phase post stroke? A randomized controlled trial.

Clin Rehabil 2012 Dec;26(12):1078-86. Epub 2012 mai 4

PMID: 22561098

Gjelsvik Bente, Breivik Kyrre, Verheyden Geert, Smedal Tori, Hofstad Håkon, Strand Liv Inger
The Trunk Impairment Scale - modified to ordinal scales in the Norwegian version.
Disabil Rehabil 2012;34(16):1385-95. Epub 2011 des 23
PMID: 22191850

Hofstad Håkon, Naess Halvor, Moe-Nilssen Rolf, Skouen Jan Sture
Early supported discharge after stroke in Bergen (ESD Stroke Bergen): a randomized controlled trial comparing rehabilitation in a day unit or in the patients' homes with conventional treatment.
Int J Stroke 2012 May. Epub 2012 mai 18
PMID: 22594689

1 forskningspublikasjon i 2012

Ludvigsen K og Neby S
Prosjektintern rapport - Uni Rokkansenterets bidrag til prosjektet "Slagbehandlingskjeden Bergen"
http://rokkkan.uni.no/rPub/files/314_notat_9_2012_ludvigsen_og_neby.pdf

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Iris Charlotte Brunner
Recovery of arm motor function in the subacute phase after stroke. Aspects of assessment, treatment and neural reorganization.
Disputert: Desember 2012
Hovedveileder: Liv Inger Strand

Forskningsprosjekt 911631

KOLS, astma og allergi i tre generasjoner; arv, miljø og livsstil

Prosjektansvarlig: **Cecilie Svanes** (cecilie.svanes@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.

KOLS, astma og allergi er folkesykdommer med høy sykkelighet og dødelighet. Miljø- og livsstilsfaktorer kan påvirke disse sykdommene i flere livsfaser, og kanskje over generasjoner. Forståelse av dette vil gi grunnlag for effektiv forebygging. Vi studerer KOLS, astma og allergi i livsløpsperspektiv i en multisenterstudie av tre generasjoner.

Miljø tidlig i livet, livsstil og arvelige forhold er av stor betydning for KOLS, astma og allergi. Moderne forskning indikerer at miljø og livsstil i tidligere generasjoner og i fosterlivet kan påvirke sykdommene blant annet ved å påvirke hvilke deler av arvematerialet som brukes aktivt. Generasjonsstudier vil kunne gi uvurderlig kunnskap om KOLS, astma og allergi i livsløpsperspektiv og over generasjoner. Nord-Europa har særlig gode muligheter for å gjøre slike studier bl.a. fordi vi har så gode register. Vår forskergruppe har også særlig gode muligheter for å gjøre en generasjonsstudie, ved å ta utgangspunkt i gode forskernettverk og i unike data vi har for tusenvis av hordalendinger som er fulgt over mange år.

Bergen bidrar som eneste norske senter i en internasjonal befolkningsbasert studie om lungehelse hos voksne, European Community Respiratory Health Survey (www.ecrhs.org). I 1990 og 2000 ble 11200 personer undersøkt klinisk og 16200 ved spørreskjema (www.rhine.nu). Nå foregår den tredje oppfølgingen. Elleve studiesenter i Nord-Europa, Sveits, Spania og Melbourne vil også undersøke studiedeltakernes barn (0-50 år, 30000 ved spørreskjema, 5000 klinisk) og foreldre (registerdata).

Hva har vi gjort i 2012

Datainnsamling: Den tredje oppfølgingen av spørreskjemastudien er gjennomført. Data for 12 202 personer fra 6 Nord-Europeiske senter er klar for analyse, mens vi arbeider med klargjøring av data for ca 2500 personer fra Tartu. Den kliniske oppfølgingen pågår eller er avsluttet ved 29 senter i Europa samt Melbourne; i Bergen har vi undersøkt knapt 500 deltagere.

Protokollutvikling: Protokollen for undersøkelse av de voksne «barna» (alder 18-50) til personene undersøkt i RHINE og ECRHS er klar. Godkjenning fra etisk komité er søkt om og innvilget for Bergen, og det arbeides med etisk godkjenning ved de andre sentra. Vi arbeider med overgang til webbaserte løsninger. Vi starter undersøkelse av voksne «barn» i mars (Bergen, Huelva og Albacete) eller september (andre sentra).

Organisering /finansiering: Et koordinerende senter i Bergen er nå etablert og operativt; dette er finansiert av Norges Forskningsråd og Bergen Medisinske Forskningsstiftelse. Datainnsamling for tre generasjoner er fullfinansiert for Bergen, Huelva, Albacete og Tartu, og delfinansiert for tre svenske sentra; videre arbeid med finansiering pågår. I 2012 har vi fått en ny postdoktor og en ny stipendiat, begge ved UiB.

Vi er i gang med de første analyser av data fra RHINE III, og med metodeutvikling for analyse av generasjonsdata. Interessante funn er beskrevet i to manuskript som er sirkulert internt; disse vil presenteres på konferanser og antas publisert i 2013.

Tolv artikler publisert i 2012 er basert på analyse av tidligere faser av ECRHS og RHINE samt samarbeidende studie i Melbourne, Australia. Av funnene kan nevnes at vanlige luftveissymptomer hos kvinner i en normalbefolkning og hos astmatikere varierer betydelig med menstruasjonssyklus; dette kan ha praktisk betydning for behandling av astma. Vi finner at voksne kvinner har mer ikke-allergisk astma enn menn, men lik forekomst av allergisk astma. Vi viser at det å ha katt i barndommen ikke gir risiko for allergi, selv for barn fra allergifamilier, mens det å skaffe seg katt i voksen alder gir mer allergisk sensitisering; en artikkel kommer nærmere en mekanistisk forklaring ved å vise hvordan reaksjonen på endotoksiner varierer med genetisk utrustning.

12 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Macsali Ferenc, Svanes Cecilie, Sothorn Robert B, Benediktsdottir Bryndis, Bjørge Line, Dratva Julia, Franklin Karl A, Holm Mathias, Janson Christer, Johannessen Ane, Lindberg Eva, Omenaas Ernst R, Schlünssen Vivi, Zemp Elisabeth, Real Francisco Gómez

Menstrual Cycle and Respiratory Symptoms in a General Nordic-Baltic Population.

Am J Respir Crit Care Med 2012 Nov. Epub 2012 nov 29

PMID: 23204251

Granslo Jens-Tore, Bråtveit Magne, Hollund Bjørg Eli, Irgens Agot, Svanes Cecilie, Magerøy Nils, Moen Bente Elisabeth
Airway symptoms and lung function in the local population after the oil tank explosion in Gulen, Norway.

BMC Pulm Med 2012 Dec;12(1):76. Epub 2012 des 12

PMID: 23234609

Lillienberg Linnéa, Andersson Eva, Janson Christer, Dahlman-Höglund Anna, Forsberg Bertil, Holm Mathias, Gislason Thorarinn, Jögi Rain, Omenaas Ernst, Schlünssen Vivi, Sigsgaard Torben, Svanes Cecilie, Torén Kjell
Occupational Exposure and New-onset Asthma in a Population-based Study in Northern Europe (RHINE).

Ann Occup Hyg 2012 Dec. Epub 2012 des 1

PMID: 23204511

Tjalvin Gro, Hag Randi, Skorge Trude D, Aasen Tor B, Moen Bente E, Svanes Cecilie

[Two men who acquired acute respiratory symptoms while working at a sewage plant].

Tidsskr Nor Laegeforen 2012 Aug;132(15):1763-6.

PMID: 22929946

Lodge C J, Lowe A J, Gurrin L C, Matheson M C, Balloch A, Axelrad C, Hill D J, Hosking C S, Rodrigues S, Svanes C, Abramson M J, Allen K J, Dharmage S C

Pets at birth do not increase allergic disease in at-risk children.

Clin Exp Allergy 2012 Sep;42(9):1377-85.

PMID: 22925324

Accordini Simone, Janson Christer, Svanes Cecilie, Jarvis Deborah

The role of smoking in allergy and asthma: lessons from the ECRHS.

Curr Allergy Asthma Rep 2012 Jun;12(3):185-91.

PMID: 22528471

Svanes Cecilie

Commentary: a step towards understanding asthma in low- and middle-income countries.

Int J Epidemiol 2012 Jun;41(3):761-3. Epub 2012 apr 19

PMID: 22523200

Macsali Ferenc, Svanes Cecilie, Bjørge Line, Omenaas Ernst R, Gómez Real Francisco

Respiratory health in women: from menarche to menopause.

Expert Rev Respir Med 2012 Apr;6(2):187-200; quiz 201-2.

PMID: 22455491

Leynaert Bénédicte, Sunyer Jordi, Garcia-Esteban Raquel, Svanes Cecilie, Jarvis Deborah, Cerveri Isa, Dratva Julia, Gislason Thorarinn, Heinrich Joachim, Janson Christer, Kuenzli Nino, de Marco Roberto, Omenaas Ernst, Raherison Chantal, Gómez Real Francisco, Wjst Matthias, Zemp Elisabeth, Zureik Mahmoud, Burney Peter G J, Anto Josep M, Neukirch Françoise
Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort.

Thorax 2012 Jul;67(7):625-31. Epub 2012 feb 14

PMID: 22334535

Holm M, Kim J-L, Lillienberg L, Storaas T, Jögi R, Svanes C, Schlünssen V, Forsberg B, Gislason T, Janson C, Torén K, eUtils.ItemsChoiceType2[]

Incidence and prevalence of chronic bronchitis: impact of smoking and welding. The RHINE study.

Int J Tuberc Lung Dis 2012 Apr;16(4):553-7.

PMID: 22325166

Olivieri Mario, Zock Jan-Paul, Accordini Simone, Heinrich Joachim, Jarvis Deborah, Künzli Nino, Antó Josep M, Norbäck Dan, Svanes Cecilie, Verlato Giuseppe, eUtils.ItemsChoiceType2[]

Risk factors for new-onset cat sensitization among adults: a population-based international cohort study.

J Allergy Clin Immunol 2012 Feb;129(2):420-5. Epub 2011 des 9

PMID: 22168997

Bakolis I, Doekes G, Heinrich J, Zock J P, Heederik D, Kogevinas M, Guerra S, Norbäck D, Ramasamy A, Nevalainen A, Svanes C, Chen C M, Verlato G, Olivieri M, Castro-Giner F, Jarvis D, eUtils.ItemsChoiceType2[], eUtils.ItemsChoiceType2[]
Respiratory health and endotoxin: associations and modification by CD14/-260 genotype.

Eur Respir J 2012 Mar;39(3):573-81. Epub 2011 sep 1

PMID: 21885391

Forskningsprosjekt 911733

Target Metabolite Profiling Tailored to Establish Novel Biomarkers of Common Diseases

Prosjektansvarlig: **Per Magne Ueland** (per.ueland@ikb.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet omhandler utvikling av metoder for bestemmelse av biomarkører i blod, hovedsakelig basert på massespektrometri, og validering av disse i forhold til risiko for og forløp av kronisk sykdom, herunder hjerte-karsykdom, diabetes og kreft. Studiene benytter materiale fra større nasjonale og internasjonale biobanker.

Prosjektet er basert på biobankmateriale fra

1. Den norske mor-barn undersøkelsen (MoBa)
2. Hordaland Homocystein studiene (HHSI og HSS II)
3. JANUS studien på folat og kanser
4. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)
5. Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP)
6. To sekundære intervensjonsundersøkelser med B-vitaminer, WENBIT and NORVIT.
7. Andre

I 2012 har vi publisert resultater som dokumenterer verdien av markør for røking, cotinin, i forhold til utvikling av pankreasskanser samt validering av røkeopplysning hos gravide kvinner. Videre har vi undersøkt prediktive verdier av ca 40 markører relatert til en-karbon og tryptofan (kynurenin) metabolismen i forhold til diaré hos indiske barn, inflammasjon, preeklampsi, kognisjon, hyperparathyroidisme, diabetes, kardiovaskulær sykdom, ernæringsstatus hos gravide, samt kreft i bukspyttkjertelen, lunge og tykktarm. Vi har også vist at B-vitamin status og relaterte biomarkører viser regionale forskjeller innen Europa. Det analytiske repertoar er utvidet ved dokumentasjon over stabilitet av 28 biomarkører i lagrete biobankprøver samt etablering av ny metode for samtidig bestemmelse av 12 biomarkører i kun 45 µL plasma. Generelt viser mengden data som er fremkommet at de valgte biokjemiske systemer, en-karbon og kynurenin metabolismen, er egnete mål (targets) for utvikling av biomarkører relatert til kronisk sykdom. Dette reflekterer at disse biokjemiske systemer er sentrale i prosesser som celledeling, inflammasjon og immunaktivering.

22 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Middtun Oivind, Kvalheim Gry, Ueland Per Magne

High-throughput, low-volume, multianalyte quantification of plasma metabolites related to one-carbon metabolism using HPLC-MS/MS.

Anal Bioanal Chem 2012 Dec. Epub 2012 des 13

PMID: 23232958

Eussen Simone J P M, Nilsen Roy M, Middtun Oivind, Hustad Steinar, Ijssennagger Noortje, Meyer Klaus, Fredriksen Ase, Ulvik Arve, Ueland Per M, Brennan Paul, Johansson Mattias, Bueno-de-Mesquita Bas, Vineis Paolo, Chuang Shu-Chun, Boutron-Ruault Marie Christine, Dossus Laure, Perquier Florence, Overvad Kim, Teucher Birgit, Grote Verena A, Trichopoulou Antonia, Adarakis George, Plada Maria, Sieri Sabina, Tumino Rosario, de Magistris Maria Santucci, Ros Martine M, Peeters Petra H M, Redondo Maria Luisa, Zamora-Ros Raul, Chirlaque Maria-Dolores, Ardanaz Eva, Sonestedt Emily, Ericson Ulrika, Schneede Jörn, Van Guelpen Bethany, Wark Petra A, Gallo Valentina, Norat Teresa, Riboli Elio, Vollset Stein Emil
North-south gradients in plasma concentrations of B-vitamins and other components of one-carbon metabolism in Western Europe: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study.

Br J Nutr 2012 Dec. Epub 2012 des 11

PMID: 23228223

Vogiatzoglou Anna, Smith A David, Nurk Eha, Drevon Christian A, Ueland Per M, Vollset Stein E, Nygaard Harald A, Engedal Knut, Tell Grethe S, Refsum Helga

Cognitive Function in an Elderly Population: Interaction Between Vitamin B12 Status, Depression, and Apolipoprotein E {varepsilon}4: The Hordaland Homocysteine Study.

Psychosom Med 2012 Dec. Epub 2012 des 4

PMID: 23213264

Torsvik Ingrid Kristin, Markestad Trond, Ueland Per Magne, Nilsen Roy M, Middtun Oivind, Bjørke Monsen Anne-Lise
Evaluating iron status and the risk of anemia in young infants using erythrocyte parameters.

Pediatr Res 2012 Nov. Epub 2012 nov 20

PMID: 23168578

Jung Audrey Y, Botma Akke, Lute Carolien, Blom Henk J, Ueland Per M, Kvalheim Gry, Midttun Oivind, Nagengast Fokko, Steegenga Wilma, Kampman Ellen
 Plasma B vitamins and LINE-1 DNA methylation in leukocytes of patients with a history of colorectal adenomas.
 Mol Nutr Food Res 2012 Nov. Epub 2012 nov 7
 PMID: 23132835

Park Jin Young, Vollset Stein Emil, Melse-Boonstra Alida, Chajès Véronique, Ueland Per Magne, Slimani Nadia
 Dietary intake and biological measurement of folate: A qualitative review of validation studies.
 Mol Nutr Food Res 2012 Oct. Epub 2012 okt 15
 PMID: 23065735

Roth Christine, Bjørke-Monsen Anne L, Reichborn-Kjennerud Ted, Nilsen Roy M, Smith George D, Stoltenberg Camilla, Surén Pål, Susser Ezra, Ueland Per M, Vollset Stein E, Magnus Per
 Use of folic acid supplements in early pregnancy in relation to maternal plasma levels in week 18 of pregnancy.
 Mol Nutr Food Res 2012 Oct. Epub 2012 okt 15
 PMID: 23065724

Bjørke-Monsen Anne Lise, Roth Christine, Magnus Per, Midttun Oivind, Nilsen Roy M, Reichborn-Kjennerud Ted, Stoltenberg Camilla, Susser Ezra, Vollset Stein Emil, Ueland Per Magne
 Maternal B vitamin status in pregnancy week 18 according to reported use of folic acid supplements.
 Mol Nutr Food Res 2012 Sep. Epub 2012 sep 24
 PMID: 23001761

Iglund Jannicke, Vollset Stein Emil, Nygård Ottar Kjell, Gjessing Håkon Kristian, Ueland Per Magne, Tell Grethe S
 Relative importance of risk factors for coronary heart disease - The Hordaland Homocysteine Study.
 Scand Cardiovasc J 2012 Dec;46(6):316-23. Epub 2012 sep 10
 PMID: 22881391

Gloyn Anna L, Faber Johan H, Malmodyn Daniel, Thanabalasingham Gaya, Lam Francis, Ueland Per Magne, McCarthy Mark I, Owen Katharine R, Baunsgaard Dorrit
 Metabolic profiling in Maturity-onset diabetes of the young (MODY) and young onset type 2 diabetes fails to detect robust urinary biomarkers.
 PLoS One 2012;7(7):e40962. Epub 2012 jul 30
 PMID: 22859960

Galluzzi Lorenzo, Vitale Ilio, Senovilla Laura, Olausson Ken André, Pinna Guillaume, Eisenberg Tobias, Goubar Aïcha, Martins Isabelle, Michels Judith, Kratassiouk Gueorgui, Carmona-Gutierrez Didac, Scoazec Marie, Vacchelli Erika, Schlemmer Frederic, Kepp Oliver, Shen Shensi, Tailler Maximilien, Niso-Santano Mireia, Morselli Eugenia, Criollo Alfredo, Adjemian Sandy, Jemaà Mohamed, Chaba Kariman, Pailleret Claire, Michaud Mickaël, Pietrocola Federico, Tajeddine Nicolas, de La Motte Rouge Thibault, Araujo Natalia, Morozova Nadya, Robert Thomas, Ripoche Hugues, Commo Frederic, Besse Benjamin, Validire Pierre, Fourret Pierre, Robin Angélique, Dorvault Nicolas, Girard Philippe, Gouy Sébastien, Pautier Patricia, Jägemann Nora, Nickel Ann-Christin, Marsili Sabrina, Paccard Caroline, Servant Nicolas, Hupé Philippe, Behrens Carmen, Behnam-Motlagh Parviz, Kohno Kimitoshi, Cremer Isabelle, Damotte Diane, Alifano Marco, Midttun Oivind, Ueland Per Magne, Lazar Vladimir, Dessen Philippe, Zischka Hans, Chatelut Etienne, Castedo Maria, Madeo Frank, Barillot Emmanuel, Thomale Juergen, Wistuba Ignacio Ivan, Sautès-Fridman Catherine, Zitvogel Laurence, Soria Jean-Charles, Harel-Bellan Annick, Kroemer Guido
 Prognostic impact of vitamin B6 metabolism in lung cancer.
 Cell Rep 2012 Aug;2(2):257-69. Epub 2012 jul 26
 PMID: 22854025

Joubert Bonnie R, Håberg Siri E, Nilsen Roy M, Wang Xuting, Vollset Stein E, Murphy Susan K, Huang Zhiqing, Hoyo Cathrine, Midttun Oivind, Cupul-Uicab Lea A, Ueland Per M, Wu Michael C, Nystad Wenche, Bell Douglas A, Peddada Shyamal D, London Stephanie J
 450K epigenome-wide scan identifies differential DNA methylation in newborns related to maternal smoking during pregnancy.
 Environ Health Perspect 2012 Oct;120(10):1425-31. Epub 2012 jul 25
 PMID: 22851337

Christensen M H E, Pedersen E K R, Nordbø Y, Varhaug J E, Midttun Ø, Ueland P M, Nygård O K, Mellgren G, Lien E A
 Vitamin B6 status and interferon- γ -mediated immune activation in primary hyperparathyroidism.
 J Intern Med 2012 Dec;272(6):583-91. Epub 2012 aug 5
 PMID: 22757621

Nurk Eha, Refsum Helga, Bjelland Ingvar, Drevon Christian A, Tell Grethe S, Ueland Per M, Vollset Stein E, Engedal Knut, Nygaard Harald A, David Smith A
 Plasma free choline, betaine and cognitive performance: the Hordaland Health Study.
 Br J Nutr 2012 May. Epub 2012 mai 1
 PMID: 22717142

Ueland Per Magne, Loscalzo Joseph
 Homocysteine and cardiovascular risk: the perils of reductionism in a complex system.
 Clin Chem 2012 Dec;58(12):1623-5. Epub 2012 mai 23
 PMID: 22623744

Nilsen Roy M, Bjørke-Monsen Anne-Lise, Midttun Oivind, Nygård Ottar, Pedersen Eva R, Ulvik Arve, Magnus Per, Gjessing Håkon K, Vollset Stein Emil, Ueland Per Magne
 Maternal tryptophan and kynurenine pathway metabolites and risk of preeclampsia.

Obstet Gynecol 2012 Jun;119(6):1243-50.
PMID: 22617590

Bjørke-Monsen Anne-Lise, Torsvik Ingrid Kristin, Ueland Per Magne, Sætran Hege Aase, Sandberg Sverre
Increased yet iron-restricted erythropoiesis in postpartum mothers.
Ann Hematol 2012 Sep;91(9):1435-41. Epub 2012 apr 18
PMID: 22526367

Ulvik Arve, Midttun Øivind, Pedersen Eva Ringdal, Nygård Ottar, Ueland Per M
Association of plasma B-6 vitamers with systemic markers of inflammation before and after pyridoxine treatment in patients with stable angina pectoris.
Am J Clin Nutr 2012 May;95(5):1072-8. Epub 2012 apr 4
PMID: 22492365

Kvalvik Liv G, Nilsen Roy M, Skjærven Rolv, Vollset Stein Emil, Midttun Oivind, Ueland Per Magne, Haug Kjell
Self-reported smoking status and plasma cotinine concentrations among pregnant women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study.
Pediatr Res 2012 Jul;72(1):101-7. Epub 2012 mar 22
PMID: 22441375

Hustad Steinar, Eussen Simone, Midttun Øivind, Ulvik Arve, van de Kant Puck M, Mørkrid Lars, Gislefoss Randi, Ueland Per M
Kinetic modeling of storage effects on biomarkers related to B vitamin status and one-carbon metabolism.
Clin Chem 2012 Feb;58(2):402-10. Epub 2011 des 22
PMID: 22194632

Wallace Julie M W, McCormack Jacqueline M, McNulty Helene, Walsh Paula M, Robson Paula J, Bonham Maxine P, Duffy Maresa E, Ward Mary, Molloy Anne M, Scott John M, Ueland Per M, Strain J J
Choline supplementation and measures of choline and betaine status: a randomised, controlled trial in postmenopausal women.
Br J Nutr 2012 Oct;108(7):1264-71. Epub 2011 des 15
PMID: 22172554

Leenders Max, Chuang Shu-Chun, Dahm Christina C, Overvad Kim, Ueland Per Magne, Midttun Oivind, Vollset Stein Emil, Tjønneland Anne, Halkjaer Jytte, Jenab Mazda, Clavel-Chapelon Françoise, Boutron-Ruault Marie-Christine, Kaaks Rudolf, Canzian Federico, Boeing Heiner, Weikert Cornelia, Trichopoulou Antonia, Bamia Christina, Naska Androniki, Palli Domenico, Pala Valeria, Mattiello Amalia, Tumino Rosario, Sacerdote Carlotta, van Duijnhoven Fränzel J B, Peeters Petra H M, van Gils Carla H, Lund Eiliv, Rodriguez Laudina, Duell Eric J, Pérez María-José Sánchez, Molina-Montes Esther, Castaño José María Huerta, Barricarte Aurelio, Larrañaga Nerea, Johansen Dorte, Lindkvist Björn, Sund Malin, Ye Weimin, Khaw Kay-Tee, Wareham Nicholas J, Michaud Dominique S, Riboli Elio, Xun Wei W, Allen Naomi E, Crowe Francesca L, Bueno-de-Mesquita H Bas, Vineis Paolo
Plasma cotinine levels and pancreatic cancer in the EPIC cohort study.
Int J Cancer 2012 Aug;131(4):997-1002. Epub 2011 nov 2
PMID: 21953524

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Rita Hannisdal

Determination of folate species and degradation products in fresh and stored samples by liquid chromatography-tandem mass spectrometry

Disputert: Februar 2012

Hovedveileder: Per Magne Ueland

Forskningsprosjekt 911563

Skjoldbruskkjertelkreft

Prosjektansvarlig: **Jan Erik Varhaug** (jan.erik.varhaug@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Cancer thyreoideae – molekylærbiologi og klinikk

Prosjektet har tidligere originalt vist at det i skjoldbruskkjertelkreft finnes et proteinkompleks hNatA som ser ut til å ha betydning for celledød/apoptose og cellenes følsomhet for cellegift. Komplekset, som er overuttrykt særlig i mer aggressive kreftsvulster, kan være en inngangsport for nye krefthemmende medikamenter. Prosjektet tar sikte på å konstruere og teste "småmolekylære", spesifikke hemmere av N-acetylerings kompleksene.

Prosjektet gjennomføres i et nært samarbeid mellom klinikk (kirurgi) og molekylærbiologi). Vi har funnet gener og genprodukter som kan skaffe ny kunnskap som kan brukes i diagnostikk og behandling av kreft.

Delprosjektet er videreføring av vår originale påvisning av et "nytt" enzymkompleks (hNatA), som ser ut til å ha betydning for celledød/apoptose og cellenes følsomhet for cellegift. Komplekset, som er overuttrykt, særlig i mer aggressive kreftsvulster, er et nytt, potensielt angrepspunkt med tanke på utvikling av krefthemmende medikamenter.

Prosjektet har vært medvirkende til økende internasjonal interesse for N-acetyl transferasene. Hovedlinjen i vårt aktuelle prosjekt er å vurdere effekt og "mekanismer" ved blokkering av NAT-komplekset. (Gromyko et al 2010) Vi har konstruert molekyler med substratspesifisitet (T Arnesen, PNAS 2009), for å hemme Nat enzymkompleks. Sammen med samarbeidspartnere (prof P Thompson) ved Scripps Institute, Florida, har vi funnet hemmere som er lovende "spesifikke". Komponenter i dette systemet ble originalt påvist i vårt prosjekt i papillær skjoldbruskkjertelkreft. Som rapportert tidligere, har vi og andre påvist nye varianter av enzymkompleksene, NatA-NatF, som er involvert i en rekke cellebiologiske funksjoner. Vi har tidligere vist i cellekulturer en hemmende virkning på kreftcellene når vi "blokkerer" NatA komplekset. (Kfr PhD 2011 Gromyko et al; Starheim et al). I 2012 har Helse Vest PhD stipendiat i perioder hatt opphold i Scripps lab, Florida (prof P Thompson) for å konstruere og teste spesifisitet og effekt av småmolekylære blokkere av Nat acetyleringen. Resultater så langt ble fremlagt på American Thyroid Associations vitenskapelig møte i oktober 2012 (Foyen et al. Abstr Am Thyroid Ass. www.thyroid.org 10/2012). "Hemmerne" utvikles nå videre som cellepermeable hemmere.

I 2012 fortsatte også karakterisering og funksjonsstudier de andre nye humane NAT-enzymene (NatD, NatE og NatF), som også ser ut til å ha signifikant betydning i regulering av cellyklus med mer (Hole K. et al., PLoS ONE, 2011; Van Damme P. et al., PLoS Genetics, 2011; Van Damme P. et al., Mol Cell Proteomics, 2011).

Interessen for humane NAT-enzymene og N-terminal acetylering tiltar internasjonalt. Flere uavhengige funn gjort av ulike forskningsgrupper viser at denne typen proteinmodifisering er helt sentral i cellens funksjoner. (I 2011 ble det, med vår deltagelse (T Arnesen), oppdaget en fatal sykdom som skyldes en mutasjon i et av NAT-genene (Rope A. et al., Am J Hum Genet, 2011).

PhD stipendiat (K Hole) planlegger innlevering av arbeidet allerede tidlig i høstsemester 2013. I 2012 er det tidkrevende arbeid med flytting og kvalitetskontroll av vår vevsbank fra Molekylærbiologisk institutt, HIB, til Kirurgisk forskningslab, HUS, avsluttet. Ajourføring av kliniske data pågår parallelt, med bl.a. medisinsk forskerlinje student. Det treårige delprosjektet avsluttes 31.12.12, men arbeidet med utvikling av "hemmere" fortsetter. Året 2012 har vært et "lab"-år (mens 2011 var et typisk publiseringsår). Flere manus er innsendt eller under skriving for 2013. Vi er meget takknemlig for god støtte fra Helse Vest.

2 forskningspublikasjoner i 2012

Starheim KK, Kalvik TV, Bjørkøy G, Vathaug JE, Arnesen T.

Depletion of human N-terminal acetyltransferase hNaa30 leads to Golgi scattering and re-localization of the Golgi-associated GTP

Submitted, under review

Foyen H, Evjenth R, Narawane R, Varhaug JE, Thompson PR, Arnesen T.

Development of NAT inhibitors for the potential use in thyroid cancer chemotherapy

Abstract 554, Am Thyroid Assoc, www.thyroid.org, Oct 2012

The role of collagen binding proteins for the development of fibrosis in hypertensive kidney damage

Prosjektansvarlig: **Bjørn Egil Vikse** (bjorn.vikse@med.uib.no), Helse Bergen HF

Mekanismer for nyreskade ved høyt blodtrykk

Langvarig hypertensjon er den vanligste årsaken til endestadie nyresvikt verden rundt. Vi har i dette prosjektet undersøkt mekanismer for dette i rotter og mus og har gjort flere viktige funn. Viktigst i 2012 var at vi kunne vise at skaden starter rundt arteriene og trolig er direkte knyttet til det høye blodtrykket.

Det har vært kjent i en årrekke at langvarig hypertensjon kan gi skade av blodkar og nyrer og på sikt medføre redusert nyrefunksjon. Flere og flere blir nå så gamle at de også utvikler endestadie nyresvikt på grunn av hypertensjonsrelatert skade og denne årsaken til nyresvikt er den vanligste i Norge. Patofysiologisk er prosessen med gradvis tap av nyrefunksjon kjennetegnet ved at nyrevev tapes og erstattes av arrvev. Dannelsen av arrvev er tett regulert men det ser ut til at denne prosessen kan bli selvforsterkende. Vi har derfor i flere år studert mekanismer for dannelsen og nedbrytning av arrvev. Prosjektet har pågått fra 2009 til og med 2012 og det er kommet flere viktige funn. Viktigst i 2012 var følgende:

1. I en rottemodell med nyrearteriestenose (2-kidney-1 clip – 2K1C) demonstrerte vi at den ikke-stenotiske nyren utvikler hypertensive nyreskade 16-24 uker etter at nyrearteriestenosen blir indusert. I denne studien kunne vi påvise at arrdannelsen starter rundt arteriene og trolig er fremkalt direkte av det høye blodtrykket. Arrdannelsen rundt arteriene kan videre gi redusert funksjon av arteriene, noe som trolig kan gi ytterligere skade. Dette ble publisert i 2012 i nettutgave, men endelig skriftlig publisasjon januar 2013 (Skogstrand et al).
2. Genekspresjon i nyrer fra gamle rotter ble sammenliknet med genekspresjon i nyrer fra yngre rotter. De gamle rottene hadde utviklet en viss grad av nyreskade og disse analysene viste at rottene med normal aldring fikk en økt mengde arrvev (kollagen) og at det var et tydelig mønster mot redusert nedbrytning og stabilisering av dette arrvevet.
3. Vi har videre undersøkt nyreskaden ved ensidig ureterstenose hos mus med manglende eller redusert genekspresjon av MMP2. Det viste seg at disse rottene var beskyttet fra å få hydronefrose og viste mindre nekrose og inflammasjon og generelt mildere skademarkører enn kontrollmus.

Prosjektet var i utgangspunktet kun finansiert 2009-2011 men en del av midlene ble overført til 2012. Dette har vært svært viktig for prosjektet og Trude Skogstrand er nå ferdig med sin avhandling og vil forsvare den i mars 2013. Avhandlingen hennes har vært sterkt knyttet til dette prosjektet. Prosjektet har videre vært svært viktig for den eksperimentelle delen av forskningen på nyresykdommer i Bergen. Prosjektet var inntil hans død i 2011 ledet av Bjarne Iversen men nå i 2012 har prosjektet vært ledet av Bjørn Egil Vikse sammen med Rolf Reed.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Helle F

Germ cell DNA-repair systems-possible tools in cancer research?

Cancer Gene Ther 2012 Apr;19(4):299-302. Epub 2012 feb 10

PMID: 22322886

Helle F, Karlsen T V, Tenstad O, Titze J, Wiig H

High-salt diet increases hormonal sensitivity in skin pre-capillary resistance vessels.

Acta Physiol (Oxf) 2012 Dec. Epub 2012 des 16

PMID: 23253180

Hultström Michael, Leh Sabine, Paliege Alexander, Bachmann Sebastian, Skogstrand Trude, Iversen Bjarne M

Collagen-binding proteins in age-dependent changes in renal collagen turnover: microarray analysis of mRNA expression.

Physiol Genomics 2012 May;44(10):576-86. Epub 2012 mar 27

PMID: 22454451

2 forskningspublikasjoner i 2012

Tveitars M, Skogstrand T, Helle F, Leh S, Reed K, Chatziantoniou C, Hultström M

MMP2 deficient mice are protected from hydronephrosis after unilateral ureteral obstruction
Abstract 868.12 FASEB 2012

Skogstrand T, McClure J, Dashti M, Vikse BE, Iversen BM, McBride MW Hultström M
Renal extracellular matrix in three rat-models of hypertensive kidney damage - a microarray study of SHR, SHRSP and 2K1C
Abstract 827.32 FASEB 2012

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Sabine Leh

Progression of renal disease – pathogenetic aspects and treatment options

Disputert: Februar 2012

Hovedveileder: Bjarne M Iversen

Forskningsprosjekt 911619

'Microdissection and proteomics for investigation of hypertensive kidney damage – from rats to patients

Prosjektansvarlig: **Bjørn Egil Vikse** (bjorn.vikse@med.uib.no), Helse Bergen HF

Etablering av mikrodiseksjon og proteomikk ved nyresykdom

Norsk Nyrebiopsiregister er lokalisert i Bergen og har registrert omfattende data fra ca 10.000 biopsier siden 1988, det er også lagret vev fra nyrebiopsien på ca 5.000 biopsier. Etablering av metode for mikrodiseksjon og proteomikk ved Nyreforskningsgruppen har som formål å etablere metoden på vev fra Nyrebiopsiregisteret.

Prosjektet startet i 2010 og 2010 og 2011 ble brukt til å etablere metodene. Utover våren 2012 fikk vi bekreftet at metodene som var utviklet var svært vellykkete og at det kom gode resultater. For å etablere metoden og få god kjennskap til metoden har vi valgt å etablere metodene på rottevev før overgang til humant vev nå i 2013. Etter at metoden ble bekreftet vellykket ansatte vi en fulltidstekniker på prosjektet (Heidrun Vethe) som arbeider sammen med prosjektets stipendiat Kenneth Finne (stipendiatmidler fra august 2011).

Prevalensen av kronisk dialysekrevene nyresvikt har økt kraftig i de senere år og det er behov for mer forskning på årsaksmekanismer. Det er også behov for mer målrettede tiltak for å forbedre behandlingen og mer kunnskap om prognostiske faktorer er viktig i dette. Vi har i Bergen drevet Norsk Nyrebiopsiregister fra 1988 og registeret er i dag verdens største aktive nyrebiopsiregister. Pga registerets lange levetid har vi lang oppfølgningsstid på pasientene og det er enorme muligheter for fremtidig forskning. Vi ønsker i dette prosjektet å etablere metoder som kan brukes på vev lagret i biopsiregisteret med tanke på kartlegging av mekanismer og prognostiske faktorer ved kronisk nyresykdom.

Metodene omfatter mikrodiseksjon og proteomikk av det mikrodisekerte vevet. Ved mikrodiseksjon kan man spesifikt plukke ut de delene av nyren man er interessert i, for eksempel glomeruli, tubuli og karstrukturer. Deretter kan man da analysere hver struktur for seg. Vi har i 2012 fokusert på glomeruli og ved å mikrodisekere snitt fra ca 50 rotteglomeruli-snitt har vi oppnådd en proteindeteksjon på 1200 proteiner per prøve ved bruk av Orbitrap massespektrometer.

Status nå er at vi arbeider med å skrive sammen et arbeid som viser at de fleste podocytproteiner er nedregulert ved hypertensiv nyreskade og at vi samtidig ser betydelige endringer i cellenes metabolisme ved hypertensiv nyreskade. Arbeidet vil bli svært interessant og publiseres trolig i 2013. Vi har videre knyttet til oss samarbeidspartnere fra Göteborg og har avtale om å analysere proteinspresjon i materiale fra isolerte humane glomeruli fra pasienter med IgA nefropati, dette vil bli prosjektets første humane delprosjekt. Videre arbeider vi med en REK søknad for å undersøke risikofaktorer for progresjon av nyreskade hos pasienter med IgA nefropati registrert i Norsk Nyrebiopsiregister.

Prosjektet er svært viktig som brobygging til det kommer ny professor i Nyreforskningsgruppen i 2013. Professor Hans Peter Marti starter i mai 2013 og vil delta aktivt i dette prosjektet fra den tid og vil også trolig etablere et parallelt prosjekt med analyse av genekspresjon av vev fra Norsk Nyrebiopsiregister.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Bjørneklett Rune, Vikse Bjørn Egil, Bostad Leif, Leivestad Torbjørn, Iversen Bjarne M
Long-term risk of ESRD in IgAN; validation of Japanese prognostic model in a Norwegian cohort.
Nephrol Dial Transplant 2012 Apr;27(4):1485-91. Epub 2011 aug 5
PMID: 21821835

Tøndel Camilla, Vikse Bjørn Egil, Bostad Leif, Svarstad Einar
Safety and complications of percutaneous kidney biopsies in 715 children and 8573 adults in Norway 1988-2010.
Clin J Am Soc Nephrol 2012 Oct;7(10):1591-7. Epub 2012 jul 26
PMID: 22837269

Vikse Bjørn Egil, Irgens Lorentz M, Karumanchi S Ananth, Thadhani Ravi, Reisæter Anna Varberg, Skjærven Rolv
Familial factors in the association between preeclampsia and later ESRD.
Clin J Am Soc Nephrol 2012 Nov;7(11):1819-26. Epub 2012 sep 6
PMID: 22956264

Skjaerven Rolv, Wilcox Allen J, Klungsøyr Kari, Irgens Lorentz M, Vikse Bjørn Egil, Vatten Lars J, Lie Rolv Terje
Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study.
BMJ 2012;345():e7677. Epub 2012 nov 27
PMID: 23186909

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Nytrebiopsiregister

(Registeret er en vesentlig datakilde.)

The Norwegian randomized controlled trial of electroconvulsive therapy in treatment resistant depression in bipolar disorder

Prosjektansvarlig: Ketil J. Ødegaard (ketil.odegaard@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

ECT vs medikamenter ved terapieresistent bipolar depresjon

Bipolar lidelse er karakterisert ved gjentatte stemningssvingninger gjennom livet. Medikamentell behandling har god effekt ved manier, men er mindre effektivt ved depressive episoder. Vi gjennomfører en randomisert kontrollert multisenterstudie der vi sammenligner elektrokonvulsiv og farmakologisk behandling ved terapieresistent bipolar depresjon.

Bipolar lidelse er en affektiv lidelse, karakterisert ved gjentatte stemningssvingninger gjennom livet. Tilstanden er forbundet med økt risiko for suicid spesielt i depressive faser, betydelig funksjonstap og er en viktig årsak til uførhet. Behandlingsalternativene og effekten av disse spesielt ved de depressive fasene er fortsatt utilstrekkelige for mange pasienter. Vi gjennomfører derfor en randomisert kontrollert studie der vi sammenligner elektrokonvulsiv terapi (ECT) og farmakologisk behandling ved terapieresistent bipolar depresjon.

ECT er en effektiv behandlingsmetode ved unipolare alvorlige depresjoner, og antas på bakgrunn av klinisk erfaring å være den mest effektive behandlingen ved bipolar depresjon som responderer dårlig på medikamenter. Det foreligger imidlertid ikke randomiserte kontrollerte sammenligninger av ECT og medikamentell behandling ved bipolar depresjon.

Sikkerheten ved ECT er godt dokumentert. Kognitive bivirkninger er vanlig like etter ECT behandling, og selv om det foreligger studier som viser at ECT ikke gir langvarige kognitive bivirkninger, er dette fremdeles ikke godt nok undersøkt.

Det er gjennom flere studier vist at det er holdepunkter for at inflammasjon kan knyttes til depresjon gjennom cytokinsystemet. Få studier har til nå undersøkt disse forholdene ved bipolar depresjon.

I studien ble det inkludert 73 pasienter med alvorlig terapieresistent (definert som at to medikamentelle behandlingsalternativer er prøvd) bipolar depresjon. Pasientene ble randomisert til ECT eller til medikamentell behandling. Den medikamentelle behandlingen ble bestemt fritt av behandlende lege innenfor rammene av en internasjonal anerkjent medikamentalgoritme.

Studien omfatter 3 delprosjekter:

1. Sammenligning av effekt på depresjonsdybde og funksjonsnivå av de to behandlingsformene.
2. Sammenligning av bivirkninger i de to behandlingsformene med vekt på kognitive forandringer like etter behandling og etter seks måneder. Vi bruker nevropsykologiske tester som er designet for repeterte målinger og som er egnet for en symptombelastet pasientgruppe.
3. Ulike studier har vist en aktivering av Cytokinsystemet både hos pasienter med vanlig tilbakevendende depresjon og ved bipolar depresjon. I denne studien av deprimerede bipolare pasienter undersøkes inflammasjonsprosesser ved inklusjon og etter gjennomført behandling.

Studien er en nasjonal multisenterstudie som utgår fra BRAIN (Bipolar Research And Innovation Network) og Regionalt forskningsnettverk for stemningslidelser (MoodNet). Alle pasientene er også inkludert i den pågående deskriptive BRAIN-studien.

Status og framdrift

Pasientinklusionen startet våren 2008 og ble avsluttet våren 2011. Siste året har hovedvekten av arbeidet lagt på å gjennomføre kontrollundersøkelser ½, 1 og 2 år etter inklusjonen, publisere data fra baselinematerialet og BRAIN-studien, og å analysere data fra intervensjonsfasen.

To kandidater har startet med organisert forskerutdanning (PhD) ved UiB i tilknytting til prosjektet; Helle Schøyen og Ute Kessler. Schøyen har avlagt doktorgraden i 2012, og begge har presentert studien i ulike fora.

Studien er finansiert av bevilgning fra Helse Vest, midler fra de deltakende sykehusavdelinger og fra Universitetet i Bergen, Universitetet i Oslo og NTNU.

2 forskningspublikasjoner i 2012

Kessler, U; Schøyen, H; Andreassen, O; Bergsholm, P; Eide, G; Hammar, Å; Malt, U; Ødegaard, K; Morken, G; Sundet, K; Vaaler, A

The neurocognitive profile in depressed therapy resistant bipolar disorder inpatients
Bipolar Disorders 2012 ;Volum 14. s. 91-91

Schøyen, H; Kessler, U; Auestad, B; Bergsholm, P; Malt, U; Andreassen, O; Ødegaard, K; Vaaler, A; Morken, G
Treatment resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy.
Bipolar Disorders 2012 ;Volum 14. s. 45-45

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Helle Schøyen

Socio-economic status, education and occupational outcome in bipolar disorder

Disputert: April 2012

Hovedveileder: Gunnar Morken

Forskningsprosjekt 911629

Is maternal folic acid supplementation beneficial for the newborn, but unsafe for the mother?

Prosjektansvarlig: **Nina Øyen** (nina.oyen@isf.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Folinsyretilskudd i svangerskapet, risiko for mor og barn

Sammenhengen mellom folinsyretilskudd og barnets risiko for medfødte misdannelser og eventuelt kreft, samt folinsyretilskudd og eventuell senere risiko for kreft hos mor, vil bli undersøkt.

Er folinsyretilskudd i svangerskapet gunstig for den nyfødte, men ugunstig for mor?

Alvorlige medfødte misdannelser påvises hos 1-2 prosent av alle fødte barn. Disse medfødte tilstandene krever omfattende oppfølging fra helsevesenets side. Folinsyretilskudd til gravide kvinner har redusert forekomsten av ryggmargsbrokk, imidlertid er det uklart om kvinners folatstatus har en etiologisk betydning ved andre misdannelser. PhD stipendiat 1 vil undersøke sammenhengen mellom gravides folinsyretilskudd og ulike typer medfødte misdannelser ved hjelp av opplysninger fra Medisinsk fødselsregister og andre nasjonale helseregistre.

Imidlertid er det ukjent, også internasjonalt, om folinsyretilskudd til gravide kvinner øker deres kreftisiko. PhD stipendiat 2 vil undersøke sammenhengen mellom gravides folinsyretilskudd og eventuell risiko for senere kreft hos barnet, samt folinsyretilskudd og eventuell risiko for senere kreft hos mor ved hjelp av opplysninger fra Medisinsk fødselsregister, Kreftregisteret og andre nasjonale helseregistre.

Denne registerbaserte epidemiologiske studien representerer translasjonsforskning fordi resultatene kan få betydning for videre populasjonsrettede tiltak når det gjelder forebygging av medfødte misdannelser, f.eks. folsyreberiking av matvarer. Studien er også av betydning for kvinnehelse.

Våre to PhD kandidater, finansiert henholdsvis av Helse Vest og Kreftforeningen, analyserer dataene parallelt for de seks planlagte artiklene.

Forskningsprosjekt 911734

Folic acid supplementation in pregnancy - prevention of congenital heart defects?

Prosjektansvarlig: **Nina Øyen** (Nina.Oyen@isf.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Forebygger folinsyre i svangerskapet medfødte hjertefeil?

Dersom det viser seg at folinsyretilskudd i graviditeten reduserer antall medfødte hjertefeil, vil det ha betydning for forebyggelse av fødselsdefekter. Selv en liten reduksjon i antall hjertefeil ved hjelp av folinsyretilskudd i graviditeten, vil kunne redusere kostnadene ved medisinsk oppfølging av denne pasientgruppen.

Folinsyretilskudd i svangerskapet, - forebyggelse av medfødte hjertefeil?

Medfødte hjertefeil er den vanligste misdannelse på verdensbasis, dens årsak er i hovedsak ukjent, og den belastning hjertefeil medfører, er betydelige for pasienten, familiene og for samfunnet. Det har vært fremholdt at folinsyretilskudd tidlig i svangerskapet kan tenkes å redusere risikoen for medfødte hjertefeil, imidlertid mangler det fortsatt gode studier for å understøtte denne hypotesen.

Vi benytter data fra den norske Mor- og Barnundersøkelsen og den tilsvarende danske nasjonale fødselskohort i Danmark, Bedre Sundhed for Mor og Barn, for å undersøke om mors bruk av folinsyretilskudd i svangerskapet, kan redusere risikoen for medfødte hjertefeil hos deres barn. Mere enn 200 000 kvinner er rekruttert tidlig i svangerskapet i Norge og Danmark for langtidsoppfølging av dem selv og deres barn. Blant mange spørsmål om forhold i svangerskapet, ble kvinnene spurt om de brukte folinsyretilskudd tidlig i graviditeten. Blant de fødte, er det nærmere 2000 barn med en medfødt hjertefeil. Informasjon om hjertefeil er hentet fra de medisinske fødselsregistre, utskrivningsdiagnoser og dødsårsaksregistre i henholdsvis Norge og Danmark.

Dersom det viser seg at folinsyretilskudd i graviditeten reduserer antall medfødte hjertefeil, vil det ha betydning for forebyggelse av fødselsdefekter. Selv en liten reduksjon i antall hjertefeil ved hjelp av folinsyretilskudd i graviditeten, vil kunne redusere kostnadene ved medisinsk oppfølging av denne pasientgruppen.

Korttidsprosjekt 911663

Kontrastultral lyd for ikke-invasiv diagnostikk av biskjoldbruskkjertel-adenomer

Prosjektansvarlig: **Martin Biermann** (martin.biermann@kir.uib.no), Helse Bergen HF

Kontrastmiddelultral lyd for utredning av hyperparathyreoidisme

Hyperparathyreoidisme (HPT) er en lidelse der én eller flere av normalt fire biskjertlene produserer for mye hormon (parathormon, PTH). Dette fører til forhøyet kalsium med tretthet som hyppig symptom og osteoporose og nyrestein som mulige komplikasjoner. Ultralyd med kontrastmiddel skal bidra til å finne den eller de forstørrede biskjertelen slik at den kan fjernes ved en operasjon.

Den anatomiske lokalisasjonen av biskjertlene i halsregionen er svært variabel. I enkelte tilfelle kan den overaktive kjertelen – såkalt adenom, en godartet svulst – ligge utenfor halsen bak brystbeinet. Presis preoperativ lokalisering av kjertelen er vesentlig for å oppnå et optimalt resultat ved kirurgi. Alle pasienter på HUS får preoperativ scintigrafi med sporstoffet Tc-99m-MIBI inkl. dynamisk opptak direkte etter injeksjon, 3-dimensjonal bildetaking inkludert snitt-røntgen (SPECT-CT), et statisk senbilde og ultralyd (UL). Adenomet påvises scintigrafisk og i ultralyd hos ca. 60 % av pasientene. Hos 20 % av pasientene fins en sannsynlig lesjon i ultralyd, men uten scintigrafisk opptak. Utdfordringen er i så fall å skille mellom overaktive biskjertler og lymfeknuter i halsen.

Ultralyd med kontrastmiddel kan sannsynligvis skille mellom overaktive biskjertler og lymfeknuter i halsen. Biskjerteladenomer har økt gjennomblødning. Dette utnyttes bl.a. ved computertomografi med jodholdig kontrastmiddel. I motsetning til kontrastmiddel-CT involverer KM-UL ingen stråling og påvirker ikke nyrefunksjon. Det planlegges en prospektiv studie av kontrastmiddelultral lyd hos 20 pasienter med ultralydmessig suspekte, men scintigrafisk negative lesjoner i halsen. Alle pasienter med sannsynlige biskjertler blir operert på Seksjon for endokrin kirurgi ved Haukeland Universitetssjukehus, og de postoperative resultater sammenlignet med den preoperative diagnosen med og uten kontrastmiddelultral lyd. Det foreligger nå godkjenning fra Regional etisk komité, og prosjektstart er vår 2013.

Korttidsprosjekt 911476

Vitamin K- betydning for utvikling av osteoporose og forekomst av brudd

Prosjektansvarlig: **Clara Gram Gjesdal** (clara.gjesdal@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Studien undersøker betydning av vitamin K-inntak for beinskjørhet og hoftebrudd. I tillegg studeres betydningen av vitamin B status og relaterte betennelsesmarkører for osteoporose og brudd.

Vitamin K inngår i en prosess for å aktivere osteokalsin, det nest vanligste proteinet i bein, slik at dette kan binde til seg kalsium. I denne studien undersøkes betydningen av de to hovedtypene av vitamin K, K1 og K2, for utvikling av beinskjørhet.

Deltakerne i studien er 5400 kvinner og menn i alderen 51-52 år og 70-72 år som deltok i Helseundersøkelsen i Hordaland (HUSK)1997-99. De besvarte spørreskjema om helse, kosthold og livsstil. Det ble også tatt blodprøver og målt beintetthet.

I første artikkel som er publisert ble sammenhengen mellom inntak av vitamin K1 og K2 i kosten og beinskjørhet undersøkt. Det var litt økt forekomst av lav beintetthet blant kvinner med svært lavt inntak av vitamin K1. Det ble ikke funnet noen slik sammenheng hos menn. Vitamin K2-inntak hadde ingen sammenheng med beintetthet, verken hos kvinner eller menn.

I andre artikkel som er publisert ser vi en sammenheng mellom vitamin K1 inntak og 10-års risiko for hoftebrudd blant 2800 eldre (70-72 år). Vi finner ingen sammenheng mellom vitamin K2 og hoftebrudd.

Kroniske betennesssykdommer er en risikofaktor for beinskjørhet og brudd. I siste del av studien ser vi på sammenhengen mellom ulike betennelsesmarkører målt i blodprøver hos deltakerne og utvikling av beinskjørhet og risiko for seinere hoftebrudd.

I tredje artikkel som er under review ser vi på betydningen av nye markører for betennelse relatert til vitamin B2 og B6, som neopterin og tryptofan-kynurenin ratio. Jo høyere verdier for disse markørene jo høyere risiko for beinskjørhet. Fjerde artikkel er under avsluttende skriving. Vi vil her se på de samme markørene, samt den etablerte betennelsesmarkøren CRP (C-reactive protein) og 10 års risiko for hoftebrudd.

Korttidsprosjekt 911475

Molekylærbiologisk undersøkelse av araknoidale cyster

Prosjektansvarlig: **Christian A. Helland** (chhe@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Intrakraniale, araknoidale cyster er medfødte misdannelser i en av hjernehindene (araknoidea). Hvorfor cystene oppstår, og hvorfor/hvordan de vokser er usikkert. I denne studien benyttes molekylærbiologiske teknikker (microarray, proteomikk, immunogull elektronmikroskopi) for å kartlegge dette nærmere.

Intrakraniale, araknoidale cyster er medfødte misdannelser i en av hjernehindene (araknoidea). Araknoidale cyster utgjør ca 5 % av alle intrakraniale romoppfyllende prosesser, og en MR-studie har vist at forekomsten i den voksne del av befolkningen er 1.1%.

De fleste av disse cystene (2/3) ligger i midtre skallegrop, hvor hjernens tinninglapp skulle ha ligget, og må derfor antas å affisere tinninglappens funksjoner på den aktuelle side. Hvorfor cystene oppstår, og hvorfor/hvordan de vokser er usikkert. Det er foreslått mekanismer som væskeproduksjon fra cystevæggen, enveisventilmekanisme, eller unormal dannelse av hjernehindene. Ingen av de eksisterende teoriene for cystogenese kan fullt forklare de mange aspektene ved araknoidale cyster, som familiær opphopning og sameksistens med andre tilstander hvor cystedannelse i et eller flere organer er et kjennetegn på tilstanden (for eksempel autosomal dominant polycystisk nyresykdom (ADPKD)).

Vi har i dette prosjektet gjort en global genekspressionsstudie av araknoidale cyster, og i tillegg detaljert undersøkelse av kromosomene i cellene som disse cystene er bygget opp av ved hjelp av mikromatriseteknologi, DNA copy number analyse og kvantitativ real time PCR. Vi har med dette arbeidet funnet enkelte gener som kan være avgjørende for dannelsen av disse cystene. Videre har vi funnet nye varianter i kromosomene i celler fra araknoidale cyster som ikke er beskrevet tidligere. Ved å finne ut hvordan cystene skiller seg fra normal araknoidea, kan vi lete nærmere etter biologiske prosesser som er av betydning for dannelse og opprettholdelse av araknoidale cyster. Som ledd i dette har vi undersøkt mekanismer som er kjente fra væsketransport i sentralnervesystemet, herunder produksjonen av cerebrospinalvæske (CSF). Vi har bl.a. funnet en væsketransporter (NKCC1) som er meget interessant i så måte. Cystevæsken er i tillegg undersøkt med proteomikk; forskning på proteiner i form av analyse av proteinkonsentrasjon med kartlegging av peptid- og proteinprofil, og studier av proteins struktur og funksjon. For forståelsen av væskedynamikken ved araknoidale cyster er det essensielt å kjenne sammensetningen av cystevæsken. Denne er tilsynelatende meget lik cerebrospinalvæsken (CSF) i kjemisk sammensetning, men vi har påvist forskjeller som peker mot en aktiv prosess i dannelsen av cystevæsken og ikke en passiv transport som har vært gjeldende oppfatning hittil.

Prosjektet er nå i en fase hvor vi kartlegger cystevæske ved hjelp av proteomikk, og sammenlikner dette med normal CSF for å se om dette kan gi forklaring på mekanismer som bidrar til å opprettholde araknoidale cyster.

1 forskningspublikasjon i 2012

Berle M, Kroksveen AC, Ulvik R, Berven F, Helland CA

Proteomics in neurosurgery - can this give better insight in one of your problems?

Proceeding of the Norwegian Neurosurgical Society Vol 3 - 2012

Korttidsprosjekt 911550

Vitamin D - betydning for forekomst av radiusbrudd og osteoporose

Prosjektansvarlig: **Leiv Magne Hove** (leiv.hove@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Nasjonale retningslinjer for forebygging og behandling

Håndleddsbrudd er det hyppigste bruddet i Norge. Hvert femte brudd er et håndleddsbrudd.

Håndleddsbrudd rammer særlig kvinner i 50-60 års alder og kan være et varsel om at kvinnen har benskjørhet.

Aktuelle prosjekt er et delprosjekt i en større satsing på forskning og informasjon omkring årsaker til, forebygging og behandling av håndleddsbrudd. I tillegg kan håndleddsbrudd være en indikator på at pasienten har benskjørhet som bør behandles for å forebygge mer alvorlige brudd som kompresjonsbrudd i ryggen (typisk alder 70 år) og lårhalsbrudd (typisk alder 80 år).

Vi har påvist at pasienter med håndleddsbrudd har lavere verdier av vitamin D i serum enn det man finner hos friske personer. Ved innleggelse i Ortopedisk avdeling får derfor pasienter med håndleddsbrudd tilførsel av vitamin D, de får målt sin benmasse for å fastslå om de har benskjørhet. I tillegg gis informasjon om fallforebygging og orientering om truse med innlagt hoftebeskytter som kan fås på blå resept. Resultatene av benmassemåling videresendes til fastlegen sammen med informasjon om forbygging av lavenergibrudd. Resultatene av studiene har derfor hatt direkte innflytelse på behandlingsopplegget ved avdelingen og ved utarbeidelse av nye nasjonale retningslinjer for forebygging og behandling.

Resultater fra studiene har vært publisert som foredrag på Europeisk kongress i Oslo og på Skandinavisk møte i København.

Pga sykdom hos forskningsgruppeleder er det i år kun publisert en konsensusrapport (150 sider) om forebygging og behandling av håndleddsbrudd. Rapporten er publisert gjennom Nasjonalt Kunnskapssenter for Helsetjenesten. Rapporten er publisert elektronisk (e-pub april 2012). Pga sykdom blir den trykte versjonen ferdig først i februar 2013. En artikkel er innsendt og akseptert for trykking.

1 forskningspublikasjon i 2012

Frønsdal KB, Kvernmo HD, Hove LM et al
Behandling av håndleddsbrudd hos voksne
Konsensusrapport, e-pub april 2012

Kortidsprosjekt 911750

Hemodynamisk basis for fosterdiagnostikk

Prosjektansvarlig: **Torvid Kiserud** (torvid.kiserud@kk.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Doppler-undersøkelse i tidlig svangerskap er stadig viktigere. Den føtale shunten ductus venosus brukes for å forstå fosterets ressurstilgang og hjertefunksjon, men hemodynamisk forståelse for tolkning er mangelfull. Prosjektets matematiske modellering bærer på dette.

Da hastighetsprofilen i den føtale ductus venosus ikke er kjent for de tidlige ukene av svangerskapet, har det heller ikke vært mulig å estimere hvor my blod som shuntes forbi leveren direkte til fosterhertet. Det er også kjent at det i i løpet av atriesystolen kan forekomme både ortograd og reversert blodhastigheter noe som skaper vansker for dokumentasjon og forståelse av de stadig hyppigere brukte Doppler-registreringene av ductus venosus i tidlig svangerskap. Dette prosjektet gjør bruk av matematisk modellering for å bestemme disse hemodynamiske komponentene.

Metode: Ved hjelp av kargeometri bestemt utfra tidligere ultralydopptak og blodstrømshastighetsmålinger i fosterets navlevene, ductus venosus og venstre portvene ble trifurkaturen umbilikalvene-venstre portvene-ductus venosus modelert gjennom hjertecyclus i tidlig svangerskap (dvs. svangerskapsuke 11-15). Hastighetsprofilen $h = V_{mean}/V_{max}$ (hvor V_{max} = maksimalhastigheten og V_{mean} = gjennomsnittshastigheten i kartversnittet) og blodstrømsfordeling ble estimert.

Resultater og diskusjon: Det viste seg at i tidlig svangerskap er ductus venosus blodstrømmen parabolisk med $h=0,53$ (SD 0,01) i motsetning til senere i fosterutviklingen ($h = 0,68$). I atrie-kontraksjonsfasen kan det eksistere samtidig negative og positive hastigheter som bekrefter kliniske observasjoner. Et tredje karakteristiske funn var at >50% av navleveneblodet shuntes gjennom ductus venosus i tidlig svangerskap, noe som er høyt tatt i betraktning at det er 30% ved 20 uker og 20 % ved 30 uker.

Konklusjon: i svangerskapsuke 11-15 har ductus venosus en mer fremtredende funksjon i å transportere oksygenert blod direkte til fosterhertet. Blodstrømshastighetsprofilen er tilnærmet parabolisk men kan ha både negative og positive hastigheter i atriesystolen, noe som må tas i betraktning når Doppler-målinger skal dokumenteres og tolkes.

4 forskningspublikasjoner i 2012

Leinan PR, Kiserud T, Degroote J, Hellevik LR
Vessel Geometry Impact On The Velocity Profile In The Human Fetal Ductus Venosus Umbilical Vein Bifurcation
10th International Symposium on Biomechanics and Biomedical Engineering, 11-14 April 2012, Berlin, Germany

Leinan PR, Degroote J, Kiserud T, Skallerud B, Vierendeels J, Hellevik LR
FSI simulation of the velocity profile in the human fetal ductus venosus
ECI Conference on Computational Fluid Dynamics in Medicine and Biology, 25-30 March 2012, Ein Bokek, Israel

Leinan PR, Degroote J, Kiserud T, Skallerud B, Vierendeels J, Hellevik LR
Velocity profiles in the human ductus venosus: a numerical fluid structure interaction study
Biomechanics and Modeling in Mechanobiology (DOI 10.1007/s10237-012-0460-1); in production

Leinan PR, Kiserud T, Hellevik LR
Human ductus venosus velocity profiles in the first trimester
Cardiovascular Engineering and Technology (Special issue); accepted

Korttidsprosjekt 911662

Incontinence and Symptomatic Pelvic Organ Prolapse in Ethiopia. An interdisciplinary research project

Prosjektansvarlig: **Guri Rørtveit** (guri.rortveit@isf.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Dette er den første epidemiologiske studien av inkontinens og livmorfremsfall blant kvinner i Etiopia. Vi gjennomførte en pilotstudie i 2011 og publiserte to artikler i 2012. Disse viser at det er betydelig tabu knyttet til temaet, og underrapportering er en klar mulighet. Ca 12 % av kvinnene rapporterte at de hadde en av tilstandene.

Urininkontinens, avføringsinkontinens og livmorfremsfall er alle vanlige tilstander hos kvinner i høyinntektsland som Norge. Alle tilstandene, som vi med et fellesord kan kalle bekkenbunnssvikt, er relatert til svangerskap og fødsel, og sammenhengene er godt dokumentert fra studier i vestlige land. Imidlertid vet vi svært lite om forekomsten av disse tilstandene i lavinntektsland, der fødsler er vanligere og tilgang til kvalifisert fødselshjelp er lagt mindre. Fra amerikanske studier vet vi at den afroamerikanske befolkningen er noe mindre utsatt for bekkenbunnssvikt enn kvinner av kaukasiske opprinnelse.

Vår studie er et samarbeid mellom forskere ved University of Gondar i nordvestlige Etiopia og forskere ved Universitetet i Bergen, Haukeland sykehus og Uni helse. Fordi dette temaet er helt utforsket i Etiopia, trengte vi å gjøre en pilotstudie før en planlagt hovedstudie av 3000 kvinner. Pilotstudien skulle hjelpe oss med å finne ut om det overhodet var mulig å gjennomføre en studie av denne karakter i en etiopisk setting, og gi oss noen holdepunkter for forekomsten av de tre tilstandene. Den kvantitative delen av studien ble gjennomført i mai 2011 med 395 deltakere. Alle ble intervjuet av trente, kvinnelige intervjuere. I tillegg ble alle tilbudt underlivsundersøkelse av lege, og ca ¾ av deltakerne kom til en slik undersøkelse. Videre gjorde vi en antropologisk studie der over 20 kvinner ble dybdeintervjuet om tilstanden sin.

Vi har i 2012 publisert to artikler fra det materialet som ble innhentet. Vi jobber nå videre med å forbedre målemetodene våre slik at de i enda større grad skal kunne forstås og aksepteres av etiopiske kvinner. Ca 12 % av kvinnene oppga at de hadde enten urininkontinens, avføringsinkontinens eller livmorfremsfall. De kvalitative intervjuene viste at kvinner med disse plagene har betydelige problemer med hygiene, samt at temaet er tabu. Da vi sammenlignet svarene om livmorfremsfall med den gynekologiske undersøkelsen, fant vi at det var betydelig underrapportering i spørreundersøkelsen. Dette kan ha å gjøre med at temaet er tabu, men også andre forhold kan ha bidratt. Det er god grunn til å anta at forekomsten av disse plagene er høyere enn det som ble rapportert.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Gjerde Janne L, Rørtveit Guri, Muleta Mulu, Blystad Astrid
Silently waiting to heal : Experiences among women living with urinary incontinence in northwest Ethiopia.
Int Urogynecol J 2012 Nov. Epub 2012 nov 6
PMID: 23129246

Megabiaw Berihun, Adebris Mulatu, Rørtveit Guri, Degu Getu, Muleta Mulu, Blystad Astrid, Kiserud Torvid, Melese Tesfahun, Kebede Yigzaw
Pelvic floor disorders among women in Dabat district, northwest Ethiopia: a pilot study.
Int Urogynecol J 2012 Nov. Epub 2012 nov 23
PMID: 23179499

Korttidsprosjekt 911749

Vekstfaktorer involvert i sårtilheling etter akutte brannskader og deres betydning for progresjon av kreft

Prosjektansvarlig: **Oddbjørn Straume** (oddbjorn.straume@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

I dette prosjektet samles det inn blodprøver fra pasienter med brannskader. I disse blodprøvene vil vi se etter vekstfaktorer som kan påvirke vekst av kreft.

Brystkreft regnes av mange for å være en systemisk sykdom selv om svulsten oppdages på et tidlig tidspunkt og fjernes kirurgisk. Dette betyr at det vil foreligge mikrometastaser, som vil ligge i dvale i lang tid, gjerne resten av pasientens liv. Forskning tyder på at denne dvalen påvirkes av vevsskader. Nye funn tyder faktisk på at selve den kirurgiske behandlingen av brystkreft utløser vekst av mikrometastaser. Vi har igangsatt studier av pasienter som har fått utført brystrekonstruksjon etter primær behandling for brystkreft for å se om det er en opphopning av tilbakefall i tidsrommet etter slik kirurgi. Ut fra disse data vil vi søke å identifisere en sammenheng mellom standardisert traume og tid til tilbakefall. Vi vil også identifisere markører for "tumor dormancy" i blodprøver og vevsprøver. I denne søknaden ble det søkt om spesifikk finansiering av en substudie der driftskostnadene til analysene er spesielt høye. Vi vil identifisere viktige vekstfaktorer forbundet med sårtilheling i blodprøver fra pasienter med akutte brannskader ved hjelp av et Proteomic Screen utført ved Institutt for Biomedisin. Vår hypotese er at disse vekstfaktorene er utløsende for tilbakefall av kreftsykdom i mikrometastatisk dvale og vil i etterkant måle disse faktorene hos kreftpasienter. Studien vil frembringe ny kunnskap om mikrometastaser og vil lede til bedre behandling av brystkreftpasienter. I løpet av 2012 er det innsamlingen av blodprøver startet. Dette foregår både ved brannskadeavdelingen ved Haukeland Sykehus samt ved Lund Universitet i Bergen. Analysene starter ikke før innsamlingen er gjennomført, trolig i løpet av 2013.

Korttidsprosjekt 911664

Hemokromatose - evaluering av kriterier for diagnostikk og behandling

Prosjektansvarlig: **Rune J. Ulvik** (rune.ulvik@med.uib.no), Helse Bergen HF

Arvelig hemokromatose fører til jernoverskudd som forårsaker sykdom. Forekomst i Norge er 0,5 - 0,6 %. Diagnosen stilles vha. blodprøver og genetisk undersøkelse. Behandlingen er årelating. Prosjektets mål er å kvalitetssikre kriterier for diagnose og behandling og å etablere analyse for hepcidin som er et hormon som styrer jernbalansen.

Hemokromatose er en arvelig stoffskiftesykdom som fører til øket absorpsjon av jern fra kosten. Det er den hyppigste arvelige stoffskifteforstyrrelse i den nordeuropeiske befolkning med en forekomst på 0,5 - 0,6 % i Norge og en bærerfrekvens på 12-15 %. Da kroppen ikke har noen naturlig biologisk mekanisme til å utskille overflødig jern, vil det langsomt dannes et jernoverskudd som fra 40-50 års alder er blitt så stort at det skader organer og fører til sykdom, særlig i lever, hormonelle organer og ledd. Øket jernabsorpsjon påvises ved økende verdi av blodprøven Transferrinmetning, mens blodprøven Ferritin øker etter som jernoverskuddet tiltar med årene. Genetisk blodprøve viser om det foreligger kjente forandringer i arvematerialet som påvirker kroppens jernbalanse. Hormonet Hepcidin er den viktigste molekyllære regulator av jernabsorpsjonen. Ved store jernlagre vil hepcidin normalt øke og hemme jernabsorpsjonen. Motsatt, ved jernmangel reduseres hepcidin og jernabsorpsjonen øker. Ved hemokromatose er den positive sammenhengen mellom jernoverskudd og øket syntese av hepcidin, svekket pga. en forandring i genet som styrer hepcidin syntesen. Jernabsorpsjonen kan derfor fortsette selv ved et betydelig jernoverskudd. De tradisjonelle blodprøvene Transferrinmetning og Ferritin, er ikke spesifikke for hemokromatose. Det er derfor sterkt ønskelig å etablere analyse av hepcidin som vil være redusert ved hemokromatose. Behandling av jernoverskudd er årelating hver 8.-12. dag eller hyppigere. Ved stort jernoverskudd kan det være behov for 25-30 årelatinger. Når jernoverskuddet er fjernet er sykdomsrisikoen redusert til et minimum. Nytt jernoverskudd forebygges ved vedlikeholdsårelating 2-4 ganger årlig resten av livet. Ved Haukeland sykehus er det de siste 25 år behandlet ca. 700 pasienter med hemokromatose. Prosjektet er en retrospektiv undersøkelse for å evaluere kriterier for diagnose og behandling med årelating. I tillegg skal det etableres en metode for analyse av hepcidin. Prosjektet er i datainnsamlingsfasen. To prinsipielt forskjellige analysemetoder for hepcidin: massespektrometri og immunometrisk (ELISA) metode er under utprøving. Den retrospektive delen av prosjektet vil vise sammenheng mellom tradisjonelle undersøkelsesmetoder, jernoverskudd og effekt av årelating. Etablering av analyse for Hepcidin vil gi mulighet til å forbedre diagnostikk av forstyrrelser i jernbalansen, så vel jernoverskudd som jernmangel.

Kortidsprosjekt 911480

Establishing an Ethiopian reference for head circumference development in infants – a joint project between the Universities of Addis Ababa (UAA) and Bergen (UiB)

Prosjektansvarlig: **Knut Wester** (kgwe@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

I Etiopia oppdages ikke vannhode hos barn før det er for sent. I Etiopia måler helsestasjonene lengde og vekt, men ikke hodeomkrets fordi det ikke eksisterer nasjonale hodeomkretsskjemaer. Medisinstuderter fra UiB har samlet hodeomkretser fra normale barn og laget et foreløpig hodeomkretsskjema. Målet er å lage et permanent, nasjonalt skjema.

I Norge er prevalensen av vannhode hos barn (pediatrisk hydrocefalus) 0,75 per 1000 levendefødte (Zahl and Wester, 2008). Tilsvarende tall gjelder for andre vestlige land også.

I Etiopia er vannhode hos barn et mye større problem fordi dårlig ernæringstilstand gir nedsatt immunforsvar og flere tilfelle av hydrocefalus på infeksjøst grunnlag. Antakelig rammes så mange som 6 - 8.000 etiopiske barn årlig av denne tilstanden, som ubehandlet fører til svær hjerneskade. Fordi landet ikke har innført rutinemessige målinger av hodeomkretsen ved helsestasjonene som i vestlige land, oppdages tilstanden oftest ikke før det har oppstått alvorlig og uopprettelig hjerneskade. Prosjektet skal samle inn hodeomkretsmål fra normale spe- og småbarn og lage en nasjonal referanse for bruk ved helsestasjonene. Ephrem Bililigne Amare er masterstudent fra Etiopia ved SiH, Uib og har vært viktig i feltarbeidet im Etiopia hittil med innsamling av normale hodeomkretser til en database som hodeomkretsskjemaet skal basere seg på. Han avslutter det første året i masterstudiet våren 2013 og vil deretter returnere til Etiopia for feltarbeid med innsamling av flere hodeomkretser og deretter, på basis av disse målingene, konstruere et nasjonalt hodeomkretsskjema i samarbeid med blant annet Petur Juliusson BBK (biveileder) og Jan van den Broeck (hovedveileder). Han vil gjøre dette arbeidet ferdig i løpet av 2013.

Prosjektet skjer i samarbeid med barneavdelingen ved Addis Ababa University (professor Damte Shimelis) og det etiopiske helseministerium, som er sterkt interessert i at det utvikles et slikt hodeomkretsskjema.

Utenlandsstipend 911752

Exome Sequencing in Monogenic Diabetes

Prosjektansvarlig: **Pål Rasmus Njølstad** (pal.njolstad@uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Reise til Cambridge, MA, USA for forskningsopphold

Diabetes rammer 5 % av den norske befolkningen. Forekomsten øker epidemisk og sykdommen er alvorlig på grunn av dens komplikasjoner. Prosjektet har som mål å finne nye diabetesgener, kartlegge nye mekanismer for hvordan diabetes utvikles og å etablere målrettet og forbedret behandling.

I prosjektet undersøkes hele det kodende arvestoffet fra pasienter med ulike former for arvelig diabetes. Dette er krevende da datamengden er stor. Vi har derfor initiert viktig samarbeid med et ledende miljø i utlandet, Broad Institute, Cambridge, USA hvor prosjektleder nå har et sabbatsår (Prof. David Altshuler, MD PhD). Njølstad arbeider med eksomsekvensering i pasienter med ulike former for diabetes og initierer funksjonelle genanalyser av mutasjoner i MODY-gener for bedre å kunne skille "snille" mutasjoner fra de som gir sykdom.

Vi har nettopp publisert en artikkel som beskriver funn i de ni første pasientenes eksomer (S Johansson et al., PLoS ONE, 2012). Videre har vi i en familie med en sjelden form for diabetes og lokalisert fettmangel funnet en mutasjon i et gen som har med fettcellestoffskiftet å gjøre. Dette funnet er derfor svært interessant og funksjonelle genanalyser er initiert. For bedre å forstå pasientenes insulinsensitivitet, planlegges avanserte insulinstudier (clamp med radioaktivt merket sukker) i samarbeid med Hormonlaboratoriet i Bergen samt klinikere ved Joslin Diabetes Center. Vi har også i produksjon en såkalt knock-in mus der den sykdomsfremkallende mutasjonen er satt inn.

Et annet prosjekt som Njølstad arbeider med er å studere en mutasjon som ser ut til å kunne beskytte mot diabetes i spesielle befolkningsgrupper. Ved å bruke prøver fra HUNT2, har vi funnet at denne sjeldne genmutasjonen også finnes i Norge og har samme beskyttende effekt. Betydningen av tilsynelatende normale genvarianter i MODY-gener, for pasienter med type 2 diabetes, er et annet prosjekt som Njølstad arbeider med ved MIT i Cambridge.

Siste året har vi også fått mulighet til å skrive flere oversiktsartikler, bla. i det prestisjefylte tidsskriftet Nature Reviews Endocrinology (Haldorsen et al., 2012).

12 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Søvik Oddmund, Aagenaes Oystein, Eide Stig Å, Mackay Deborah, Temple Isabel K, Molven Anders, Njølstad Pål R
Familial occurrence of neonatal diabetes with duplications in chromosome 6q24: treatment with sulfonylurea and 40-yr follow-up.
Pediatr Diabetes 2012 Mar;13(2):155-62. Epub 2011 apr 24
PMID: 21518169

Gonc E Nazli, Ozturk Burcu Bulum, Haldorsen Ingrid S, Molnes Janne, Immervoll Heike, Raeder Helge, Molven Anders, Søvik Oddmund, Njølstad Pål R
HNF1B mutation in a Turkish child with renal and exocrine pancreas insufficiency, diabetes and liver disease.
Pediatr Diabetes 2012 Mar;13(2):e1-5. Epub 2011 jul 19
PMID: 21767339

Haldorsen Ingrid S, Ræder Helge, Vesterhus Mette, Molven Anders, Njølstad Pål R
The role of pancreatic imaging in monogenic diabetes mellitus.
Nat Rev Endocrinol 2012 Mar;8(3):148-59. Epub 2011 nov 29
PMID: 22124438

Njølstad P R, Molven A
To test, or not to test: time for a MODY calculator?
Diabetologia 2012 May;55(5):1231-4. Epub 2012 mar 2
PMID: 22382521

Eike M C, Skinningsrud B, Ronninger M, Stormyr A, Kvien T K, Joner G, Njølstad P R, Førre O, Flatø B, Alfredsson L, Padyukov L, Undlien D E, Lie B A
CIITA gene variants are associated with rheumatoid arthritis in Scandinavian populations.
Genes Immun 2012 Jul;13(5):431-6. Epub 2012 apr 19
PMID: 22513452

Johansson Stefan, Irgens Henrik, Chudasama Kishan K, Molnes Janne, Aerts Jan, Roque Francisco S, Jonassen Inge, Levy Shawn, Lima Kari, Knappskog Per M, Bell Graeme I, Molven Anders, Njølstad Pål R
Exome sequencing and genetic testing for MODY.
PLoS One 2012;7(5):e38050. Epub 2012 mai 25
PMID: 22662265

Negahdar Maria, Aukrust Ingvild, Johansson Bente B, Molnes Janne, Molven Anders, Matschinsky Franz M, Søvik Oddmund, Kulkarni Rohit N, Flatmark Torgeir, Njølstad Pål Rasmus, Bjørkhaug Lise
GCK-MODY diabetes associated with protein misfolding, cellular self-association and degradation.
Biochim Biophys Acta 2012 Nov;1822(11):1705-15. Epub 2012 jul 20
PMID: 22820548

Jahnavi S, Poovazhagi V, Mohan V, Bodhini D, Raghupathy P, Amutha A, Suresh Kumar P, Adhikari P, Shriram M, Kaur T, Das AK, Molnes J, Njølstad P, Unnikrishnan R, Radha V
Clinical and molecular characterization of neonatal diabetes and monogenic syndromic diabetes in Asian Indian children.
Clin Genet 2012 Jul;9999(9999):. Epub 2012 jul 25
PMID: 22831748

de Beaufort Carine E, Lange Karin, Swift Peter Gf, Aman Jan, Cameron Fergus, Castano Luis, Dorchy Harry, Fisher Lynda K, Hoey Hilary, Kaprio Eero, Kocova Mirjana, Neu Andreas, Njølstad Pål R, Phillip Moshe, Schoenle Eugen, Robert Jean J, Urukami Tatsuhiro, Vanelli Maurizio, Danne Thomas, Barrett Tim, Chiarelli Franco, Aanstoot Henk J, Mortensen Henrik B, eUtils.ItemsChoiceType2[]
Metabolic outcomes in young children with type 1 diabetes differ between treatment centers: the Hvidoere Study in Young Children 2009.
Pediatr Diabetes 2012 Sep. Epub 2012 sep 10
PMID: 22957743

Ræder Helge, Molven Anders, Njølstad Pål Rasmus
[Tailored medicine or narcissomics?].
Tidsskr Nor Lægeforen 2012 Sep;132(16):1844-5.
PMID: 22986961

Elbarbary Nancy S, Tjora Erling, Molnes Janne, Lie Benedicte A, Habib Mohammad A, Salem Mona A, Njølstad Pål Rasmus
An Egyptian family with H syndrome due to a novel mutation in SLC29A3 illustrating overlapping features with pigmented hypertrichotic dermatosis with insulin-dependent diabetes and Faisalabad histiocytosis.
Pediatr Diabetes 2012 Sep. Epub 2012 sep 18
PMID: 22989030

Thanabalasingham Gaya, Huffman Jennifer E, Kattla Jayesh J, Novokmet Mislav, Rudan Igor, Gloyn Anna L, Hayward Caroline, Adamczyk Barbara, Reynolds Rebecca M, Muzinic Ana, Hassanali Neelam, Pucic Maja, Bennett Amanda J, Essafi Abdelkader, Polasek Ozren, Mughal Saima A, Redzic Irma, Primorac Dragan, Zgaga Lina, Kolcic Ivana, Hansen Torben, Gasperikova Daniela, Tjora Erling, Strachan Mark W J, Nielsen Trine, Stanik Juraj, Klimes Iwar, Pedersen Oluf B, Njølstad Pål R, Wild Sarah H, Gyllenstein Ulf, Gornik Olga, Wilson James F, Hastie Nicholas D, Campbell Harry, McCarthy Mark I, Rudd Pauline M, Owen Katharine R, Lauc Gordan, Wright Alan F
Mutations in HNF1A Result in Marked Alterations of Plasma Glycan Profile.
Diabetes 2012 Dec. Epub 2012 des 28
PMID: 23274891

6 forskningspublikasjoner i 2012

Njølstad PR.
Hvorfor får man monogen diabetes?
Diabeteshåndboken, Gyldendal. 2012, under trykking.

Njølstad PR.
Behandling av monogen diabetes.
Diabeteshåndboken, Gyldendal. 2012, under trykking.

Molven A, Helgeland G, Sandal T, Njølstad PR.
The molecular genetics and pathophysiology of congenital hyperinsulinism caused by short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase.
Frontiers in Diabetes, vol 21, pp. 137-145. Karger, Basel, 2012.

Søvik O, Irgens HU, Molnes J, Sagen JV, Bjørkhaug L, Ræder H, Molven A, Njølstad PR.
Monogenic diabetes mellitus in Norway.
Norsk Epidemiology 2012, in press.

Hertel JK, Johansson S, Midtjell K, Nygård O, Njølstad PR, Molven A.
Type 2 diabetes genes: present status and data from Norwegian studies.
Norsk Epidemiology 2012, in press.

Molven A, Ræder H, Johansson BB, Fjeld K, Johansson S, Kulkarni RN, Njølstad PR.
The role of the carboxyl ester lipase (CEL) gene in pancreatic disease.
Pancreatology 2012, in press.

3 doktorgrader er avlagt i 2012

Janne Molnes

Human pancreatic glucokinase; Structural and physico-chemical studies related to catalytic activation, kinetic cooperativity and GCK-diabetes

Disputert: Oktober 2012

Hovedveileder: Pål Rasmus Njølstad

Maria Negahdar

Phenotypic heterogeneity of mutations in glucokinase causing GCK-MODY (MODY2) diabetes: Studies of structure, function and regulatory mechanisms, leading to new targets for diabetes treatment

Disputert: Juni 2012

Hovedveileder: Pål Rasmus Njølstad

Jens Kristoffer Hertel

Genetic Risk Factors for Type 2 Diabetes and Related Traits

Disputert: Juni 2012

Hovedveileder: Pål Rasmus Njølstad

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Barne- og ungdomsdiabetes

(Registeret gir kun supplerende opplysninger.)

Utenlandsstipend 911751

Molecular alterations for targeted therapy in metastatic gynecologic cancer

Prosjektansvarlig: **Helga B Salvesen** (Helga.Salvesen@gades.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Markører for individuell behandling ved gynekologisk kreft

Utenlandstillegget tildelt til det aktuelle prosjektet benyttes som støtte til gjennomføringen av ett års opphold for Helga Salvesen ved Broad Institute / Harvard i Boston for analysering av data knyttet til pågående samarbeid. Målet for prosjektet er å finne frem til markører i gynekologiske kreftsvulster som kan danne grunnlag for utvikling av ny og individuelt tilpasset behandling.

Det vises til rapport for hovedprosjektet 911624 "Molecular alterations for targeted therapy in metastatic gynecologic cancer".

Gynekologisk kreft med spredning har høy dødelighet, med ingen former for ny målrettet behandling tilgjengelig.

Vi er i gang med en omfattende kartlegging av genetiske forandringer i kreftsvulster fra livmorslimhinnen og livmorhalskreft i forhold til klinisk sykdomsbilde og forløp. Dette gjøres ved hjelp av ulike former for mikromatriser (for SNP, mRNA, protein) og gensekvensering. Det fokuseres særlig på forandringer i gener som det har vist seg mulig å rette ny behandling mot.

6 av 12 måneder er gjennomført av utenlandsopphold ved samarbeidende forskningsgrupper ved Broad Institute / Dana Farber Cancer Institute / Harvard, Boston i USA. I tillegg til innrapporterte publikasjoner slutført for prosjektet i sin helhet denne perioden, er et manuskript, Landscape of genomic Alterations in Cervical Carcinomas, til vurdering med tanke på publisering. I arbeidet presenteres data fra dyp sekvensering av svulster fra 102 pasienter med livmorhalskreft behandlet ved Kvinneklivnikken i Bergen siste 10 år. Vi er videre i gang med en tilsvarende global kartlegging av parede primære og metastatiske lesjoner fra pasienter med livmorkreft.

Målet er at slik kunnskap om svulstenes molekylære signatur skal bidra til ny målrettet behandling. Videre vil slik kunnskap kunne danne grunnlag for utvikling av behandlingsprotokoller og påvirke hvilke medikamenter som særlig bør undersøkes for effekt i større kliniske studier av pasienter.

8 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Salvesen Helga B, Haldorsen Ingrid S, Trovik Jone
Markers for individualised therapy in endometrial carcinoma.
Lancet Oncol 2012 Aug;13(8):e353-61.
PMID: 22846840

Vistad Ingvild, Cvancarova Milada, Salvesen Helga B
Follow-up of gynecological cancer patients after treatment - the views of European experts in gynecologic oncology.
Acta Obstet Gynecol Scand 2012 Nov;91(11):1286-92. Epub 2012 sep 18
PMID: 22880840

Wang Zhigang C, Birkbak Nicolai Juul, Culhane Aedín C, Drapkin Ronny, Fatima Aquila, Tian Ruiyang, Schwede Matthew, Alsop Kathryn, Daniels Kathryn E, Piao Huiying, Liu Joyce, Etemadmoghadam Dariush, Miron Alexander, Salvesen Helga B, Mitchell Gillian, deFazio Anna, Quackenbush John, Berkowitz Ross S, Iglehart J Dirk, Bowtell David D L, eUtils.ItemsChoiceType2[], Matulonis Ursula A
Profiles of genomic instability in high-grade serous ovarian cancer predict treatment outcome.
Clin Cancer Res 2012 Oct;18(20):5806-15. Epub 2012 aug 21
PMID: 22912389

Werner H M J, Trovik J, Marcickiewicz J, Tingulstad S, Staff A C, Engh M E, Oddenes K, Rokne J A, Tjugum J, Lode M S, Amant F, Salvesen H B
A discordant histological risk classification in preoperative and operative biopsy in endometrial cancer is reflected in metastatic risk and prognosis.
Eur J Cancer 2012 Oct. Epub 2012 okt 1
PMID: 23036850

Werner Henrica M J, Berg Anna, Wik Elisabeth, Birkeland Even, Krakstad Camilla, Kusonmano Kanthida, Petersen Kjell, Kalland Karl H, Oyan Anne M, Akslen Lars A, Trovik Jone, Salvesen Helga B

ARID1A loss is prevalent in endometrial hyperplasia with atypia and low-grade endometrioid carcinomas.
Mod Pathol 2012 Oct. Epub 2012 okt 19
PMID: 23080032

Birkeland E, Wik E, Mjøs S, Hoivik E A, Trovik J, Werner H M J, Kusonmano K, Petersen K, Raeder M B, Holst F, Oyan A M, Kalland K-H, Akslen L A, Simon R, Krakstad C, Salvesen H B
KRAS gene amplification and overexpression but not mutation associates with aggressive and metastatic endometrial cancer.
Br J Cancer 2012 Dec;107(12):1997-2004. Epub 2012 okt 25
PMID: 23099803

Garcia-Dios Diego A, Lambrechts Diether, Coenegrachts Lieve, Vandenput Ingrid, Capoen An, Webb Penelope M, Ferguson Kaltin, eUtils.ItemsChoiceType2[], Akslen Lars A, Claes Bart, Vergote Ignace, Moerman Philippe, Van Robays Johan, Marcickiewicz Janusz, Salvesen Helga B, Spurdle Amanda B, Amant Frédéric
High-throughput interrogation of PIK3CA, PTEN, KRAS, FBXW7 and TP53 mutations in primary endometrial carcinoma.
Gynecol Oncol 2012 Dec. Epub 2012 des 4
PMID: 23219661

Delahanty Ryan, Xiang Yong-Bing, Spurdle Amanda B, Beeghly-Fadiel Alicia, Long Jirong, Thompson Deborah J, Tomlinson Ian, Yu Herbert, Lambrechts Diether, Dork Thilo, Goodman Marc T, Zheng Ying, Salvesen Helga, Bao Ping-Ping, Amant Frederic, Beckmann Matthias W, Coenegrachts Lieve, Coosemans An, Dubrowskaja Natalia, Dunning Alison, Runnebaum Ingo B, Easton Douglas F, Ekici Arif B, Fasching Peter A, Halle Mari, Hein Alexander, Howarth Kimberley, Gorman Maggie, Kaydarova Dylyara, Krakstad Camilla, Lose Felicity A, Lu Lingeng, Lurie Galina, O'Mara Tracy, Matsuno Rayna K, Pharoah Paul, Risch Harvey A, Corssen Madeleine, Trovik Jone, Turmanov Nurzhan, Wen Wanqing, Lu Wei, Cai Qiuyin, Zheng Wei, Shu Xiao-Ou
Polymorphisms in inflammation pathway genes and endometrial cancer risk.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012 Dec. Epub 2012 des 5
PMID: 23221126

Utenlandsstipend 911753

KOLS, astma og allergi i tre generasjoner; arv, miljø og livsstil.

Prosjektansvarlig: **Cecilie Svanes** (cecilie.svanes@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.

Utenlandsopphold i et av verdens beste lungeepidemiologimiljø har vært viktig for å utvikle protokoll for en stor generasjonsstudie der Bergen leder 11 sentra fra Europa og Australia, og for å begynne å utvikle statistiske metoder for å analyses slike data.

KOLS, astma og allergi er folkesykdommer med høy sykkelighet og dødelighet. Miljø tidlig i livet, livsstil og arvelige forhold er av stor interesse, og moderne forskning tyder på at miljø og livsstil i tidligere generasjoner og i fosterlivet kan påvirke sykdommene gjennom livsløpet. Bergen bidrar som eneste norske senter i en internasjonal befolkningsbasert studie om lungehelse hos voksne, European Community Respiratory Health Survey / Respiratory Health In Northern Europe, der 11200 personer ble undersøkt klinisk og 16200 ved spørreskjema i 1990 og 2000. Nå er tredje oppfølging gjennomført og fra Bergen har ca 2500 deltatt i spørreskjemaundersøkelse og knapt 500 møtt opp til klinisk undersøkelse.

Elleve studiesenter arbeider nå med en generasjonsstudie (RHINESSA; Respiratory Health In Northern Europe, Switzerland, Spain and Australia), der vi vil undersøke studiedeltakernes «barn» (alder 0-50 år, 30000 personer ved spørreskjema, 5000 klinisk) og foreldre (registerdata). Slik vil vi benytte allerede verdifull innsamlet informasjon til også å kunne studere lungesykdom over tre generasjoner og gjennom livsløpet.

Under utenlandsopphold i Barcelona har jeg arbeidet sammen med Professor J Sunyer og hans gruppe og oppnådd følgende:

1. RHINESSA protokoll for klinisk undersøkelse av barn: Protokollen er utviklet videre, og det har vært viktige bidrag fra professor Sunyer som har erfaring med barnekohorter, og fra de spanske sentra generelt som har erfaring fra undersøkelse av barn med den protokollen vi har brukt for undersøkelse av voksne.
2. Artikler om transgenerasjonelle effekter av astma og røyking hos foreldre/ besteforeldre og lungehelse hos barn: Jeg har gjort analyser i samarbeid med professor Sunyer og statistiker AE Carsin som fortsatt arbeider med spesielle statistiske modeller for analyse av generasjonsdata; to manuskripter, et sirkulert internt.
3. RHINESA protokollutviklingsgrupper: Vi har gjennomført møter i ulike grupper slik at protokollen for voksne «barn» er klar til oppstart i mars 2013.
4. To spanske senter (Huelva og Albacete) er nå engasjert til å delta i generasjonsstudien, som nå omfatter 11 sentra og har fått navnet RHINESSA (Respiratory Health In Northern Europe, Switzerland, Spain and Australia).

12 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Tjalvin Gro, Hag Randi, Skorge Trude D, Aasen Tor B, Moen Bente E, Svanes Cecilie
[Two men who acquired acute respiratory symptoms while working at a sewage plant].
Tidsskr Nor Lægeforen 2012 Aug;132(15):1763-6.
PMID: 22929946

Bakolis I, Doekes G, Heinrich J, Zock J P, Heederik D, Kogevinas M, Guerra S, Norbäck D, Ramasamy A, Nevalainen A, Svanes C, Chen C M, Verlato G, Olivieri M, Castro-Giner F, Jarvis D, eUtils.ItemsChoiceType2[], eUtils.ItemsChoiceType2[]
Respiratory health and endotoxin: associations and modification by CD14/-260 genotype.
Eur Respir J 2012 Mar;39(3):573-81. Epub 2011 sep 1
PMID: 21885391

Olivieri Mario, Zock Jan-Paul, Accordini Simone, Heinrich Joachim, Jarvis Deborah, Künzli Nino, Antó Josep M, Norbäck Dan, Svanes Cecilie, Verlato Giuseppe, eUtils.ItemsChoiceType2[]
Risk factors for new-onset cat sensitization among adults: a population-based international cohort study.
J Allergy Clin Immunol 2012 Feb;129(2):420-5. Epub 2011 des 9
PMID: 22168997

Holm M, Kim J-L, Lillienberg L, Storaas T, Jögi R, Svanes C, Schlünssen V, Forsberg B, Gislason T, Janson C, Torén K, eUtils.ItemsChoiceType2[]
Incidence and prevalence of chronic bronchitis: impact of smoking and welding. The RHINE study.
Int J Tuberc Lung Dis 2012 Apr;16(4):553-7.
PMID: 22325166

Leynaert Bénédicte, Sunyer Jordi, Garcia-Esteban Raquel, Svanes Cecilie, Jarvis Deborah, Cerveri Isa, Dratva Julia, Gislason Thorarinn, Heinrich Joachim, Janson Christer, Kuenzli Nino, de Marco Roberto, Omenaas Ernst, Raherison Chantal, Gómez Real Francisco, Wjst Matthias, Zemp Elisabeth, Zureik Mahmoud, Burney Peter G J, Anto Josep M, Neukirch Françoise
 Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort.
 Thorax 2012 Jul;67(7):625-31. Epub 2012 feb 14
 PMID: 22334535

Macsalí Ferenc, Svanes Cecilie, Bjørge Line, Omenaas Ernst R, Gómez Real Francisco
 Respiratory health in women: from menarche to menopause.
 Expert Rev Respir Med 2012 Apr;6(2):187-200; quiz 201-2.
 PMID: 22455491

Svanes Cecilie
 Commentary: a step towards understanding asthma in low- and middle-income countries.
 Int J Epidemiol 2012 Jun;41(3):761-3. Epub 2012 apr 19
 PMID: 22523200

Accordini Simone, Janson Christer, Svanes Cecilie, Jarvis Deborah
 The role of smoking in allergy and asthma: lessons from the ECRHS.
 Curr Allergy Asthma Rep 2012 Jun;12(3):185-91.
 PMID: 22528471

Lodge C J, Lowe A J, Gurrin L C, Matheson M C, Balloch A, Axelrad C, Hill D J, Hosking C S, Rodrigues S, Svanes C, Abramson M J, Allen K J, Dharmage S C
 Pets at birth do not increase allergic disease in at-risk children.
 Clin Exp Allergy 2012 Sep;42(9):1377-85.
 PMID: 22925324

Macsalí Ferenc, Svanes Cecilie, Sothorn Robert B, Benediktsdóttir Bryndis, Bjørge Line, Dratva Julia, Franklin Karl A, Holm Mathias, Janson Christer, Johannessen Ane, Lindberg Eva, Omenaas Ernst R, Schlünssen Vivi, Zemp Elisabeth, Real Francisco Gómez
 Menstrual Cycle and Respiratory Symptoms in a General Nordic-Baltic Population.
 Am J Respir Crit Care Med 2012 Nov. Epub 2012 nov 29
 PMID: 23204251

Lillienberg Linnéa, Andersson Eva, Janson Christer, Dahlman-Höglund Anna, Forsberg Bertil, Holm Mathias, Gislason Thorarinn, Jögi Rain, Omenaas Ernst, Schlünssen Vivi, Sigsgaard Torben, Svanes Cecilie, Torén Kjell
 Occupational Exposure and New-onset Asthma in a Population-based Study in Northern Europe (RHINE).
 Ann Occup Hyg 2012 Dec. Epub 2012 des 1
 PMID: 23204511

Granslo Jens-Tore, Bråtveit Magne, Hollund Bjørge Eli, Irgens Agot, Svanes Cecilie, Magerøy Nils, Moen Bente Elisabeth
 Airway symptoms and lung function in the local population after the oil tank explosion in Gulen, Norway.
 BMC Pulm Med 2012 Dec;12(1):76. Epub 2012 des 12
 PMID: 23234609

Posisjoneringsmidler 980005

A Systems Examination and Quantitation of the Immune Reactions to Implanted Joint Technologies

Prosjektansvarlig: **Ove Furnes** (ove.furnes@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd.

SEQ-IT. EU søknad under Health 2013. 1.3-2. Innovative approaches to address adverse immune reactions to biomedical devices, implants and transplant tissues. FP/-HEALTH 2013 Innovation-1.

Hofteproteser for behandling av smertefull slitasjegikt i hofteleddet er en etablert, og i de fleste tilfeller svært god behandling. I overkant av 90 % av pasientene med hofteproteser er fortsatt fornøyd med behandlingen 10 år etter operasjonen. Imidlertid må noen pasienter opereres på ny etter en tid på grunn av løsning eller slitasje av protesen. Vi vet en del om hvorfor og hvordan proteser løsner, men vi vet lite om hvorfor dette skjer hos noen pasienter og ikke hos andre. Immunologiske og genetiske forhold hos den enkelte pasient betyr sannsynligvis mye for risikoen for løsning av protesen. En økt forståelse av løsningsproblemet vil kunne hjelpe oss ytterligere å forbedre behandlingstilbudet til pasientene.

Spyttprøver fra pasienter med løse hofteproteser er samlet inn i Norge (Leddproteseregisteret ved Haukeland universitetssykehus) og England (University of Sheffield), dette prosjektet utvider innsamlingen til Finnland (Turku University hospital) og Danmark (Aarhus University hospital). Biologisk materiale rundt løse proteser samles inn av Biomaterialgruppen ved Universitetet i Bergen. Det skal lages en kalkulator for å beregne risiko for løsning av proteser basert på epidemiologisk og genetiske data fra Norge, Sverige, England og Finnland. Det samarbeides med firmaet SeviceEX BV i Nederland for genanalyser og JRI Orthopaedics i England for utvikling av coating av implantat. Sanger Institute i England skal gjøre statistiske tester av materialet. Søknaden har kommet gjennom til andre runde med leveringsfrist 6.februar 2013. Samarbeidet har hatt ett møte i Bergen.

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Leddproteser
(Registeret er en vesentlig datakilde.)

Billeddiagnostikk - MedViz - From vision to decision

Prosjektansvarlig: **Odd Helge Gilja** (odd.gilja@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for gastroenterologisk ultrasonografi.

Haukeland Universitetssykehus, Christian Michelsen Research og Universitetet i Bergen har dannet forskningsklyngen MedViz (medviz.uib.no) innen medisinsk bildeanalyse og visualisering. Visjonen for MedViz er "bedre bilder – bedre behandling".

Ved hjelp av interdisiplinært samarbeid har MedViz som mål å fremskaffe entydige visuelle beslutningsgrunnlag for diagnostikk og behandling. MedViz vil skape en sterk kjede fra grunnforskning og utdanningsprogrammer til anvendelser innen en lang rekke felt, herunder medisinske anvendelser hvor ny teknologi tas i bruk i klinisk virksomhet. MedViz vil utvikle nye kliniske metoder basert på ny software for visuell analyse, visuell beslutningsstøtte og visuell kommunikasjon. MedViz inkluderer også biomedisinsk translasjonell forskning og basalforskning innen matematikk, fysikk og informatikk. Noe av det unike med medViz er "M2M", dvs. at forskningen spenner fra "matematikk til medisin". "M2M" beskriver også at vi nå ved vårt campus har hele kjeden av bildemodaliteter som muliggjør avbildning "from molecule to man".

MedViz driver 12 ulike forskningsprosjekter innen flere bildemodaliteter som ultrasonografi, MRI og PET skanning. Det er en pen økning i antall publikasjoner og ikke minst er det gledelig med 5 avlagte doktorgrader i MedViz. For å sikre god translasjonell forskning har MedViz vært aktive for å anskaffe dyreskannere både for ultralyd og PET-CT. I de 12 prosjektene er det flere generiske forskningstema som går som fellestema gjennom de 12 prosjektene: Perfusjon, bilderegistrering og segmentering. Særlig innen perfusjon og registrering har det skjedd vesentlige fremskritt. I samarbeid med utenlandske miljøer er det publisert nye metoder for beregninger av kontrastforsterket ultralyd og korrigering av bevegelsesartefakter i data. Et viktig prosjekt er også MedViz prosjekt 3 om utvikling av lokal ultralydmediert drug-delivery ved hjelp av mikrobobler. Vi har etablert en dyremodell og første studien viser lovende resultater i en pancreasmodell. En pilotstudie på pasienter med avansert kreft i buspyttkjertelen er i gang. PET forskningen i Bergen er fremdeles i oppstartfasen og MedViz samhandler tett med PET senteret og har initiert flere studier. Innen MR forskningen i MedViz er det flere nye delstudier startet opp også med forgreningen til Stavanger. Prosjektet med utvikling av nye MR-baserte metoder for å beregne nyrefunksjonen har også skutt fart i år med tilsig av nye ressurser. En sentral del av MedViz nettverket er visualiseringsgruppen ved Institutt for informatikk ved UiB og i år ble det filett et patent i regi av Medviz prosjekt 11.

For å opprettholde nettverket og bygge nye relasjoner har vi avholdt MedViz seminarer hver måned. Seminaret blir arrangert av ulike institutter/enheter i nettverket der faglige innslag kombineres med nettverksbygging. Årlig arrangeres MedViz konferansen og denne ble i januar 2012 holdt på Hotell Terminus med deltagere fra inn- og utland. MedViz er også aktive i etableringen av en nasjonal forskningsinfrastruktur innen medisinsk bildedannelse og i etableringen av Nor-bioimaging som et ledd i satsingen mot europeisk infrastruktur (Euro-bioimaging). I oktober ble det ansatt ny koordinator/daglig leder i MedViz, nemlig prof. Ragnar Nortvedt. Medviz har også startet arbeidet med en 5-års evaluering og styret har oppnevnt et internasjonalt ekspertpanel som starter arbeidet i desember 2012.

22 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich C F, Cosgrove D O, Gilja O H, Bachmann Nielsen M, Albrecht T, Barozzi L, Bertolotto M, Catalano O, Claudon M, Clevert D A, Correas J M, D'Onofrio M, Drudi F M, Eyding J, Giovannini M, Hocke M, Ignee A, Jung E M, Klausner A S, Lassau N, Leen E, Mathis G, Saftoiu A, Seidel G, Sidhu P S, Ter Haar G, Timmerman D, Weskott H P
The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications.
Ultraschall Med 2012 Feb;33(1):33-59. Epub 2011 aug 26
PMID: 21874631

Delalande Anthony, Postema Michiel, Mignet Nathalie, Midoux Patrick, Pichon Chantal
Ultrasound and microbubble-assisted gene delivery: recent advances and ongoing challenges.
Ther Deliv 2012 Oct;3(10):1199-215.
PMID: 23116012

Vanis Lora, Gentilcore Diana, Lange Kylie, Gilja Odd Helge, Rigda Rachael S, Trahair Laurence G, Feinle-Bisset Christine, Rayner Christopher K, Horowitz Michael, Jones Karen L
Effects of variations in intragastric volume on blood pressure and splanchnic blood flow during intraduodenal glucose infusion in healthy older subjects.
Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2012 Feb;302(4):R391-9. Epub 2011 nov 30
PMID: 22129616

Salvesen Helga B, Haldorsen Ingrid S, Trovik Jone
Markers for individualised therapy in endometrial carcinoma.
Lancet Oncol 2012 Aug;13(8):e353-61.
PMID: 22846840

Nylund K, Hausken T, Odegaard S, Eide G E, Gilja O H
Gastrointestinal Wall Thickness Measured with Transabdominal Ultrasonography and Its Relationship to Demographic Factors in Healthy Subjects.
Ultraschall Med 2012 Dec;33(7):E225-E232. Epub 2012 apr 13
PMID: 22504939

McCormack E, Haaland I, Venås G, Forthun R B, Huseby S, Gausdal G, Knappskog S, Micklem D R, Lorens J B, Bruserud O, Gjertsen B T
Synergistic induction of p53 mediated apoptosis by valproic acid and nutlin-3 in acute myeloid leukemia.
Leukemia 2012 May;26(5):910-7. Epub 2011 nov 8
PMID: 22064349

Lied Gülen Arslan, Milde Anne Marita, Nylund Kim, Mujic Maja, Grimstad Tore, Hausken Trygve, Gilja Odd Helge
Increased wall thickness using ultrasonography is associated with inflammation in an animal model of experimental colitis.
Clin Exp Gastroenterol 2012;5():195-201. Epub 2012 okt 2
PMID: 23055765

Karlsen Tine V, McCormack Emmet, Mujic Maja, Tenstad Olav, Wiig Helge
Minimally invasive quantification of lymph flow in mice and rats by imaging depot clearance of near-infrared albumin.
Am J Physiol Heart Circ Physiol 2012 Jan;302(2):H391-401. Epub 2011 nov 18
PMID: 22101523

Haldorsen I S, Salvesen H B
Staging of endometrial carcinomas with MRI using traditional and novel MRI techniques.
Clin Radiol 2012 Jan;67(1):2-12. Epub 2011 nov 25
PMID: 22119292

Haldorsen Ingrid S, Ræder Helge, Vesterhus Mette, Molven Anders, Njølstad Pål R
The role of pancreatic imaging in monogenic diabetes mellitus.
Nat Rev Endocrinol 2012 Mar;8(3):148-59. Epub 2011 nov 29
PMID: 22124438

Haldorsen Ingrid S, Husby Jenny A, Werner Henrica M J, Magnussen Inger J, Rørvik Jarle, Helland Harald, Trovik Jone, Salvesen Øyvind O, Espeland Ansgar, Salvesen Helga B
Standard 1.5-T MRI of endometrial carcinomas: modest agreement between radiologists.
Eur Radiol 2012 Jul;22(7):1601-11. Epub 2012 mar 28
PMID: 22453859

Haldorsen Ingrid S, Berg Anna, Werner Henrica M J, Magnussen Inger J, Helland Harald, Salvesen Øyvind O, Trovik Jone, Salvesen Helga B
Magnetic resonance imaging performs better than endocervical curettage for preoperative prediction of cervical stromal invasion in endometrial carcinomas.
Gynecol Oncol 2012 Sep;126(3):413-8. Epub 2012 mai 15
PMID: 22609110

Gonc E Nazli, Ozturk Burcu Bulum, Haldorsen Ingrid S, Molnes Janne, Immervoll Heike, Raeder Helge, Molven Anders, Søvik Oddmund, Njølstad Pål R
HNF1B mutation in a Turkish child with renal and exocrine pancreas insufficiency, diabetes and liver disease.
Pediatr Diabetes 2012 Mar;13(2):e1-5. Epub 2011 jul 19
PMID: 21767339

Folvik Geir, Hilde Olset, Helge Gilja Odd
Benign recurrent intrahepatic cholestasis: review and long-term follow-up of five cases.
Scand J Gastroenterol 2012 Apr;47(4):482-8. Epub 2012 jan 10
PMID: 22229830

Ahmed A B, Matre K, Hausken T, Gregersen H, Gilja O H
Rome III Subgroups of Functional Dyspepsia Exhibit Different Characteristics of Antral Contractions Measured by Strain Rate Imaging - a Pilot Study.
Ultraschall Med 2012 Dec;33(7):E233-E240. Epub 2012 des 17
PMID: 23247728

Taxt Torfinn, Jirik Radovan, Rygh Cecilie Brekke, Grüner Renate, Bartos Michal, Andersen Erling, Curry Fitz-Roy, Reed Rolf K
Single-channel blind estimation of arterial input function and tissue impulse response in DCE-MRI.
IEEE Trans Biomed Eng 2012 Apr;59(4):1012-21. Epub 2011 des 30
PMID: 22217906

Gundersen Hilde, van Wageningen Heidi, Grüner Renate
Alcohol-Induced Changes in Cerebral Blood Flow and Cerebral Blood Volume in Social Drinkers.
Alcohol Alcohol 2012 Nov. Epub 2012 nov 21
PMID: 23171612

Merrem Andreas D, Zöllner Frank G, Reich Marcel, Lundervold Arvid, Rørvik Jarle, Schad Lothar R
A variational approach to image registration in dynamic contrast-enhanced MRI of the human kidney.
Magn Reson Imaging 2012 Dec. Epub 2012 des 7
PMID: 23228308

Zöllner Frank G, Svarstad Einar, Munthe-Kaas Antonella Z, Schad Lothar R, Lundervold Arvid, Rørvik Jarle
Assessment of kidney volumes from MRI: acquisition and segmentation techniques.
AJR Am J Roentgenol 2012 Nov;199(5):1060-9.
PMID: 23096180

Li Sheng, Zöllner Frank G, Merrem Andreas D, Peng Yinghong, Rørvik Jarle, Lundervold Arvid, Schad Lothar R
Wavelet-based segmentation of renal compartments in DCE-MRI of human kidney: initial results in patients and healthy volunteers.
Comput Med Imaging Graph 2012 Mar;36(2):108-18. Epub 2011 jun 24
PMID: 21704499

Havre R F, Leh S, Gilja O H, Odegaard S, Waage J E, Baatrup G, Nesje L B
Strain Assessment in Surgically Resected Inflammatory and Neoplastic Bowel Lesions.
Ultraschall Med 2012 Nov. Epub 2012 nov 15
PMID: 23154869

Saftoiu Adrian, Vilmann Peter, Gorunescu Florin, Janssen Jan, Hocke Michael, Larsen Michael, Iglesias-Garcia Julio, Arcidiacono Paolo, Will Uwe, Giovannini Marc, Dietrich Cristoph F, Havre Roald, Gheorghe Cristian, McKay Colin, Gheonea Dan Ionut, Ciurea Tudorel, eUtils.ItemsChoiceType2[]
Efficacy of an artificial neural network-based approach to endoscopic ultrasound elastography in diagnosis of focal pancreatic masses.
Clin Gastroenterol Hepatol 2012 Jan;10(1):84-90.e1. Epub 2011 okt 1
PMID: 21963957

31 forskningspublikasjoner i 2012

Mujic M, Kotopoulis S, Delalande A, Enger M, Gilja OH, McCormack E, Postema M, Gjertsen BT
Flow cytometric characterization
In: Kotopoulis S, Delalande A, Godø OR, Postema M, Eds. Micro-acoustics in marine and medical research. Bergen: Kotopoulis 2012 (ISBN 978-82-303-1945-1) 171-183.

Delalande A, Kotopoulis S, Pichon C, Gjertsen BT, Postema M.
Microbubbles and cell interactions
In: Dimcevski GG, Gilja OH, Eds. MedViz Conference 2012. Bergen: MedViz, Haukeland University Hospital, University of Bergen, and Christian Michelsen Research 2012 (ISBN 978-82-998920-0-1) 53-54.

Schwarzlmüller T, Brauckhoff, K. T, Brauckhoff, M. V, Haugland, H.K. J, Biermann M.
Insidentell thyreoideacancer ved F-18-FDG-PET.
Contrast Media Mol Imaging. 2012;20:14–6.

Biermann M, Reitan BC, Johnsen B, Haugland H, Akslen LA, Varhaug JE
False positive FDG-uptake in neck and mediastinum in recurrent differentiated thyroid cancer (DTC).
J Nucl Med. 2012;53 (Suppl. 1):499P.

Šoltészová V., Turkay C, Price M & Viola I.
A perceptual-statistics shading model.
Visualization and Computer Graphics, IEEE Transaction on, 2012, 18(12): 2265-74.

Postema M, Kotopoulis S, Delalande A, Gilja OH.
Invited Editorial - Sonoporation: Why microbubbles creates pores.
Ultraschall in Med 2012; 33(1): 97-98.

Mujic M, Kotopoulis S, Delalande A, Enger M, Gilja OH, McCormack E, Postema M, Gjertsen BT.
Flow cytometric characterisation and sorting of microbubble ultrasound contrast reagents.
Marine and Medical Research 2012, 11: 181-193.

McCormack E, Mujic M, Osdal T, Bruserud Ø, Gjertsen BT.
In vivo time-domain near infra-red imaging of multiplexed monoclonal antibodies provide accurate disease staging and therapeutic
Blood 2012 (In Press)

- Jones K, Gentilcore D, Hausken T, Gilja OH.
 Ultrasonography for evaluation of patients with suspected gastroparesis.
 In: H.P. Parkman and R.W. McCallum (eds.), *Gastroparesis: Pathophysiology, Presentation and Treatment*, Clinical Gastroenterology, DOI 10.1007/978-1-60761-552-1_12, © Springer Science+Business Media, LLC, p 131-138; 2012.
- Jirik R, Nylund K, Taxt T, Mezly M, Hausken T, Harabisk V, Kolary R, Standara M and Gilja OH.
 Parametric Ultrasound Perfusion Analysis Combining Bolus Tracking and Replenishment.
 IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control 2012 In press.
- Jarzabek MA, Huszthy PC, Skaftnesmo KO, McCormack E, Prehn JH, Bjerkvig R, Byrne AT
 In vivo bioluminescence imaging validation of a human biopsyderived orthotopic mouse model of Glioblastoma Multiforme.
 Mol. Imaging 2012. (In Press)
- Havre R, Gilja OH.
 Chapter in *MEDICAL RADIOLOGY – Diagnostic Imaging*.
 Volume on Ultrasound of the Gastrointestinal Tract. Edited by G. Maconi and G. Bianchi Porro. Sec. edition 2012 In press.
- Birkeland, Å., Stefan Bruckner, Andrea Brambilla & Ivan Viola.
 Illustrative membrane clipping.
 Computer Graphics Forum, 2012, 31(3): 905-914.
- Øye OK., Wein W, Ulvang DM, Matre K, Viola I.
 Real time image-based tracking of 4D ultrasound data.
 MICCA 2012, Nice, France, October 2012, p.13-20.
- Šoltészová, V., Ruben Patel, Helwig Hauser & Ivan Viola.
 Stylized Volume Visualization of Streamed Sonar Data.
 Proceedings of Spring Conference on Computer Graphics (SCCG 2012), May, 2012.
- Soltészová V, Viola I, Gilja OH, Hauser H.
 Generalized Slice-based Volume Rendering with Application to Freehand Ultrasound.
 Eurographics Workshop on Visual Computing for Biology and Medicine 2012. In press.
- Šoltészová, V., Linn Emilie Sævil Helljesen, Wolfgang Wein, Odd Helge Gilja and Ivan Viola.
 Lowest-variance streamlines for filtering of 3D ultrasound.
 Proceedings, Eurographics Workshop on Visual Computing for Biology and Medicine (VCBM 2012), Sep, 2012.
- Schäfer S, Nylund K, Gilja OH and Tönnies K.
 Motion compensation of ultrasonic perfusion images.
 SPIE, IEEE 2012; In press.
- Röttger, Diana, Dorit Merhof, Stefan Müller, Anne Berres, Mathias Goldau, Marc Tittgemeyer, Gerik Scheuermann, Hans Hagen, Vincent J Dercksen, Robert Egger, Hans-Christian Hege, Marcel Oberlaender, Yuen C Law, Thomas Knott, Bernd Hentschel, Torsten Kühlen
 The BundleExplorer: A Focus and Context Rendering Framework for Complex Fiber Distributions.
 In proceedings VCBM 2012:12:1-8.
- Nylund K, Gilja OH, Pfeffer F, Hausken F.
 Comparison of CEUS findings in patients receiving surgical or medical treatment for Crohn's disease.
 In book: Abstracts from 6th MedViz Conference 2012; 98-100. ISBN: 978-82-998920-0-1.
- Moen, CA., P-R. Salminen, GO. Dahle, JJ. Hjertaas, K. Grong, K. Matre.
 Multilayer radial strain.
 Scand Soc. for Research in Cardiothoracic Surgery, Geilo, February 2012.
- Matre K.
 Experimental and clinical measurements of multilayer strain using TDI.
 International meeting: Myocardial Velocity and Deformation Imaging. Leuven, Belgium, February 2012.
- Helljesen, LES, Kotopoulos, S., Nylund, K., Viola, I., Hausken, T. og Gilja, OH.
 Klinisk bruk av ultralyd.
 Kirurgen, 2012, 2: 118-120.
- Helljesen, LES, Nylund, K., Hausken, T. and Dimcevski, G.
 Contrast-Enhanced Ultrasonography of liver lesions in patients referred after inconclusive findings on CT – Preliminary data.
 Poster presented at the EUROSON Conference 2012, Madrid, Spain.
- Gilja OH, Nielsen MB, Tuma J.
 Educational Activities of EFSUMB.
 EFSUMB Course Book on Ultrasound 2012.7-10. ISBN 978-0-9571581-0-8.
- Gilja OH, Dietrich C.
 Functional ultrasound of the GI tract.
 EFSUMB Course Book on Ultrasound 2012.597-619. ISBN 978-0-9571581-0-8.

Dimcevski G & Gilja OH.

Editor of book: Abstracts from 6th MedViz Conference 2012;
p.1-106. ISBN: 978-82-998920-0-1.

Brekke, S., K. Matre, O. H. Gilja.

Gastric contractions analysis by speckle tracking; a phantom study.
Poster, Euroson 2012, Madrid, Spain, April 2012.

Brekke N, Roehrich D, Ullaland K, Gruner R.

Trigger Performance Simulation of a High Speed ADC-Based TOF-PET Read-Out System.

IEEE TRANSACTIONS ON NUCLEAR SCIENCE Volume: 59 Issue: 5 Pages: 1910-1914. DOI: 10.1109/TNS.2012.2197413

Eikefjord E, Andersen E, Lundervold A and Rørvik J.

Towards clinical application of DCE-MR renography.

The 4th National PhD Conference in Medical Imaging" 28-29 Nov. 2012. NTNU, Trondheim:
<http://www.ntnu.edu/medicalimaging/phd-conference>

Zöllner F, Li S, Merrem A, Roervik J, Lundervold A and Schad L.

Renal Compartment Segmentation by Wavelet-Based Clustering of 3D DCE-MRI of Human Kidney.

Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. , Melbourne, Australia , 2012 20, p.468.

5 doktorgrader er avlagt i 2012

Maja Mujic

Molecular imaging for cancer diagnostics and targeted therapy

Disputert: April 2012

Hovedveileder: Bjørn Tore Gjertsen

Elisabeth Silden

Preclinical tumor visualization and functional characterization of p53 isoforms in cancer against acute myeloid leukaemia

Disputert: Mai 2012

Hovedveileder: Emmet Mc Cormack

Paolo Angeleli

Visual Exploration of Human Physiology: Visualizing Perfusion, Blood Flow and Aging

Disputert: Juni 2012

Hovedveileder: Helwig Hauser

Veronika Šoltészová

Perception-augmenting illumination

Disputert: Oktober 2012

Hovedveileder: Ivan Viola

Roald Flesland Havre

Tissue characterisation by ultrasound strain imaging - Methodological aspects and gastrointestinal applications

Disputert: Oktober 2012

Hovedveileder: Lars Birger Nesje

Strategiske midler - fedme, ernæring, kirurgi 911602

Overvekt hos barn

Prosjektansvarlig: **Trond Markestad** (trond.markestad@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Overvekt har nådd epidemiske proporsjoner, men vi mangler kunnskap om endring i forekomst, årsaksforhold, effekt av forebygging og behandling, og konsekvenser hos barn. I prosjektet undersøkes vekst og vektutvikling hos barn generelt, hos barn født ekstremt for tidlig og hos barn behandlet for sykkelig overvekt

Vanlig vekst og utvikling undersøkes i "Vekststudien i Bergen". I 2003-2007 ble 8299 barn undersøkt med måling av høyde, vekt, bukomfang og fettvevstykkelser, og det ble innhentet omfattende opplysninger om livsvaner. I 2012 er det avtalt med Bergen kommune å innhente oppfølgingsdata på vekst og vekt på 4770 av barna. Arbeidet starter tidlig i 2013. Fra 2012 er det knyttet 2 PhD-stipendiater til Vekststudien. Begge har allerede publisert eller har fått akseptert artikler.

I 2012 er det startet et nytt prosjekt i samarbeid med Kvinneklubben der det undersøkes sammenheng mellom vekst i fosterlivet og senere. Studien er godkjent av REK.

Effekt av intervensjon på sykkelig overvektige barn følges for en gruppe på vel 50 barn som har vært innlagt ved Barneklubben HUS til utredning og behandling i perioden fra 2004 til 2010. Oppfølgingsdata fra 2010 og senere er lagret og kvalitetssikret, og en sykepleier gjør nå en mastergrad på resultatet av programmet. Det er samlet biobankmateriale som vil undersøkes i samarbeid med gruppen til professor Gunnar Mellgren. Arbeidet med sykkelig overvekt er videreført i 2012 ved at det forskningsmessig inngår i prosjektet "Til normal vekt" som er et poliklinisk intervensjonsprogram i samarbeid mellom Bergen kommune og Helse-Bergen. Det er i 2012 utviklet noe, og det vil i 2013 videreutvikles metoder slik at prosjektet blir klart forskningsmessig forankret.

I samarbeid med Barneavdelingen, Lillehammer-Gjøvik utføres studien "Forebygging av varig overvekt hos barn" der tilsvarende informasjon er samlet på ca. 1100 fem år gamle barn i 2007. Vektutviklingen av opprinnelig 50 overvektige barn fra noen kommuner har fulgt et intervensjonsprogram som i 2013 har vart i 5 år. Vektutviklingen hos disse sammenlignes med vektutviklingen hos tilsvarende barn i fylket som ikke har mottatt noen intervensjon. Dataene er samlet og er under bearbeiding og publisering. I 2012 er det godkjent en utvidelse av prosjektet i det de 1100 barna vil kontaktes påny. Prosjektet er godkjent av REK og et omfattende spørreskjema om fysisk og psykisk helse, vaner og trivsel sendes til familiene i begynnelsen av 2013. To PhD-stipendiater arbeider nå med analyser og sammenskrivning av resultatene i samarbeid med Bergensgruppen. Første artikkel er publisert.

Det er holdepunkter for at for tidlig fødte og barn som har vokst lite i fosterlivet har økt risiko for veksthemning, overvekt, uheldig fettfordeling og for å utvikle en biokjemisk profil som tyder på økt risiko for hjerte-karsykdommer og diabetes. I Helse vest (Barneklubben, HUS og barneavdelingen, SUS) er en gruppe ekstremt for tidlig fødte barn og kontroller født til termin fulgt fra fødsel til 11 år, bl.a. i forhold til vekst. Barna er ferdig undersøkt, bl.a. med DXA-måling av beinmineraltetthet og fordeling av muskler og fett. Andre grupper premature følges også med tanke på vekst, vekt og helse, og det er samlet biobankmateriale med tanke på markører for hjerte-kar- og andre sykdommer. Andre deler av prematuritetsprosjektene er nærmere omtalt i Prosjekt nr 911407 og 911536.

6 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Grundt Jacob Holter, Nakling Jakob, Eide Geir Egil, Markestad Trond

Possible relation between maternal consumption of added sugar and sugar-sweetened beverages and birth weight -- time trends in a population.

BMC Public Health 2012 Oct;12(1):901. Epub 2012 okt 24

PMID: 23095173

Dahlseng Magnus Odin, Finbråten Ane-Kristine, Júlíusson Pétur B, Skranes Jon, Andersen Guro, Vik Torstein

Feeding problems, growth and nutritional status in children with cerebral palsy.

Acta Paediatr 2012 Jan;101(1):92-8. Epub 2011 aug 2

PMID: 21767308

Vollrath Margarete E, Hampson Sarah E, Júlíusson Pétur B

Children and eating. Personality and gender are associated with obesogenic food consumption and overweight in 6- to 12-year-olds.

Appetite 2012 Jun;58(3):1113-7. Epub 2012 mar 15
PMID: 22425617

Milani S, Buckler J M H, Kelnar C J H, Benso L, Gilli G, Nicoletti I, Faglia G, Radetti G, Bona G, Schonbeck Y, Van Buuren S, Hermanussen M, Grugni G, Marazzi N, Júlíusson P B, Roelants M, Hoppenbrouwers K, Hauspie R, Bjerknes R, Lejarraga H, Sartorio A

The use of local reference growth charts for clinical use or a universal standard: a balanced appraisal.

J Endocrinol Invest 2012 Feb;35(2):224-6.
PMID: 22490992

Kokkvoll Ane, Jeppesen Elisabeth, Juliusson Petur B, Flaegstad Trond, Njølstad Inger

High prevalence of overweight and obesity among 6-year-old children in Finnmark County, North Norway.

Acta Paediatr 2012 Sep;101(9):924-8. Epub 2012 jun 7
PMID: 22591105

Torsvik Ingrid Kristin, Markestad Trond, Ueland Per Magne, Nilsen Roy M, Midttun Oivind, Bjørke Monsen Anne-Lise

Evaluating iron status and the risk of anemia in young infants using erythrocyte parameters.

Pediatr Res 2012 Nov. Epub 2012 nov 20
PMID: 23168578

Strategiske midler - fedme, ernæring, kirurgi 911601

Fedme, ernæring og komorbiditet

Prosjektansvarlig: **Ottar Nygård** (ottar.nygard@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Kostvaner bidrar til fedme og hjertesykdom

Dette delprosjektet av den strategiske satsingen "Fedme og ernæring inklusive kirurgi" har som hovedmål å kartlegge mulige biomarkører for sunt kosthold primært tilknyttet risiko for hjerte- og karsykdommer og diabetes.

Prosjektet er primært bygget på videre studier i data fra den randomiserte studien WENBIT på mer enn 3000 pasienter som ble hjerteundersøkt for angina i årene 2000-2004. WENBIT ble gjennomført i samarbeid mellom Haukeland og Stavanger Universitetssykehus, og pasientene er senere fulgt opp med tanke på utvikling av hjerteinfarkt og diabetes frem til 2006. Denne kohorten er senere utvidet til å omfatte ytterligere 1600 hertepasienter. Vi planlegger i 2013 innsamling av nye opplysninger om kardiovaskulære hendelser, årsaksspesifikk død og diabetes ut år 2009 gjennom kopling til det nasjonale CVDNOR prosjektet.

Et hovedmål for prosjektet er å studere mulige biomarkører for mitokondriefunksjon og kostdeterminanter av disse. Vi fokuserer her på omsetningen av to essensielle mikronæringsstoffer som omsettes i mitokondriet; cholin og aminosyren tryptophan. Foreløpige data indikerer at det er et samspill mellom omsetningen av disse næringsstoffene inklusive urinutskillelse. Flere manuskripter fra dette hovedprosjektet er under revisjon, innsendt eller utarbeidelse, og disse resultatene er derfor hittil kun presentert på internasjonale og nasjonale kongresser. Publiserte arbeider for 2012 bygger i hovedsak på eksterne samarbeidsprosjekter, blant annet studier i dyremodeller. Slike basalstudier videreføres i 2013, blant annet med fokus på utvikling av fettlever.

I 2012 er det ved Haukeland Universitetssykehus / UiB opprettet to nye store forskningsprosjekter der to av deltakerne i dette strategiske forskningsprogrammet også deltar; Forskningssenter for klinisk ernæring og KG Jebsen senter for diabetesforskning. Arbeidet i disse prosjektene vil starte i 2013 og styrke den strategiske forskningssatsingen på fedme og ernæring, blant annet gjennom et særlig fokus på betydningen av gener for utvikling av overvekt, diabetes og hjerte- og karsykdom.

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Strand Elin, Bjørndal Bodil, Nygård Ottar, Burri Lena, Berge Christ, Bohov Pavol, Christensen Bjørn J, Berge Kjetil, Wergedahl Hege, Viste Asgaut, Berge Rolf K
Long-term treatment with the pan-PPAR agonist tetradecylthioacetic acid or fish oil is associated with increased cardiac content of n-3 fatty acids in rat.
Lipids Health Dis 2012;11():82. Epub 2012 jun 27
PMID: 22738017

Christensen M H E, Pedersen E K R, Nordbø Y, Varhaug J E, Midttun Ø, Ueland P M, Nygård O K, Mellgren G, Lien E A
Vitamin B6 status and interferon- γ -mediated immune activation in primary hyperparathyroidism.
J Intern Med 2012 Dec;272(6):583-91. Epub 2012 aug 5
PMID: 22757621

Vikøren Linn A, Nygård Ottar K, Lied Einar, Rostrup Espen, Gudbrandsen Oddrun A
A randomised study on the effects of fish protein supplement on glucose tolerance, lipids and body composition in overweight adults.
Br J Nutr 2012 May. Epub 2012 mai 31
PMID: 22647247

Vigerust Natalya Filipchuk, Bohov Pavol, Bjørndal Bodil, Seifert Reinhard, Nygård Ottar, Svoldal Asbjørn, Glinborg Dorte, Berge Rolf Kristian, Gaster Michael
Free carnitine and acylcarnitines in obese patients with polycystic ovary syndrome and effects of pioglitazone treatment.
Fertil Steril 2012 Dec;98(6):1620-6.e1. Epub 2012 sep 19
PMID: 22999793

Ulvik Arve, Midttun Øivind, Pedersen Eva Ringdal, Nygård Ottar, Ueland Per M
Association of plasma B-6 vitamers with systemic markers of inflammation before and after pyridoxine treatment in patients with stable angina pectoris.
Am J Clin Nutr 2012 May;95(5):1072-8. Epub 2012 apr 4
PMID: 22492365

Strategiske midler - fedme, ernæring, kirurgi 911600

Effekter av overvektskirurgi

Prosjektansvarlig: **Villy Våge** (villy.vage@helse-forde.no), Helse Førde HF

Fedmekirurgi er dokumentert å gje vedvarande vekttap og bortfall av fedmerelatert sjukdom for pasientar med sjukleg overvekt, men slik kirurgi kan også gje biverknader. Målet med dette prosjektet er å vurdere resultata etter slike inngrep.

Det vert brukt ulike operasjonsmetodar for sjukleg overvekt, og ved biliopankreatisk avleiing med omkopling på duodenum ("BPDDS") vert ein del av magesekken fjerna og øvre del av tynntarmen kopla ut. Å fjerne ein del av magesekken fører til at pasienten vert mett av mindre mengder mat (restriksjon), og utkopling av tynntarm fører til at det vert teke opp færre kaloriar (malabsorpsjon). BPDDS gir eit stort vekttap og bortfall av type 2 diabetes hjå dei aller fleste. Vi fylgde 80 pasientar etter BPDDS, og fann at 94 % av pasientane var kvitt T2DM og 54 % var kvitt hypertensjon to år etter operasjon. Vidare fann vi at dess fleire år pasienten hadde hatt T2DM føre operasjon dess mindre sjanse var det for å bli kvitt sukkersjuka, og dess eldre pasienten var dess mindre sjanse for å bli kvitt høgt blodtrykk. Eit abstrakt av resultata vart presentert på Høstmøtet i Norsk kirurgisk forening Oktober 2013. Artikkelen vart publisert i Obesity Surgery si nettutgåve September 2012; <http://link.springer.com.pva.uib.no/article/10.1007/s11695-012-0775-0> og i ordinær utgåve Januar 2013.

Ved ein annan operasjonsmetode (vertikal ventrikkelreseksjon – VV) fjernar vi magesekk utan å kople om tarm. Hjå mange kan dette gje eit adekvat vekttap. Basert på preoperative data frå 132 pasientar prøvde vi å føreseie (predikere) kva variablar som kunne predikere vekttap etter to år. Vi fann at 77 % av overvekta var borte. Prediktorar for lågt vekttap hjå kvinner var: Høgare preoperativ vekt, lågt preoperativt vekttap, mental sjukdom og at ein ikkje røykte. Prediktorar for lågt vekttap hjå menn var: Høgare preoperativ vekt, høg alder og at ein ikkje hadde diabetes. Resultat frå arbeidet vart presentert på den 4. internasjonale konsensuskonferansen om «Sleeve gastrektomi» i New York desember 2013.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Veum V L, Dankel S N, Gjerde J, Nielsen H J, Solsvik M H, Haugen C, Christensen B J, Hoang T, Fadnes D J, Busch C, Våge V, Sagen J V, Mellgren G
The nuclear receptors NUR77, NURR1 and NOR1 in obesity and during fat loss.
Int J Obes (Lond) 2012 Sep;36(9):1195-202. Epub 2011 des 6
PMID: 22143616

2 forskningspublikasjoner i 2012

Våge V, Behme J, Aadland E, Nilsen RM, Andersen JR
Predictors of weight loss differs in men and women undergoing laparoscopic sleeve-performing gastrectomy
4th Annual International Consensus Summit for Sleeve Gastrectomy, New York, 8 desember 2013

Våge V, Nilsen RM, Berstad A, Behme J, Sletteskog N, Gåsdal R, Laukeland C, Mellgren G
Prediktorar for remisjon av type 2 diabetes og hypertensjon etter BPDDS.
Høstmøtet Norsk kirurgisk forening 24. Oktober 2012

Mental helse og metabolisme etter bariatrisk kirurgi - ein kontrollert studie

Prosjektansvarlig: **John Roger Andersen** (john.andersen@hisf.no), Helse Førde HF

Prediktorar for suksess etter fedmekirurgi

Føremålet prosjekter er å undersøke kvifor nokre pasientar oppnår større vektreduksjon -og har større forbetring i helserelatert livskvalitet enn andre etter femekirurgi. Fleire oversiktsartiklar har konkludert med at desse spørsmåla lyt det fokuserast meir på. Forskingsgruppa består av personar både frå USA og Noreg.

Prosjektet består av fire prospektive kohortstudiar og er ein del av Helse Førde si satsing: «Multidisiplinær tilnærming til sjukleg overvekt» (911517).

1. Predikerar den metabolske profilen før behandlingsstart vektreduksjon etter fedmekirurgi?

Dersom den metabolske profilen (underklassar av lipoproteiner med meir) kan predikere vektreduksjon kan dette gje kunnskap som kan nyttast til å definere kven som kan være i risikosona for låg vektreduksjon. Datasamlinga vart avslutta i desember 2012. Dei metabolske profilane før fedmekirurgi er analysert. Vi ønskjer derimot også å ha med endring i metabolsk profilar i den planlagde publikasjonen. Publikasjonen vert ferdig i 2013.

2. Påverkar kjønn effekten av prediktorar for vektreduksjon etter fedmekirurgi?

Det er haldepunkt for at kvinner og menn har noko ulik respons i høve vektreduksjon etter fedmekirurgi. I eit konferansebidrag i New York viste vi at dette er tilfelle i ei gruppe på 132 pasientar som vart følgt opp i to år. Dette kan bety at faktorar som påverkar vektreduksjon etter fedmekirurgi er ulik hos kvinner og menn, og at ein bør gjere separate analysar. Publikasjon vert ferdig i 2013.

3. Predikerar meistringsforventing for kontrollert eting vektreduksjon og helserelatert livskvalitet etter fedmekirurgi?

Fedmekirurgi har effekt på vekta fordi matinntaket vert redusert. Fedmekirurgi påverkar meistringsforventing av matvanar. Vi vil undersøke om meistringsforventing målt før operasjon, eller endring i dette etter operasjon, predikerar endring i vekt eller helserelatert livskvalitet. Dersom dette viser seg å stemme, så kan metoden vi testar ut bli eit nyttig kartleggingsverktøy i praksis, og gje grunnlag for å identifisere pasientar som kan trenge særleg oppfølging. Her er datasamlinga starta og vil bli avslutta i 2013. Publikasjon vert ferdig i 2014.

4. Er det forskjell i helserelatert livskvalitet fem år etter tre ulike typar fedmekirurgi?

I denne prospektive kohortstudien testar vi langtidseffekten av (a) «duodenal switch» som er ein omfattande fedmeoperasjon med varig innskrenking av magesekk og stor utkopling av tynntarm, (b) «gastric bypass» som er varig innskrenking av magesekk og utkopling av tolvfingertarm og (c) «sleeve gastrectomy», som er varig innskrenking av magesekk. Dette er dei tre mest nytta operasjonsmetodane i Noreg. Datasamling føregår, og publikasjon er planlagt i 2014.

2 forskningspublikasjoner i 2012

Aasprang A, Våge V, Natvig GK, Andersen JR.
Predictors of health-related quality of life after bariatric surgery.
Conference on Obesity and Quality of Life Outcomes. Balestrand - Norway.

Våge V, Andersen JR.
Predictors of weight loss differs in men and women undergoing sleeve gastrectomy.
International consensus summit for sleeve gastrectomy. New York. USA.

Livskvalitet hos voksne som er avhengig av langtids mekanisk ventilasjon

Prosjektansvarlig: **Heidi Øksnes Markussen** (heidi.markussen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
 Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingskjeder.
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for hjemmerespiratorbehandling.

Når pusten svikter, effekt av langtids mekanisk ventilasjon

Hovedmålet med prosjektet å fremskaffe forskningsbasert kunnskap som grunnlag for å kunne forbedre helsetjenestene til pasienter som er avhengig av langtids mekanisk ventilasjon.

Det er planlagt en fem års lukket oppfølgingsstudie av pasienter over 18 år registrert i nasjonalt register for LTMV i Sogn og Fjordane, Hordaland og Rogaland. Studien bygger på registerdata og pasientrapporterte data. Første datasamling ble gjennomført i 2008 med bruk av kliniske data fra Nasjonalt registeret for LTMV og pasientrapportert data om livskvalitet, bivirkning av behandling samt opplæring og oppfølging fra helsetjenesten. Inklusjonskriteriene var at LTMV skulle være etablert i minst 3 måneder og pasienten måtte være klar og orientert. Alle pasientene hadde ved oppstart av LTMV påvist respirasjonssvikt målt ved karbondioksid over 6.0 kPa.

Spørreskjemaet The Severe Respiratory Insufficiency (SRI) ble utviklet i Tyskland i 2003 for måling av livskvalitet spesifikk hos pasienter med LTMV. Artikkelen, The Norwegian Version of SRI presenterer den norske valideringsstudien av SRI. Studien viste at spørreskjemaet SRI er sensitivt og kan diskriminere mellom 4 ulike grupper av sykdommer som kan føre til behov for LTMV; nevromuskulære sykdommer, lungesykdommer, adipositas hypoventilasjonssyndrom og brystvegglidelser.

Spørreskjemaet ble også validert mot et av de vanligste spørreskjemaene innen livskvalitetsmåling Short form-36 (SF-36). Det var høy korrelasjon mellom sammenlignende undergrupper av livskvalitetsområder i SF-36 og SRI. Studien viste også signifikant negativ korrelasjon mellom antall respiratortimer i døgnet og selvrapportert livskvalitet. Konklusjonen er at SRI er egnet til både bruk i klinisk praksis og til bruk i internasjonale multisenterstudier. Artikkelen om oversetting og validering av spørreskjemaet ble ferdigstilt og sendt til vurdering oktober 2012.

Prosjektet fikk i august 2012 godkjenning Regional Etisk komité (REK) for innhenting av data til oppfølgingsstudien i 2013. Det ble også gitt REK godkjenning til å koble data fra Norsk Pasientregister (NPR) og Dødsårsak registeret med Register for langtids mekanisk ventilasjon. Arbeid med søknadene til NPR og Dødsårsaksregisteret ble startet i 2012.

Delmål er å undersøke hvilke kliniske og selvrapporterte variabler som predikerer endringer i livskvaliteten i en femårs periode i de ulike diagnosegruppene. Vi vil fremskaffe økt kunnskap om hvordan pasientrapportert fornøydhet med opplæring i bruk av respirator og annet utstyr og organisering av oppfølging fra kommune og spesialisthelsetjeneste predikerer livskvalitet og sykehusinnleggelser, samt hvordan deltakelse i arbeidsliv, boform og bivirkninger av forskjellige behandlingsformer predikerer livskvalitet og innleggelse i sykehus. Tilsvarende vil også prediktorer for behandlingsetterlevelse og død undersøkes i oppfølgingsperioden.

Prosjektet blir delfinansiert ved støtte fra Nasjonalt kompetansetjeneste for hjemmerespiratorbehandling og strategiske forskningsmidler fra Helse Vest. Det vil bli søkt om PhD-stipend til relevante institusjoner (Helse Vest, UiB, NFR, Helse- og rehabilitering).

1 forskningspublikasjon i 2012

Markussen H, Lehmann S, Nilsen RM, Natvig G.
 The Norwegian version of the Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire.
 Submitted okt. 2012 International Journal of Nursing Practice

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Langtidsmekanisk ventilasjon
 (Registeret er en vesentlig datakilde.)

Strategiske midler - fedme, ernæring, kirurgi 911519

Patofysiologi ved fedme

Prosjektansvarlig: **Gunnar Mellgren** (gunnar.mellgren@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Den strategiske satsningen har som hovedmål å bygge opp kompetanse og fremme et aktivt forskningsmiljø i helseregionen for å studere fedme og ernæring, inkludert overvektskirurgi, og perspektivet fra barn til voksen. Satsningen er bygget opp rundt fire delprogram, hvorav dette delprogrammet har et translasjonelt fokus på patofysiologi ved fedme.

Biobanker fra pasienter med sykkelig fedme er etablert i samarbeid mellom forskningsmiljø i helseregionen. Studier av gener og proteiner, samt bioinformatikk-baserte analyser er gjennomført og flere nye faktorer koblet til vektreduksjon hos pasienter med fedme er identifisert. Fedmedagen i Helse Vest, et årlig regionalt møte med god oppslutning (over deltakere), ble arrangert i oktober 2012.

Delprosjekter:

1) Identifikasjon av fedmerelaterte gener i fettvev fra pasienter

Hormoner og andre fysiologiske stimuleringer styrer funksjonen til cellene i kroppen, gjennom avlesing/uttrykk av gener som igjen gir opphav til proteiner. Vi har studert i hvilken grad ulike gener er lest av i fettvev ved fedme og etter slankeoperasjon utført ved sykehus i Helse Vest. Underhuds fett er tatt fra personer med fedme og ett år etter bariatrisk kirurgi. Vi har brukt moderne molekylærbiologiske metoder og kartlagt genuttrykk ved fedme og endringer ved vektreduksjon. Fettvev fra buken er også sammenlignet med underhuds fett fra den samme pasientgruppen. Mye fettvev i buken ("epleform") er knyttet til økt risiko for sykdom, mens normal lagring av fett primært i underhuds fett ("pæreform") derimot kan være beskyttende. Studiene har identifisert nye gener som kan ha funksjonell betydning for utvikling av fedme og relaterte følgesykdommer. Noen av disse koder for transkripsjonsfaktorer (homeoproteiner og kjernereseptorer) som er viktige i vevsremodellering og inflammasjon. Målet er å identifisere flere nye faktorer som er assosiert med fedme og risiko for følgesykdommer.

2) Fedme og diabetes

Målet er å identifisere nye faktorer som er assosiert med fedme og risiko for diabetes mellitus. Flere studier er startet i samarbeid med forskningsgrupper i Tyskland, Sverige og USA hvor fokus er fedme-relaterte gener som er assosiert med diabetes type 2 og insulinresistens.

3) Kortisol og kortison i fettvev fra pasienter

Ved hjelp av avansert massespektrometri har vi målt konsentrasjonen av kortisol og kortison i fettvevet fra de overvektsopererte pasientene. En del studier har tydet på at stresshormonet kortisol kan bidra til fedme, og spesielt fettansamling i mageregionen (epleform) som gir økt risiko for sykdom. Vi har kombinert målingene med uttrykk av genene som omdanner kortisol fra den inaktive formen kortison, og funnene viser høyere kortisol/kortison ratio i fettvevet hos pasienter med fedme.

4) Funksjonelle studier av humane fettceller og dyremodeller

Med utgangspunkt i funn i pasientprøver beskrevet over vil gener som har viktige funksjoner i fettvev bli gjenstand for funksjonelle studier i fettceller og transgene mus. Umodne fettceller fra pasientprøver blir isolert, dyrket i kultur og differensiert til modne fettceller. Dermed kan vi kartlegge hvordan kandidatgenene påvirker fettcellenes funksjon. Funnene viser at noen av våre kandidatgener påvirkes under dannelsen av nye modne fettceller. Gjennom internasjonalt samarbeid studerer vi transgene mus hvor enkelte av våre kandidatgener er slått ut ("knock out" mus). Kroppssammensetning, ulike fettdepot, energiomsetning, respons på høyfettdiett blir kartlagt. Dette vil gi oss større innsikt i reguleringen av aktuelle gener og proteiner, og dermed ny kunnskap om endringer ved fedme som kan ha metabolsk betydning.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Veum V L, Dankel S N, Gjerde J, Nielsen H J, Solsvik M H, Haugen C, Christensen B J, Hoang T, Fadnes D J, Busch C, Våge V, Sagen J V, Mellgren G
The nuclear receptors NUR77, NURR1 and NOR1 in obesity and during fat loss.
Int J Obes (Lond) 2012 Sep;36(9):1195-202. Epub 2011 des 6
PMID: 22143616

3 forskningspublikasjoner i 2012

SN Dankel, E Degerud, E Fjære, S C Haugen, JV Sagen, G Mellgren L Madsen
Candidate genes for fat regain after weight cycling in mice
Genetic and Molecular Basis of Obesity, Keystone Symposia, Santa Fe, USA, 2012

SN Dankel, C Haugen, D Fadnes, MH Solsvik V Våge, JV Sagen, G Mellgren
Novel candidate obesity genes in human adipose tissue
Foredrag (invitert) European Congress on Obesity, Lyon, 2012

SN Dankel, E Degerud, E Fjære, K Borkowski, C Haugen, LJ Waagbø, MH Solsvik, JV Sagen, G Mellgren, L Madsen
Weight cycling affects adipose tissue genes involved in circadian rhythm and lipid metabolism
Foredrag (selektert abstrakt) European Congress on Obesity, Lyon, 2012

Checklists and Checklist Systems in Multidisciplinary Surgical Care, an Evaluation of Present Knowledge, Patient Data and A Comprehensive Checklist System

Prosjektansvarlig: **Anette Storesund** (anette.storesund@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Effekt på morbiditet og mortalitet av sjekklister for kirurgiske pasienter

Prosjektet går ut på at det skal innføres sjekklister for personalet for at rutiner er fulgt på forskjellige tidspunkt i pasientbehandlingen av kirurgiske pasienter. I Nederland har man oppnådd reduksjon av komplikasjoner og dødsfall etter innføring, og vi vil undersøke om samme effekten kan oppnås ved Haukeland Universitetssykehus.

Internasjonale studier viser at bruk av sjekklister for personalet som skal behandle kirurgiske pasienter reduserer komplikasjoner og dødelighet. Siden 2008 har WHO's Trygg Kirurgi sjekklister blitt innført på operasjonsstuer ved over 3000 sykehus, på Haukeland Universitetssykehus siden 2009. Det er mange studier på effekter av sjekklister. Hovedmål for 2013 er å samle en systematisk oversikt og utføre en metaanalyse av publiserte studier som har målt effekt av sjekklister på perioperative komplikasjoner og dødelighet.

Vi vet at uønskede hendelser som kan gi komplikasjoner og dødsfall også oppstår før og etter selve operasjonen, og ikke bare inne på operasjonsstuene. I Nederland er det utviklet sjekklister for hele det kirurgiske forløpet. Vi vil implementere det tverrfaglige sjekklistesystemet som en hybrid av sjekklister fra Nederland (før og etter operasjon) og WHO's sjekklister som allerede er i bruk. Prosjektet skal videre undersøke effekter av å innføre det kunnskapsbaserte tverrfaglige sjekklistesystemet i hele behandlingsforløpet for kirurgiske pasienter på 3 kirurgiske avdelinger på Haukeland universitetssykehus over ett år, og sammenligne med andre avdelinger og sykehus som ikke skal få innført det nye systemet i samme tidsperiode. Primære effektmål er dødelighet og komplikasjoner som følge av kirurgisk behandling. Vi skal også undersøke pålitelighet og gyldighet av sykehusenes egne pasientadministrative data for disse effektmålene. Dette gjøres ved å sammenligne diagnoser (ICD-10 koder) ved utskriving med faktiske opplysninger i den enkelte journal for et utvalg pasienter.

Livskvalitet og psykososiale faktorer hos hode/hals kreftpasienter

Prosjektansvarlig: **Anne Kari Aarstad** (Anne.Kari.Aarstad@hib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet studerer forholdet mellom oppgitt livskvalitet, distress, valg av mestring, personlighet og sykdomsfaktorer så som mengde av sykdom hos hode/hals kreftpasienter både målt samtidig og prediksjon. En arbeider også med prediksjon m.h.t. overlevelse for ovenfor nevnte variabler, samt hvordan behandle rettet spesifikt mot å øke livskvalitet.

Livet etter å ha gjennomgått behandling for hode/hals kreft kan være betydelig krevende for pasienter både pga. sekvelene etter behandlingen av sykdommen, samt frykt for tilbakefall. På den annen side har mange studier vist at slike pasienter oppgir forbausende god livskvalitet.

ØNH avdelingen ved Haukeland Universitetssykehus har regionansvar for behandling av pasienter med hode/hals kreft. Vi har siden januar 2000 arbeidet med et prosjekt hvor vi har registrert oppgitt helserelatert livskvalitet målt ved EORTC spørreskjema, valg av mestring ved COPE skjema og enkelte mål for personlighet ved Eysencks skjema, særlig nevrotisisme, samt mål for distress. Vi har inkludert til sammen omtrent 400 pasienter i ulike prosjekter. Det inkluderes forløpende nye pasienter til vår database.

Dette året vi har særlig fokusert på to hovedområder. For det første har vi arbeidet med distress målt ved "General Health Questionnaire (GHQ)". Distress brukes tradisjonelt til å påvise angst og depresjon. Høy distress indikerer mulig psykisk sykdom, og følges av mer spesifikk vurdering med hensyn til slik tilstand hvis forhøyet GHQ score. GHQ score utenfor sykdomsområde har det vært større usikkerhet om hvordan skal tolkes. Vi har funnet at når GHQ score måles utenfor område som kan indikere psykisk sykdom er egenskapene svært like for hva en finner for livskvalitet. Dette gjelder blant annet sett mot personlighet, valg av mestringsstrategi og sykdomsmengde. Dette gjelder både når alle mål innhentes samtidig, og når en studerer prediksjon av distress. Vår arbeidshypotese for øyeblikket er at distress på mange måter måler livskvalitet.

Vi har også arbeidet med å studere nærmere våre funn som viser at oppgitt nivå for livskvalitet predikerer overlevelse hos våre pasienter. Dette gjelder både generell livskvalitet og symptomspesifikk livskvalitet. Pasientene som scorer tilsvarende det laveste kvartilet har flere gangers øket dødelighet sammenlignet med de andre pasientene. Dette gjelder både pasienter som er vellykket behandlet og pasienter ved diagnose. Vi har også funnet at oppgitt valg av mestring, og distress predikerer overlevelse. Det arbeides videre med denne problemstillingen.

Forskningsgruppen studerer videre livskvalitet hos pasienter med nyrekreft, samt hos hørselshemmede og pasienter med karsykdom i egne prosjekt.

Vi arbeider også med å utvide våre livskvalitetsstudier til å bli landsomfattende ved særlig å inkludere også pasienter fra Helse Sørøst. Dette er vi ferd med å få finansiering til via Den norske Kreftforening til dette arbeidet, og håper at vi kan med dette skaffe data som kan gi oss anledning til å studere hva som bestemmer livskvalitet mer detaljert hos hode/hals kreftpasienter.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Aarstad Anne K H, Beisland Elisabeth, Aarstad Hans J

Personality, choice of coping and T stage predict level of distress in head and neck cancer patients during follow-up.

Eur Arch Otorhinolaryngol 2012 Sep;269(9):2121-8. Epub 2011 des 27

PMID: 22200985

Osthus Arild André, Aarstad Anne K H, Olofsson Jan, Aarstad Hans J

Comorbidity is an independent predictor of health-related quality of life in a longitudinal cohort of head and neck cancer patients.

Eur Arch Otorhinolaryngol 2012 Oct. Epub 2012 okt 9

PMID: 23053388

4 forskningspublikasjoner i 2012

Aarstad HJ, Osthus AA, Olofsson J, Aarstad AK

Distress scores predict uniquely subsequent survival in successfully treated head and neck cancer patients: a prospective

Quality of Life in Head & Neck Cancer: 8th International Workshop, Liverpool, UK

Aarstad HJ, Osthus AA, Olofsson J, Aarstad AK

GHQ scores and co-morbidity scores predict uniquely subsequent survival in successfully treated head and neck cancer
Annual Meeting of the Scandinavian Society for Head and Neck Oncology, Copenhagen Denmark.

Osthus AA, Aarstad AK, Olofsson J, Aarstad HJ

Pre-treatment Health-Related Quality of Life scores predict survival in a prospective cohort of head and neck squamous cell
8th International Conference on Head and Neck Cancer. American Head and Neck Society, Toronto, Canada

Ljøkjel B, Lybak, S, Aarstad AKH, Olofsson J, Aarstad HJ.

Survival and Quality of Life Following Surgery and Postoperative Radiotherapy versus Radiotherapy alone in a Geographically
Annual Meeting of the Scandinavian Society for Head and Neck Oncology, Copenhagen Denmark.

Multimodal utredning av differensiert thyreoideacancer

Prosjektansvarlig: **Martin Biermann** (martin.biermann@kir.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

PET for diagnose av skjoldbruskkjertelkreft

Positronemisjonstomografi (PET) for utredning ved tilbakefall av skjoldbruskkjertelkreft endrer behandling hos 39 % av pasientene. Dette viser en kvalitetssikringsstudie ved Haukeland Universitetssykehus (HUS).

Skjoldbruskkjertelkreft utgjør ca. 1 % av alle nyoppdagete krefttilfeller i Norge med ca. 200 pasienter per år. Behandlingen er kirurgisk. Hele skjoldbruskkjertelen blir fjernet, med etterfølgende radiojodbehandling blir 85 – 90 % av pasientene helbredet. Ca. 10 % får tilbakefall i løpet av de første 10 år etter diagnosen. Utredning av disse pasientene før ny behandling er en stor utfordring. Før etablering av PET-senteret ved HUS i april/mai 2009 ble pasienter med mistanke om tilbakefall av skjoldbruskkjertelcancer utredet med ultralyd (UL) av halsen inkl. ultralydveiledet prøvetaking, radiojodscintigrafi med I-131 og snittrøntgen (CT) av halsen. Siden mai 2009 ble PET-undersøkelse med radioaktivt merket druesukker (F-18-FDG) inkludert som obligatorisk del i utredningen. 52 pasienter ble undersøkt mellom mai 2009 og januar 2012. Bildediagnostikk inkl. PET viste tumorvev hos 32 pasienter (61 %): lokal tilbakefall i det sentrale halsområde hos 5, spredning til lymfeknuder hos 22 og spredning til lunge eller skjelett hos 8 pasienter. Sammenlignet med den opprinnelige ultralydundersøkelsen viste PET kreftvev i hittil ukjente områder hos 19 pasienter. Dette førte til endringer i behandlingsopplegget hos 20 pasienter (38 %): operasjon hos 14 pasienter, en mer omfattende operasjon enn opprinnelig planlagt hos 2 pasienter, stråleterapi hos 1 og lokal laserbehandling hos 1. Hos 1 pasient kunne PET avkrefte den opprinnelige kreftmistanken. Hos 2 pasienter var bildediagnostikk med PET falsk positiv (1 fokal betennelse med falsk positiv UL-veiledet finnålsbiopsi, 1 thymus). Hos 1 var scintigrafi (PET + I-131) falsk negativ, men kreft kunne påvises med UL-veiledet finnålsbiopsi. Alle diagnoser ble bekreftet med UL-veiledet finnålsbiopsi og/eller peroperative vevsprøver.

Konklusjon: PET med radioaktivt merket druesukker endrer behandlingsopplegg hos over 38 % av pasientene og bør være en rutinemessig del av utredning ved tilbakefall av skjoldbruskkjertelkreft.

1 forskningspublikasjon i 2012

Biermann M, Reitan BC, Johnsen B, Haugland H, Akslen LA, Varhaug JE, Brauckhoff M
False positive FDG-uptake in neck and mediastinum in recurrent differentiated thyroid cancer (DTC)
J Nucl Med 2012; 52 (Suppl. 1): 151P

Strategiske midler - billediagnostikk 911594

Improved diagnostics in Positron Emission Tomography (PET) through the extraction of temporal characteristics from detector system and tissue

Prosjektansvarlig: **Eli Renate Grüner** (Renate@fmri.no), Helse Bergen HF

The emphasis the past year has been on finalizing the PET hardware prototype with improved detection capabilities as well as further developing methodology for dynamic four-dimensional data acquisition in clinical MRI and PET.

Development of PET prototype: A detector setup facilitating the measurement of simple PET coincidences has just been finalized and is now available at the clinical PET Centre, Dept of Radiology, Haukeland University Hospital, in Bergen for further testing. All elements in the setup have been optimized and implemented locally, providing a fundamental insight in all components needed for successfully detecting PET events. Furthermore, the setup outperforms the currently available commercial system in that it includes time-of-flight measurements with very high temporal detection capabilities. These time-of-flight resolution limits were simulated prior to developing the hardware components (Brekke et al). The finalized setup will be used extensively for teaching and demonstration purposes in addition to be further developed as part of ongoing basic research activities, e.g. compatibility with MRI and ultrasound technology.

All PET prototyping in the project is directly related to the PhD thesis by MSc. Njål Brekke, who is in the process of submitting his thesis through the Department of Physics and Technology, University of Bergen. The project is linked to a European COST action on PET-MRI. Popular science communication of the project was published in 2012 (forskning.no, NRK2, UiB webpages, YouTube (<http://www.youtube.com/watch?v=rQiZapzDtNo>)).

Analysis of temporal characteristics in tissue: Acquiring four-dimensional data facilitates the detection of organ function in time (dynamic imaging). Up to now, these data have been primarily recorded in MRI in this project – although dynamic acquisitions also in clinical PET are now being implemented locally. Methodology developed for MRI data can be translated to dynamic PET data. Results have been published in peer-review journals (Gundersen et al, Taxt et al).

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Taxt Torfinn, Jirik Radovan, Rygh Cecilie Brekke, Grüner Renate, Bartos Michal, Andersen Erling, Curry Fitz-Roy, Reed Rolf K
Single-channel blind estimation of arterial input function and tissue impulse response in DCE-MRI.
IEEE Trans Biomed Eng 2012 Apr;59(4):1012-21. Epub 2011 des 30
PMID: 22217906

Gundersen Hilde, van Wageningen Heidi, Grüner Renate
Alcohol-Induced Changes in Cerebral Blood Flow and Cerebral Blood Volume in Social Drinkers.
Alcohol Alcohol 2012 Nov. Epub 2012 nov 21
PMID: 23171612

1 forskningspublikasjon i 2012

Brekke N, Röhrich D, Ullaland K, Grüner R
Trigger performance simulation of a high speed ADC-based TOF-PET Read-out System
IEEE Transactions on Nuclear Science 2012, 59:1910-1914

Functional imaging of endometrial cancer angiogenesis for monitoring tumor response to targeted therapy

Prosjektansvarlig: **Ingfrid Salvesen Haldorsen** (ingfrid.haldorsen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Funksjonell MR og PET ved livmorkreft

Livmorkreft er den vanligste formen for underlivskreft i Norge. Dette prosjektet søker å kartlegge kreftsvulstens egenskaper basert på funksjonelle MR- og PET undersøkelser. Vi tror prosjektet kan gi oss ny kunnskap om biomarkører av betydning for målrettet behandling av livmorkreft, sier Ingfrid S. Haldorsen ved Radiologisk avdeling.

Livmorkreft er den hyppigste formen for underlivskreft i vestlige land og forekomsten øker. Hos 15-20 % av pasientene har sykdommen et aggressivt forløp. Karyndannelse (angiogenese) er nødvendig for vekst og spredning av en kreftsvulst. Vevsundersøkelser av kreftsvulster har avdekket en rekke markører som har sammenheng med økt kardannelse i svulsten. I hvilken grad de ulike markørene er uttrykt i svulsten har vist seg å påvirke sannsynlighet for tilbakefall og mulighet for helbredelse ved livmorkreft. Undersøkelser med nye avanserte MR metoder og PET med bruk av egnede radioaktive isotoper kan kartlegge funksjonelle aspekter ved en kreftsvulst slik som grad av karyndannelse i svulsten. Aktuelle bildefunn kan potensielt gi nyttig informasjon om svulstens aggressivitet og pasientens leveutsikter.

Pasienter med nydiagnostisert livmorkreft henvist til Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssykehus har siden 2009 fått tilbud om preoperativ MR undersøkelse. De funksjonelle MR opptakene blir undersøkt spesielt med tanke på å kartlegge svulstens vekstmønster og blodforsyning. Aktuelle bildekarakteristika sammenholdes med kjente markører for sykdomsaggressivitet fra vevsundersøkelsen av svulsten utført etter operasjonen. Vi høster nå nyttige erfaringer i dette arbeidet, og har så langt inkludert nesten 200 pasienter i MR studien, sier Ingfrid S. Haldorsen.

Pasienter med nydiagnostisert livmorkreft får nå også tilbud om preoperativ PET undersøkelse, og 70 pasienter er til nå undersøkt. Dette muliggjør en unik sammenlikning av de funksjonelle egenskapene i svulsten fremstilt ved MR- og PET undersøkelsene. Svulstens metabolisme basert på PET skal sammenholdes med kjente markører for sykdomsaggressivitet fra vevsundersøkelsen av svulsten, slik at vi kan høste ny kunnskap om den kliniske betydningen av aktuelle funksjonelle bildefunn.

På sikt håper vi at funksjonelle MR- og PET undersøkelser kan muliggjøre tidlig igangsettelse av skreddersydd behandling tilpasset svulstens egenskaper hos den enkelte pasient. Dette håper vi vil føre til en betydelig forbedret prognose i fremtiden også for pasienter med den mest aggressive kreftformen, avslutter Ingfrid S. Haldorsen.

6 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Haldorsen Ingfrid S, Berg Anna, Werner Henrica M J, Magnussen Inger J, Helland Harald, Salvesen Oyvind O, Trovik Jone, Salvesen Helga B

Magnetic resonance imaging performs better than endocervical curettage for preoperative prediction of cervical stromal invasion in endometrial carcinomas.

Gynecol Oncol 2012 Sep;126(3):413-8. Epub 2012 mai 15

PMID: 22609110

Salvesen Helga B, Haldorsen Ingfrid S, Trovik Jone

Markers for individualised therapy in endometrial carcinoma.

Lancet Oncol 2012 Aug;13(8):e353-61.

PMID: 22846840

Haldorsen Ingfrid S, Husby Jenny A, Werner Henrica M J, Magnussen Inger J, Rørvik Jarle, Helland Harald, Trovik Jone,

Salvesen Oyvind O, Espeland Ansgar, Salvesen Helga B

Standard 1.5-T MRI of endometrial carcinomas: modest agreement between radiologists.

Eur Radiol 2012 Jul;22(7):1601-11. Epub 2012 mar 28

PMID: 22453859

Haldorsen I S, Salvesen H B

Staging of endometrial carcinomas with MRI using traditional and novel MRI techniques.

Clin Radiol 2012 Jan;67(1):2-12. Epub 2011 nov 25
PMID: 22119292

Gonc E Nazli, Ozturk Burcu Bulum, Haldorsen Ingfrid S, Molnes Janne, Immervoll Heike, Raeder Helge, Molven Anders, Søvik Oddmund, Njølstad Pål R
HNF1B mutation in a Turkish child with renal and exocrine pancreas insufficiency, diabetes and liver disease.
Pediatr Diabetes 2012 Mar;13(2):e1-5. Epub 2011 jul 19
PMID: 21767339

Haldorsen Ingfrid S, Ræder Helge, Vesterhus Mette, Molven Anders, Njølstad Pål R
The role of pancreatic imaging in monogenic diabetes mellitus.
Nat Rev Endocrinol 2012 Mar;8(3):148-59. Epub 2011 nov 29
PMID: 22124438

5 forskningspublikasjoner i 2012

Husby JA, Salvesen HB, Biermann M, Haldorsen IS
Value of preoperative FDG-PET/CT in endometrial carcinomas
MedIm Conference, Trondheim, 2012

Haldorsen IS, Grüner R, Salvesen HB
Traditional and functional imaging in endometrial carcinoma
Progress in Radiology, Tokyo, 2012

Haldorsen IS
Functional imaging to promote individualized and targeted therapy in endometrial cancer
3rd ENITEC meeting, Bergen, 2012

Haldorsen IS, Taxt T, Salvesen HB, Grüner R
Dynamic contrast enhanced (DCE) MRI in endometrial carcinoma
MedViz Conference, Bergen, 2012

Wathle GK, Tjora E, Ersland L, Dimcevski G, Salvesen Ø, Molven A, Njølstad PR, Haldorsen IS
Assessment of exocrine pancreatic function by secretin stimulated MRCP and DWI in healthy controls
Radiological Society of North America, Chicago, 2012

Funksjonell MRI og måltidsstimulert hjerneaktivitet

Prosjektansvarlig: **Trygve Hausken** (trygve.hausken@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for gastroenterologisk ultrasonografi.

Funksjonelle tarmlidelser, som irritable tarmsyndrom (IBS), er utbredte kliniske syndrom som rammer store deler av den voksne befolkningen. Nyere forskning viser at diverse hjerneregioner ser ut til å være med å mediere noen av de gastrointestinelle forstyrrelsene hos pasientene. Ingen studier har tidligere brukt naturlige stimuli som provokasjon for å studere hjerneaktivitet, noe vi ønsket å gjøre i dette prosjektet.

Funksjonelle tarmlidelser som irritable tarm (IBS) og funksjonell dyspepsi (FD) er et utbredt klinisk syndrom hos ca 25 % av befolkningen. Visceral hypersensitivitet spiller en viktig rolle i patofysiologien. Det fronto-limbisk system i hjernen ser ut til å mediere persepsjon av smertegivende distensjon av magesekken. Det autonome nervesystemet som regulerer sympaticus og vagus er viktig for å forstå visceral hypersensitivitet. I tillegg er det appetittregulerende hormoner sentrale i denne reguleringen. Funksjonell MRI er utprøvd og etablert undersøkelsesmetode til å undersøke visceral persepsjon i magesekken. Dette blir ofte gjort med ballonger, men vi vil undersøke effekten av mat som er en naturlig måte å distendere magesekken på og samtidig stimulerer kjemoreseptorene i tarm trakten. Vi har derfor vurdert effekt av ulike flytende måltid på hjernes aktivitet målt ved hjelp av funksjonell MRI (fMRI), det autonome nervesystemet ved hjelp av hjerte-rytme aktivitet og målt appetitt regulerende hormoner GLP-1 og ghrelin. Resting state funksjonell magnetisk resonans imaging (fMRI) ble derfor gjennomført før og etter at deltakerne drakk en kjøttssuppe, som er kjent for å fremprovosere symptomer hos IBS pasienter. I vår protokoll innførte vi også diffusion tensor imaging (DTI) for å skaffe informasjon om strukturell konnektivitet. I tillegg vil vi sette opp en MR metode for å studere transport av mat samtidig med å undersøke visceral persepsjon. I videre studier vil vi studere effekten av capsacin og mer kalori rike måltid for å undersøke hjerneaktivitet ved hjelp av fMRI.

10 forskningspublikasjoner i 2012

Kiniena Tekie

Diffusion tensor MR imaging as a tool to study the brain-gut axis in patients with functional gastrointestinal disorders
MedIm Trondheim Nov 2012

Eivind Valestrand

Functional MRI measurement of meal-stimulated brain activity in irritable bowel syndrome
MedIm Trondheim Nov 2012

Kiniena Tekie

White matter abnormality in irritable bowel syndrome
forskerseminar på Voss

Eivind Valestrand

Functional brain activity in irritable bowel syndrome
forskerseminar på Voss

Trygve Hausken

Functional and structural brain connectivity in irritable bowel syndrome (IBS)
Medviz seminar nov

Kiniena Tekie

Diffusion tensor imaging and analysis of the brain in IBS
Medviz seminar nov

Eivind Valestrand

Resting state fMRI recordings and analysis before and after meal-intake
Medviz seminar nov

Eivind Valestrand

Studying the potential brain-gut axis dysfunction of irritable bowel syndrome using functional MRI
Frampeik Trondheim

Kiniena Tekie

DTI as a tool to study the brain-gut axis in patients with functional gastrointestinal disorders
Frampeik Trondheim

Eivind Valestrand

Meal-stimulated brain fMRI activation in patients with irritable bowel syndrome
Medviz konferanse 2012

Quantitative brain MR imaging in aging and neurodegenerative disorders

Prosjektansvarlig: **Arvid Lundervold** (arvid.lundervold@biomed.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Kvantitativ MRI ved aldring og nevrodegenerasjon – MedViz P7

En av de største helsemessige utfordringer i dag er aldersforskyvningen i befolkningen med økende andel eldre og dermed økt hyppighet av kognitiv svikt og demens. I vår forståelse av normale og sykelige prosesser i hjernen er kvantitativ magnettomografi (MRI) et stadig viktigere verktøy. Dette er utgangspunktet for vårt prosjekt.

Formålet med dette tverrfaglige prosjektet er å etablere, utprøve og samordne programverktøy og prosedyrer i henholdsvis Stavanger og Bergen for avansert kvantitativ bildeanalyse av magnettomografiske opptak fra hjernen (strukturell- og funksjonell MRI). Anvendelsesområdet er i første rekke innen bildebaserte undersøkelser og longitudinelle studier av kognitiv aldring, mild kognitiv svikt (MCI) og neurodegenerative lidelser som Parkinson's og Alzheimer's sykdom. Denne forskning vil på sikt kunne bedre diagnostikk av eldre pasienter med kognitiv svikt eller pasienter med mistanke om neurodegenerativ lidelse. Kvantitativ, strukturell og funksjonell bildediagnostikk vil også være viktig ved valg og evaluering av behandling vi har i dag og ved utvikling av nye terapiformer, og også for å kunne gi bedre, modellbaserte, statistisk prognoser i hvert enkelt sykdomstilfelle. Prosjektet adresserer dermed utfordringen med økende forekomst av aldrende individer og aldersrelaterte hjernelidelser i befolkningen, samtidig som det tar del i utviklingen av den kanskje mest avanserte diagnostiske teknologi vi har i dag knyttet til imaging, informasjonsteknologi og dataanalyse. Prosjektet har derfor sterk og tverrfaglig bred appell der både nevrobiologer, medisinere, psykologer og matematikere er knyttet til prosjektet.

I prosjektet har Stavanger-noden mest fokus på demens og nevrodegenerasjon, mens Bergen-noden studerer normal og patologisk kognitiv aldring, samt metodeutvikling innen multimodal bildeanalyse i tid og rom.

Samlet har prosjektet i rapporteringsperioden publisert fem internasjonale artikler i meget anerkjente og dels høyt rangerte tidsskrifter (Journal of Neurology, Neuroimage, IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics, samt Computer Methods and Programs in Biomedicine), og deltatt på flere kongresser og symposier i inn- og utland med posterpresentasjoner og foredrag, deriblant to presentasjoner ved Det 18. årlige møtet til Organisasjonen for Human Brain Mapping, juni 2012 i Beijing.

8 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Chow Nicole, Aarsland Dag, Honarpisheh Hedieh, Beyer Mona K, Somme Johanne H, Elashoff David, Rongve Arvid, Tysnes Ole B, Thompson Paul M, Apostolova Liana G
Comparing hippocampal atrophy in Alzheimer's dementia and dementia with lewy bodies.
Dement Geriatr Cogn Disord 2012;34(1):44-50. Epub 2012 aug 20
PMID: 22922563

Damangir Soheil, Manzouri Amirhossein, Oppedal Ketil, Carlsson Stefan, Firbank Michael J, Sonnesyn Hogne, Tysnes Ole-Bjørn, O'Brien John T, Beyer Mona K, Westman Eric, Aarsland Dag, Wahlund Lars-Olof, Spulber Gabriela
Multispectral MRI segmentation of age related white matter changes using a cascade of support vector machines.
J Neurol Sci 2012 Nov;322(1-2):211-6. Epub 2012 aug 24
PMID: 22921728

Oppedal K, Aarsland D, Firbank M J, Sonnesyn H, Tysnes O B, O'Brien J T, Beyer M K
White matter hyperintensities in mild lewy body dementia.
Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2012 Jan;2(1):481-95. Epub 2012 nov 9
PMID: 23189084

Sonnesyn Hogne, Nilsen Dennis W, Oppedal Ketil, Greve Ole Jacob, Beyer Mona K, Aarsland Dag
Relationship between Orthostatic Hypotension and White Matter Hyperintensity Load in Older Patients with Mild Dementia.
PLoS One 2012;7(12):e52196. Epub 2012 des 19
PMID: 23284932

Lebedev Alexander V, Westman E, Beyer M K, Kramberger M G, Aguilar C, Pirtosek Z, Aarsland D
Multivariate classification of patients with Alzheimer's and dementia with Lewy bodies using high-dimensional cortical thickness measurements: an MRI surface-based morphometric study.
J Neurol 2012 Dec. Epub 2012 des 8
PMID: 23224109

Hodneland Erlend, Ystad Martin, Haasz Judit, Munthe-Kaas Antonella, Lundervold Arvid
Automated approaches for analysis of multimodal MRI acquisitions in a study of cognitive aging.
Comput Methods Programs Biomed 2012 Jun;106(3):328-41. Epub 2011 jun 12
PMID: 21663993

Kocinski Marek, Klepaczko Artur, Materka Andrzej, Chekenya Martha, Lundervold Arvid
3D image texture analysis of simulated and real-world vascular trees.
Comput Methods Programs Biomed 2012 Aug;107(2):140-54. Epub 2011 jul 30
PMID: 21803438

Westlye Erling Tjelta, Hodneland Erlend, Haász Judit, Espeseth Thomas, Lundervold Arvid, Lundervold Astri J
Episodic memory of APOE e4 carriers is correlated with fractional anisotropy, but not cortical thickness, in the medial temporal lobe.
Neuroimage 2012 Oct;63(1):507-16. Epub 2012 jul 10
PMID: 22796460

3 forskningspublikasjoner i 2012

Haász J, Westlye E, Espeseth T, Lundervold A, Lundervold AJ.
Structural brain network of general fluid type intelligence in 101 healthy elderly subjects. (#WT 495)
Proceedings of the 18th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, June 10-14, 2012, Beijing, China

Eikeland R, Hanson E, Hodneland E, Lundervold AJ, Lundervold A.
Assessing functional brain connectivity changes in healthy aging using R-fMRI and the MIC similarity. (#MT 496)
Proceedings of the 18th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, June 10-14, 2012, Beijing, China

Turkay C, Lundervold A, Lundervold AJ, Hauser H.
Representative factor generation for the interactive visual analysis of high-dimensional data.
IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics 2012;18(2):2621-2630.
(<http://ieeexplore.ieee.org/xpl/articleDetails.jsp?arnumber=6327268>)

Strategiske midler - mindre foretak 911517

Multidisiplinær tilnærming til behandling, oppfølging og rehabilitering av mennesker med sykkelig overvekt

Prosjektansvarlig: **Jon Bolstad** (jon.bolstad@helse-forde.no), Helse Førde HF

Hovudmålsetjinga for den strategiske satsinga å byggje eit multidisiplinært forskings- og kompetansemiljø innan sjukleg overvekt, og forbetre behandling, rehabilitering og oppfølging av menneske med sjukleg overvekt. Satsinga er fleirfagleg og involverer ulike klinikkar og fagmiljø i Helse Førde.

Forskings-satsinga har hovudfokus på å undersøkje effektar av ulike behandlingsformer på kort og lang sikt. Vi har no data frå fleire hundre pasientar. Både kliniske, fysiologiske og biokjemiske data og sjølvrapporterte data som livskvalitet og aktivitet er inkludert.

To prosjekt fått støtte til å utvikle PhD-prosjekt med tanke på eksternfinansiering. Det eine prosjektet (Dag Fadnes) har som føremål å undersøkje endringar i metabolsk inflammasjon før og etter stor vektreduksjon, og identifisere gener i feittvev og markørar i blod som vert endra ved vektreduksjon. Det andre prosjektet (Hege Kristiansen) ser på dei komplekse samanhengane mellom overvekt og fedme hos barn og sosiale, demografiske, økonomiske og livsstilsfaktorar. Ein nyttar data både frå Vekststudien i Bergen og frå samarbeidspart i Belgia. Artikkel publisert. (Epub 2012).

Effektar av overvektskirurgi er ei postdoc-prosjekt som rapporterer på eige prosjektnummer (911600, Villy Våge). Prosjektet undersøker kliniske og molekylære effektar av ulike typar operasjonar.

I løpet av året er det analysert fleire hundre serumprøver frå pasientar frå overvektsbehandling og kontrollgruppe. Målsetjinga er å finne mønster i serum som peikar mot risiko eller utvikling av metabolsk syndrom, og faktorar knytt til fysisk aktivitet og kost som kan motverke dette. Det er også starta arbeid med å utvikle raske, instrumentelle analyser av fetttsyreprofilar i serum. Føremålet er også her å skaffe ei betre forståing av risikofaktorar knytt til kost og livsstil. (Olav M Kvalheim). Manus under arbeid. Ei målsetjing i satsinga er at kompetanse skal overførast til andre fagmiljø i Helse Førde. Eit prosjekt ser på effektar av behandling av pasientar med kronisk losjesyndrom (Jan R Orlin) Her nyttar ein på fleire område nyttar same utkommemål som er sentrale i måling av effektar av overvektsoperasjonar. Artikkel er akseptert.

I samarbeid med Høgskulen i Sogn og Fjordane er det innhenta data om vekt og ei rekkje andre variablar hos alle 17-årigar i vidaregåande skule. Føremålet er å undersøkje forekomst av overvekt og fedme i fylket, og kva faktorar som er assosiert med overvekt og fedme i denne gruppa. (John R Andersen).

Tre prosjekt i satsinga fekk frå 2012 finansiering frå andre kjelder: Predictive factors of success following obesity surgery (John R Andersen, postdoc, rapporterer på eige nummer, 911667). Life after severe obesity: Long-term experiences of weight loss and embodied change (Eli Natvik, PhD-prosjekt). Helse-relatert livskvalitet 5 og 10 år etter operasjon for sjukleg overvekt (Anny Aasprang, PhD-prosjekt).

Leiing, samarbeid, og nettverksbygging: Styringsgruppa er leia av adm.dir. Jon Bolstad i Helse Førde. Mentorar for satsinga er Monica Nortvedt, Gunnar Mellgren og Arnold Berstad. Dei fleste prosjekta har eit regionalt samarbeid med andre helseføretak og UiB. I 2012 har vi innleia samarbeid med satsinga Prioritering på tvers av kliniske fagområde, og forskar vert tilsett i januar 2013. Prosjektet skal sjå på nytte av overvektsoperasjonar frå eit helseøkonomisk perspektiv. Det er også innleia samarbeid med fleire nasjonale og internasjonale miljø. I juni 2012 vart det arrangert ein internasjonal konferanse med 65 deltakarar. Lokalt er det eit nært samarbeid med Høgskulen i Sogn og Fjordane og Røde Kors Haugland rehabiliteringssenter, og dei fleste forskarane er samlokaliserte.

2 forskningspublikasjoner i 2012

Våge V, Nilsen RM, Berstad A, Behme J, Sletteskog N, Gåsdaal R, Laukeland C, Mellgren G
Prediktorar for remisjon av type 2 diabetes og hypertensjon etter BPDDS
Kirurgisk Høstmøte, Oslo, 22.-26. oktober 2012

Aasprang A, Våge V, Natvig GK, Andersen JR
Predictors of health-related quality of life after bariatric surgery
Conference on Obesity and Quality of Life Outcomes. Balestrand -Norway 6 June 2012

Strategiske midler - mindre foretak 911599

Interface between primary care and specialist mental health care - the referral letters

Prosjektansvarlig: **Miriam Hartveit** (miriam.hartveit@helse-fonna.no), Helse Fonna HF
Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingskjeder.

Henvisningers innhold og konsekvenser innen psykisk helsevern

Henvisninger danner grunnlaget for å sikre pasienter koordinert helsehjelp. Ved psykisk lidelse er koordinasjon av ulike helsetjenestetiltak og tilgjengelighet av spesialisthelsetjeneste viktig. Studier viser at henvisningene er mangelfulle. Vi vet imidlertid ikke hvilke konsekvenser dette har for pasientene og sykehusene.

Henvisninger danner grunnlaget for prioritering av pasienter og planlegging av en koordinert tjeneste. Studier viser at disse brevene er mangelfulle. Hvilke konsekvenser disse manglene har, vet vi imidlertid ikke. Denne studiens målsetting er å undersøke a) hvilken informasjon bør henvisninger til spesialisert psykisk helsevern for voksne inneholde og b) i hvilken grad har kvaliteten på henvisninger betydning for organisatoriske, faglige og pasientrelaterte resultat.

Studien bygger på Medical Research Councils retningslinje for forskning på "complex interventions". Det benyttes både kvalitative og kvantitative metoder i et trinnvis design. I trinn 1 utvikles en standard for anbefalt innhold i henvisninger til spesialisert psykisk helsevern gjennom bruk av multiperspektive gruppeintervju og en Delphi-prosess for å velge ut den viktigste informasjonen. Standarden vil bli testet ved dens egenskaper som et instrument for å måle kvalitet på henvisninger. I trinn 2 utvikles valide, funksjonelle og sensitive indikatorer på konsekvenser av kvaliteten på henvisninger ved bruk av gruppeintervju og litteraturgjennomgang i en Delphi-prosess. I det siste trinnet vil det utviklede instrumentet og indikatorene benyttes for å teste i hvilken grad de valgte indikatorene påvirkes av kvaliteten på henvisningene.

Per desember 2012 er utviklingen av en standard for innhold i henvisninger fullført. Pasientrepresentanter, fastleger, psykiatere, psykologspesialister, psykiatriske sykepleiere og ledere har gjennom gruppeintervjuer og spørreundersøkelse definert en standard for henvisninger som vektlegger koordinering mellom eksisterende tiltak og spesialisthelsetjenestens bidrag og pasientmedvirkning i større grad enn generelle eller somatiske standarder. Resultatet forventes publisert i løpet av 2013. Testing av instrumentet er påbegynt og forventes fullført i løpet av kort tid. For trinn 2 gjenstår siste del av delphi-prosessen der den endelige utvelgelsen av indikatorer fullføres. Trinn 3 forventes å fullføres i løpet av 2013.

Studien gjennomføres i et samarbeid mellom Nettverk for forskning på behandlingslinjer og samhandling i helsetenesta og Institutt for samfunnsmedisinske fag ved Universitetet i Bergen, med støtte fra European Pathway Assosiation.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Thorsen Olav, Hartveit Miriam, Baerheim Anders
General practitioners' reflections on referring: An asymmetric or non-dialogical process?
Scand J Prim Health Care 2012 Dec;30(4):241-6. Epub 2012 okt 10
PMID: 23050793

1 forskningspublikasjon i 2012

Hartveit M, Biringe E, Aarre T, Vanhaecht K, Aslaksen A
Mangler i henvisninger og epikriser i psykisk helsevern
Tidsskrift for psykisk helsearbeid 03/2012

Strategiske midler - mindre foretak 911518

Behandlingslinjer og samhandling i helsetenesta

Prosjektansvarlig: **Olav Klausen** (olav.klausen@helse-fonna.no), Helse Fonna HF
Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingskjeder.

Nettverk for forskning på behandlingslinjer og samhandling er ei tematisk strategisk satsing forankra i Helse Fonna HF med mandat frå Samarbeidsorganet. Målet med satsinga er å stimulere til forskning i mindre helseføretak.

Helse Fonna HF (nedslagsfelt 170.000 innb.) vart i 2009 tildelt midlar for ei femårig satsing saman med Helse Førde HF og Haraldsplass Diakonale Sykehus med føremål å stimulere til forskning. Nettverket er tverrfagleg og har som mål å skape forskning på behandlingslinjer og samhandling. Per 31.12.2012 har nettverket 11 forskingsprosjekt i porteføljen (derav 2 PhD-prosjekt og eitt på postdoc-nivå) og sju tilsette. Prosjekta i porteføljen er innan nevrologi, psykiatri, eldremedisin, habilitering, m.v. I tillegg arbeider nettverket med instrumentvalidering, då der er behov for gode norske instrument for å måle koordinering og samhandling, både innad i spesialisthelsetenesta og på tvers av nivå i helsetenesta.

Internasjonale samarbeidspartnarar er Högskolan i Göteborg (NVE), European Pathway Association (E-P-A) og nettverket har prosjektspesifikke samarbeid med Det katolske universitet i Leuven, Belgia, Høgskolen Stord-Haugesund (HSH) og Brandeis University, USA.

Tilknytta satsinga er eit internasjonalt ekspertpanel og eit råd med medlemmer frå utdanningsinstitusjonar og helseføretak. Nettverket arrangerer workshops og kurs med fokus på evalueringsforskning.

Ti vitenskapelige publikasjonar utgjekk fra nettverket i 2012. To kandidatar vart tildelt korttids-/stimuleringsstipend frå nettverket i 2012 og har utarbeidd projektskildringar og søkt om finansiering for å gjennomføre doktorgrad. Dei ulike forskingsfaglege aktivitetane arrangert av nettverket i 2012 har dekkja eit bredt spekter av tema som instrumentutvikling, statistikk, forskarrolla, publisering av vitenskapelige resultat og skiving av finansieringssøknadar. Det er starta opp eit Forum for kvalitativ forskingsmetode - eit møtepunkt for kunnskapsutveksling mellom forskarar som nyttar kvalitative metodar i forskinga si - i regi av nettverket. Representantar frå nettverket har delteke på nasjonale og internasjonale konferansar for å synleggjere og formidle forskinga.

8 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Lodewijckx Cathy, Decramer Marc, Sermeus Walter, Panella Massimiliano, Deneckere Svin, Vanhaecht Kris
Eight-step method to build the clinical content of an evidence-based care pathway: the case for COPD exacerbation.
Trials 2012 Nov;13(1):229. Epub 2012 nov 29
PMID: 23190552

Vanhaecht Kris, Sermeus Walter, Peers Jan, Lodewijckx Cathy, Deneckere Svin, Leigheb Fabrizio, Boonen Steven, Sermon An, Boto Paulo, Mendes Rita Veloso, Panella Massimiliano, eUtils.ItemsChoiceType2[]
The impact of care pathways for patients with proximal femur fracture: rationale and design of a cluster-randomized controlled trial.
BMC Health Serv Res 2012;12():124. Epub 2012 mai 24
PMID: 22640531

Thorsen Olav, Hartveit Miriam, Baerheim Anders
General practitioners' reflections on referring: An asymmetric or non-dialogical process?
Scand J Prim Health Care 2012 Dec;30(4):241-6. Epub 2012 okt 10
PMID: 23050793

Meyfroidt Sabrina, Aeyels Daan, Van Audenhove Chantal, Verlinde Caroline, Peers Jan, Panella Massimiliano, Vanhaecht Kris
How do patients with uncontrolled diabetes in the Brussels-Capital Region seek and use information sources for their diet?
Prim Health Care Res Dev 2012 Apr. Epub 2012 apr 30
PMID: 22717540

Leigheb Fabrizio, Vanhaecht Kris, Sermeus Walter, Lodewijckx Cathy, Deneckere Svin, Boonen Steven, Boto Paulo Alexandre Faria, Mendes Rita Veloso, Panella Massimiliano
The effect of care pathways for hip fractures: a systematic review.
Calcif Tissue Int 2012 Jul;91(1):1-14. Epub 2012 apr 3
PMID: 22476267

Dreesen Mira, Foulon Veerle, Vanhaecht Kris, Hiele Martin, De Pourcq Lutgart, Pironi Loris, Van Gossum Andre, Wanten Geert, Baxter Janet P, Joly Francisca, Cuerda Cristina, Willems Ludo
Development of quality of care interventions for adult patients on home parenteral nutrition (HPN) with a benign underlying disease using a two-round Delphi approach.
Clin Nutr 2012 May. Epub 2012 mai 30
PMID: 22658235

Deneckere Svin, Euwema Martin, Lodewijckx Cathy, Panella Massimiliano, Sermeus Walter, Vanhaecht Kris
The European quality of care pathways (EQCP) study on the impact of care pathways on interprofessional teamwork in an acute hospital setting: study protocol: for a cluster randomised controlled trial and evaluation of implementation processes.
Implement Sci 2012;7():47. Epub 2012 mai 18
PMID: 22607698

Deneckere Svin, Euwema Martin, Van Herck Pieter, Lodewijckx Cathy, Panella Massimiliano, Sermeus Walter, Vanhaecht Kris
Care pathways lead to better teamwork: results of a systematic review.
Soc Sci Med 2012 Jul;75(2):264-8. Epub 2012 apr 20
PMID: 22560883

3 forskningspublikasjoner i 2012

Hartveit M, Biringer E, Aarre T, Vanhaecht K, Aslaksen A.
Mangler i henvisninger og epikriser i psykisk helsevern.
Tidsskrift for psykisk helsearbeid, 2012, Vol 9 (3), s. 218-225.

Vanhaecht K, Van Gerven E, Deneckere S, Lodewijckx C, Janssen I, van Zelm R, Boto P, Panella M, Biringer E, Sermeus W.
The 7-phase method to design, implement and evaluate care pathways.
International Journal of Person Centered Medicine, Medicine 2012 2(3): 341-351

Biringer E, Folven K, Hartveit M, Vanhaecht K.
The Research Network on Integrated Health Care in Western Norway
European Care Pathway Conference, May 31 - June 1, Amsterdam, The Netherlands, 2012. International Journal of Care Pathways 2012; Vol. 16 (2) 49-66.

Strategiske midler - mindre foretak 911516

Aldring og helse

Prosjektansvarlig: **Anette Hysten Ranhoff** (ahrhanhoff@yahoo.no), Haraldsplass Diakonale Sykehus
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.
 Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM).

I satsningen inngår tre prosjekter: 1. Ortogeriatreri- hva har effekt og hvordan skal det organiseres? 2. Samhandling sykehus- sykehjem: Hvilke gamle med akutt sykdom/skade har nytte av behandling i en spesialisert behandlingsavdeling på sykehjem (intermediærenhet)? 3. Prognose ved tykktarmskreft, eldre vs. yngre pasienter

1. Ortogeriatreri (professor A.H. Ranhoff)

HDS har en ortogeriatrisk enhet for eldre med hoftebrudd hvor man har geriatrisk tverrfaglig kompetanse i samarbeid med ortopedisk. Det er blitt opprettet et lokalt kvalitetsregister med mulighet for framtidige forskningsprosjekter. Pr. 31.12.12 er det inkludert 169 pasienter med informert samtykke fra HDS. Innsamlingen av data til kvalitetsregisteret ved ortogeriatrisk enhet vil fortsette som del av vanlig virksomhet på HDS

Doktorgradsprosjektet til Ole Martin Steihaug med tittelen "Muskelsvinn (sarkopeni), benskjørhet (osteoporose) og ernæring hos eldre med hoftebrudd" har inkludert pasienter siden oktober 2011. Formålet er å kartlegge bentetthet, ernæringsstatus og muskelmasse for å se om dette har betydning for nye brudd, funksjon og dødelighet et år etter hoftebruddet. Prosjektet er et multisenterprosjekt hvor det i tillegg til HDS også inkluderes pasienter ved HUS og Diakonhjemmet Sykehus. Så langt er 154 pasienter inkludert. I tillegg samarbeides det med revmatologisk avd. HUS og Norsk Institutt for Sjømat- og ernæringsforskning (NIFES). Inklusjon til dette prosjektet forventes avsluttet høsten 2013. Stipendiaten knyttet til prosjektet vil i løpet av 2013 også ferdigstille sitt første arbeid knyttet til validering av bioimpedans til vurdering av muskelmasse, samt utarbeide søknad om ekstern finansiering for slutføring av sitt doktorgradsprosjekt.

2. Samhandling sykehus- sykehjem (professor A.H. Ranhoff)

Storetveit I: benytter seg av pasientmateriale fra RCT opprinnelig initiert av Bergen kommune og analysert av eksternt firma. Har forlenget oppfølgingstiden for pasientene til et år. I tillegg er pålitelige effektmål som dødelighet og bruk av sykehus- og omsorgstjenester innhentet. En artikkel er akseptert i fagfellelvurdert tidsskrift.

Storetveit II: for å få mer kunnskap om hvem som er mest egnet for dette tilbudet er det startet en oppfølgingsstudie basert på et pasientregister. I registeret registreres forhold før akutt sykdom og sykehusinnleggelse, funn ved bred tverrfaglig geriatrisk utredning, behandlingssuccess og videre forløp. I tillegg samles informasjon om sykehusinnleggelser et år etter utskrivelse. Inklusjon ble påbegynt i juni 2011 og pr. 31.12.12 er 620 pasienter inkludert. 200 av pasientene har hatt 1 års oppfølging. Fra mai 2012 ble stipendiat Einar Engtrø tilknyttet prosjektet i en fordypningsstilling fra Bergen kommune i samarbeid med Kavli forskningssenter. Engtrø vil arbeide med forskningsprosjektet "Skrøpeligheit hos eldre med akutt funksjonssvikt". Inklusjon til prosjektet er forventet avsluttet i løpet av 2013.

3. Prognose ved tykktarmskreft (professor K. Søndena)

Dette er et stort prosjekt som har fått noe driftsmidler fra satsningen "Aldring og helse". Siden 2007 er over 400 pasienter operert for tykktarmskreft blitt inkludert i prosjektet. Pasientene er blitt fulgt opp med etterkontroller i tre år. Prosjektet samarbeider med både nasjonale og internasjonale grupper på området. Tre artikler er blitt sendt inn til fagfellelvurdert tidsskrift, hvor en er foreløpig antatt. Det forventes at en av stipendiatene knyttet til prosjektet vil disputere i løpet av 2013. I tillegg er flere doktorgradsprosjekter knyttet til prosjektet i god gang.

6 forskningspublikasjoner i 2012

Herfjord J.K., Heggstad T., Erstad H., Ranhoff A.H.
 Intermediate Care in Nursing Home after Hospital Admission
 Submitted Age & Ageing, 12-0339

Abrahamsen, J. F., Haugland, C., Engtrø, E. & Ranhoff, A. H.
 Short time intermediate care in nursing home is best suited for older patients with a medical admission diagnosis and subgroups

Abstract (poster) 8th Congress of the EUGMS, Brussels, Belgium September 26.-28. 2012.

Steihaug, O. M., Bogen, B. & Ranhoff, A. H.

2-year mortality in community-living, cognitively intact hip fracture patients according to indoor or outdoor falls.

Abstract (poster) 21. Nordic Congress of Gerontology, Copenhagen June 10-13, 2012.

Haugland, C., Bogen, B. E., Abrahamsen, J. F. & Ranhoff, A. H.

Returning to own home after intermediate care can be predicted by TUG and P-ADL.

Abstract (poster) 21. Nordic Congress of Gerontology, Copenhagen June 10-13, 2012.

Abrahamsen, J. F., Haugland, C., Nilsen, R. M. & Ranhoff, A. H.

Intermediate care in nursing home is more successful for older patients with a medical compared to an orthopaedic admission
diag

Abstract (poster) 21. Nordic Congress of Gerontology, Copenhagen June 10-13, 2012.

Steihaug, O.M. & Ranhoff, A. H.

Sarcopenia in hip fracture patients.

Abstract (oral presentation) 21. Nordic Congress of Gerontology, Copenhagen June 10-13, 2012.

Strategiske midler - psykisk helse 911681

Associations between anxiety and the calcium regulation system in the elderly

Prosjektansvarlig: **Raman Dhawan** (raman.dhawan@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM).

Relationship between hyperparathyroidism and anxiety in the elderly

Preliminary results from the department of Old Age Psychiatry, Stavanger University Hospital, support a high prevalence of Secondary Hyperparathyroidism because of low vitamin D in the elderly. Normalisation of plasma parathyroid hormone levels after treatment with Vitamin D was associated with an improvement of psychiatric symptoms in some cases.

Low vitamin D status resulting in inadequate calcium absorption is highly prevalent in both genders universally (30-80%). One major health related outcome is a high frequency of osteoporosis in Norway, which leads to a high incidence of fractures.

Another effect of deficient vitamin D and low dietary Calcium is an up-regulation of parathyroid hormone, resulting in secondary hyperparathyroidism (HPT). Parathyroid hormone receptors 2(PTH2R) are expressed in the brain in locations involved in regulation of fear, anxiety, release of pituitary hormones and nociception. A deranged Calcium metabolism appears to be associated with impaired neuropsychological function.

Anxiety and depression are very common in the elderly population. The proportion of elderly has increased dramatically during the last 30 years, and is expected to increase further during the next 30 years. Thus, psychiatric symptoms, in particular common symptoms such as anxiety and depression in the elderly will become a major health problem and a tremendous challenge for the health care system.

Preliminary evidence from case-reports at our out-patient clinic supports an association between secondary HPT due to low Calcium and vitamin D, and neuropsychiatric symptoms including dysphoria and anxiety (Poster presented at IPA meeting 2010). Interestingly, normalisation of plasma parathyroid hormone levels after treatment with oral Calcium and Vitamin D supplements was associated with an improvement of psychiatric symptoms in some cases. We are not aware of previous studies exploring this association. There are major therapeutic possibilities associated with this hypothesis.

The objective of this project is to explore the association between Calcium, vitamin D and parathyroid hormone regulation and psychiatric symptoms in the elderly. Three sub-projects are planned:

- a) Retrospective analysis of a clinical cohort from the Geriatric Psychiatric clinic and one nursing home.
- b) Analysis of vitamin D and Parathyroid hormone from frozen samples from the DemVest study.
- c) Prospective analysis of patients referred to the Centre of Age-Related Medicine at Stavanger university hospital and a healthy control group matched for age, gender and social status.

The specific hypothesis to be tested in these studies is that anxiety is more common and severe in elderly patients with secondary HPT.

The neurocognitive profile in remitted MDD patients

Prosjektansvarlig: **Åsa Hammar** (aasa.hammar@uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Den nevrokognitive profilen hos alvorlig deprimerte pasienter i remisjon

Alvorlig depresjon er assosiert med svekket kognitiv fungering i akutt sykdomsfase. Hvordan denne kognitive svikten utvikler seg over tid og om den normaliseres når man er symptomfri fra depresjonen er uklart. Det er viktig å undersøke den nevrokognitive profilen hos deprimerte pasienter som er i remisjon, for å kartlegge kliniske implikasjoner.

Alvorlig depresjon er økende bland befolkningen og tilbakefallsrisikoen er meget stor. Alvorlig depresjon er svært forekommende lidelse, hvor ca 5 % av befolkning til enhver tid er rammet av alvorlig depresjon og det er estimert at opp mot 20 % av befolkningen vil bli diagnostisert med en alvorlig depresjon i løpet av livet. Depresjon er assosiert med kognitiv svikt og man har tidligere antatt at svikten vil normalisere seg i takt med bedring. Få studier på verdensbasis har inkludert en pasientgruppe som er i remisjon. Flere studier peker på at det ser ut til at den kognitive svikten vedvarer i faser av symptombedring og remisjon. Andre studier viser til at denne kognitive svikten normaliserer seg over tid. Det er derfor viktig at undersøke den kognitive profilen hos deprimerte pasienter i bedring, for å kunne kartlegge styrker og svakheter og derved tilpasse behandling og forventninger til dagliglivets krav. En langvarig svekkelse i kognitiv fungering vil blant annet kunne ha implikasjoner for tilbakeføring til arbeidsliv, opplevelse av mestring i forhold til oppgaver som krever kognitiv kapasitet, samt generell fungering i dagliglivet.

Foreliggende studie undersøker den nevrokognitive profilen hos deprimerte pasienter som har få eller ingen symptomer på depresjon. Alle deltakere vil bli undersøkt ved to tilfeller, ved inklusjon og etter 1 år. Et viktig fokus i studien vil være om kognitiv svikt ved inklusjon er assosiert med øket risiko for nye episoder av depresjon. Videre vil kartlegging av den nevrokognitive profilen i remisjon danne grunnlag for om det er behov for kognitiv trening i denne pasientgruppen.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Hammar Åsa, Ardal Guro

Effortful information processing in patients with major depression - a 10-year follow-up study.
Psychiatry Res 2012 Aug;198(3):420-3. Epub 2012 mar 23
PMID: 22445703

Strand Mari, Sætrevik Bjørn, Lund Anders, Hammar Åsa

The relationship between residual symptoms of depression and emotional information processing.
Nord J Psychiatry 2012 Aug. Epub 2012 aug 21
PMID: 22906121

Hammar Åsa, Kildal Anna B, Schmid Marit

Information processing in patients with first episode major depression.
Scand J Psychol 2012 Dec;53(6):445-9.
PMID: 23170862

Ardal Guro, Lund Anders, Hammar Åsa

Health-related quality of life in recurrent major depressive disorder-A 10-year follow-up study.
Nord J Psychiatry 2012 Dec. Epub 2012 des 17
PMID: 23245634

3 forskningspublikasjoner i 2012

Hansson, P. Murison, B. & Hammar, Å

Major depression, Cortisol and cognitive functioning .
25th Norwegian Research Conference on Mental Health, Quality Hotel, Hafjell. February 6. – 8. 2012.

Schmid, M. & Hammar, Å

Executive Functioning in patients with First episode Major Depressive Disorder - a 1 year follow up
. 25th Norwegian Research Conference on Mental Health, Quality Hotel, Hafjell. February 6. – 8. 2012.

Ardal, G. Lund, A. & Hammar, Å

Cognitive inhibition and general functioning in depression – a study of patients in remission.
25th Norwegian Research Conference on Mental Health, Quality Hotel, Hafjell. February 6. – 8. 2012.

Strategiske midler - psykisk helse, nettverksmidler 911253

Regionalt forskningsnettverk - angst

Prosjektansvarlig: **Odd Havik** (Odd.Havik@psykp.uib.no), Helse Bergen HF

Regionalt forskningsnettverk for angstlidelser er ett av de tre forskningsnettverkene for psykiske lidelser finansierte av Helse Vest RHF. Nettverkene ble etablerte i 2007 for å styrke klinisk forskning innen psykisk helse. Angstnettverket ledes av professor Odd E. Havik, Universitetet i Bergen, og professor Einar R. Heiervang, Universitetet i Oslo.

Angst er den vanligste psykiske lidelsen hos barn/ungdom og voksne. Det kan arte seg som bl.a. fobier, frykt for sosiale situasjoner, tvangssymptomer eller panikkanfall. Angstsymptomer er ofte forbundet med store begrensninger for sosialt liv, utdanning og yrkesaktivitet. Ubehandlet angstlidelser kan føre til rusproblemer, depresjon og redusert livskvalitet.

Regionalt forskningsnettverk for angstlidelser har et strateginotat, en styringsgruppe med representanter for brukere, helseforetak og andre forskningsinstitusjoner, samt et vitenskapelig råd med nasjonale og internasjonale eksperter. Nettverket stimulerer klinisk angstforskning gjennom strategiske midler til prosjekter og arbeidsstipend for klinikere. Strategiske forskningsmidler utlyses i november/desember.

Prosjekter som fikk støtte i 2012:

- "Kartlegging og behandling – angst hos barn og voksne" professor Odd E. Havik, UiB og professor Einar R. Heiervang, UiO.
- "Gruppebehandling for OCD: Kan vi bedre effekten?" professor Gerd Kvale, UiB/Helse Bergen HF.
- "Angstforebygging i barnehage", spesialpedagog Kirsten Flaten, Helse Førde HF
- "Fra skolefravær til skolenærvær", psykolog Arne Kodal, Helse Bergen HF

Nettverksaktiviteter

Det regionale samarbeidsorganet gjennomførte i 2012 en evaluering av de tre forskningsnettverkene og en ekstern ekspertgruppe avga en rapport med konklusjon: satsningen har vært vellykket og bør forlenges.

Angstnettverket arrangerte juni 2012 et møte med fagpersoner/miljøer i Helseregion Vest om forskning og behandling av angstlidelser. Målet var å stimulere til samarbeidsprosjekter med helseforetak i regionen.

De tre forskningsnettverkene arrangerte en heldags prekonferanse i forbindelse med Helse Vests forskningskonferanse oktober 2012. Ni prosjekter med støtte fra nettverkene presenterte. Videreføring av forskningsnettverkene var et eget tema på prekonferansen.

Medlemmer av nettverksstyret har vært bidragsytere og redaktører for boken «Hvordan sikre angstpasienter kunnskapsbasert behandling?» som kommer ut på Universitetsforlaget i 2013.

Det ble avholdt seks styremøter i angstnettverket.

Prosjekter knyttet til angstnettverket - status og utvikling.

- "Kartlegging og behandling – angst hos barn og voksne" (ATACA): Datainnsamlingen er avsluttet for de to behandlingsprosjektene om angstlidelser hos barn og voksne. Barneprosjektet planlegger 3 års oppfølging i 2013. To doktorgrader er ferdigstilt og to er under arbeid.

- «OCD-satsingen»: Helse Bergen HF startet høsten 2011 et kvalitetssikret behandlingstilbud kombinert med forskningsprosjekter for pasienter med tvangslidelse (OCD). Professor Gerd Kvale, UiB/Helse Bergen, leder prosjektet. Prosjektet "Gruppebehandling for OCD: Kan vi bedre effekten?" fikk strategiske forskningsmidler i 2012. To dobbelkompetansestillinger med doktorgradsstipend (3 år) finansiert av Det psykologiske fakultet og klinisk stilling (4 år) finansiert av Helse Bergen.

- «eMeistring: Psykisk helse på nett»: Prosjekt eMeistring skal utvikle terapeutassistert internetthandling som et ordinært helsetilbud for voksne med angstlidelser. Prosjektet bygger på de metoder som ble brukt i voksendelen av ATACA, og får støtte fra Helsedirektoratet, Helse Bergen HF og Helse Vest RHF.

- «FRIENDS-programmet»: FRIENDS, et behandlingsprogram for angst hos barn, ble oversatt og brukt i ATACA. RKBU Vest står nå for formidling og opplæring i bruk av programmet som skal inngå i flere prosjekter knyttet til RKBU Vest.

- «Angstforebygging i barnehage»: Kirsten Flaten, Førde BUP, 3-måneders stipend i 2010 og 2012, har oversatt et australsk forebyggingsprogram til et prosjekt om forebygging av sosial angst hos førskolebarn. Kirsten Flaten har skrevet boken «Barnehagebarn og angst» som blir utgitt i Cappelen tidlig 2013.

- «Fra skolefravær til skolenærvær»: Prosjektet vil undersøke skolefravær blant grunnskolebarn og er utviklet i et 3-måneders stipend til Arne Kodal, Helse Bergen. Prosjektet er forankret i Psykisk helsevern for barn og unge, Helse Bergen HF.

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Nordgreen T, Havik O E
Panic disorder in rural Tanzania: an explorative study.
Afr J Psychiatry (Johannesbg) 2012 Jan;15(1):42-6.
PMID: 22344762

Nordgreen T, Havik O E, Ost L G, Furmark T, Carlbring P, Andersson G
Outcome predictors in guided and unguided self-help for social anxiety disorder.
Behav Res Ther 2012 Jan;50(1):13-21. Epub 2011 nov 16
PMID: 22134140

Haug Thomas, Nordgreen Tine, Öst Lars Göran, Havik Odd E
Self-help treatment of anxiety disorders: a meta-analysis and meta-regression of effects and potential moderators.
Clin Psychol Rev 2012 Jul;32(5):425-45. Epub 2012 apr 21
PMID: 22681915

Agdal Maren Lillehaug, Raadal Magne, Öst Lars-Göran, Skaret Erik
Quality-of-life before and after cognitive behavioral therapy (CBT) in patients with intra-oral injection phobia.
Acta Odontol Scand 2012 Dec;70(6):463-70. Epub 2011 nov 30
PMID: 22126665

Fjermestad Krister W, McLeod Bryce D, Heiervang Einar R, Havik Odd E, Ost Lars-Göran, Haugland Bente S M
Factor structure and validity of the therapy process observational coding system for child psychotherapy-alliance scale.
J Clin Child Adolesc Psychol 2012;41(2):246-54.
PMID: 22417197

24 forskningspublikasjoner i 2012

Wergeland, GJ., Fjermestad, KW., Marin C, Silverman W, Öst, LG. Havik OE & Heiervang, E.
Effectiveness of CBT for anxiety disorders in child mental health clinics.
AACAP's 59th Annual Meeting, October 23-28, 2012, San Francisco, CA

Wergeland, GJ., Fjermestad, KW., Öst, LG. Havik OE & Heiervang, E
Effectiveness of CBT for anxiety disorders in Western Norway child mental health clinics
20th World Congress IACAPAP, Paris, France, 2012

Wergeland GJH, Fjermestad KW, Marin C, Silverman W, Havik OE, Heiervang E
Predictors of treatment dropout
20th World Congress IACAPAP, Paris, France, 2012

Haug, T., T. Tangen, O.J. Hovland, T. Nordgreen, L. G. Öst & O. E. Havik
Therapist Competence and Therapeutic Alliance as Moderators of Treatment Effect and Dropout in Manualized CBT for Social....
Annual conference for Behavioral and Cognitive Therapies (ABCT), National Harbor, USA

Fjermestad, KW, Wergeland, GJH, Havik OE, Heiervang ER.
Predictors of outcome in CBT for youth anxiety disorders.
20th World Congress IACAPAP, Paris, France.

Wergeland GJH, Fjermestad KW, Marin C, Torsheim T, Silverman WK, Öst LG, Havik Odd, Heiervang ER.
Effectiveness of CBT for Anxiety Disorders in Western Norway Child Mental Health Clinics.
American Academy of Child and Adolescent Psychiatry's 59th Annual Meeting, San Francisco, USA.

Wergeland GJH, Fjermestad KW, Marin C, Silverman W, Havik OE, Heiervang E.
Predictors of treatment dropout.
42st EABCT Annual Congress, Geneva, 2012.

Wergeland, GJ., Fjermestad, KW., Öst, LG. Havik OE & Heiervang, E.
Effectiveness of CBT for anxiety disorders in Western Norway child mental health clinics.
42st EABCT Annual Congress, Geneva, 2012.

Wergeland GJH, Fjermestad KW, Marin C, Silverman W, Havik OE, Heiervang E.
Predictors of treatment dropout.
First Nordic Conference on Childhood Anxiety Disorders, 01.06.12, University of Copenhagen, Denmark.

Rogde, A., Fjermestad, K., & Bjaastad, J.
The friends for life program as indicated prevention in schools.
Paper presented at the 42nd annual European Association for Behavioural and Cognitive Therapies Congress, Geneva, Switzerland.

Nordgreen, T, Havik, O E.
Implementation of guided self-help in Norway??-to let it happen or make it happen?
European Congress of Behavioral and Cognitive Therapies, Geneva.

Nordgreen, T, Haug, T, Ost, L-G, Andersson, G, Carlbring, P, Kvale, G, Tangen, T, Heiervang, E, Havik, O E.
Effectiveness of a stepped care treatment model for panic disorder and social anxiety disorder: A randomized controlled trial.
. European Congress of Behavioral and Cognitive Therapies, Geneva.

Nordgreen, T., Havik, O. E., Öst, L-G., Furmark, T., Carlbring, P., & Andersson, G.
Predictors of guided and unguided self-help for social anxiety disorder.
European Congress of Behavioral and Cognitive Therapies, Geneva.

Heiervang, E.
Keynote lecture: Taking evidence based interventions into clinical practice.
University of Copenhagen, Denmark ved nordisk angstkonferanse i København.

Havik, OE.
Chair: How to spread the good news Dissemination of CBT in different clinical contexts.
Symposium presented at the 42st European Association for Behavioural and Cognitive Therapies, Genève, Switzerland.

Haugland, B.S.M., Bjåstad, J.F., & Høie, A.
A plan for implementing an evidence-based program for anxious youth in Norway. First Nordic Conference on Childhood Anxiety.
01.06.12, University of Copenhagen, Denmark.

Haug, T., T. Nordgreen, L. G. Öst, T. Tangen, P. Carlbring, G. Andersson, E. Heiervang & O. E. Havik.
Predictors of Treatment Outcome and Drop out for Face-to-Face CBT and Guided self-help. Results from an effectiveness trial...
. 42st EABCT Annual Congress, Geneva, Switzerland.

Haug, T., T. Nordgreen, L. G. Öst & O. E. Havik.
Self-help treatment of anxiety disorders: A meta-analysis and meta-regression of effects and potential moderators.
Cape Town, South Africa.

Fjermestad KW.
Predictors of alliance in CBT for youth anxiety disorders.
International Conference on Communication in Healthcare EACCH, St Andrews.

Fjermestad, KW, Wergeland GJH, Havik OE, Heiervang ER.
Predictors of outcome in CBT for youth anxiety disorders.
42st EABCT Annual Congress, Geneva, 2012.

Bjåstad, J. F. & Høye, A. & Haugland, B. S. M.
Er det tanken som teller? Kognitiv atferdsterapi ved angst hos barn og ungdom.
Den 24. Nordiske psykiatrikonferansen: Schizofrenidagene, Stavanger, Norge.

Skaret, E., Raadal, M., Kvale, G., Fredriksen, T. V., Kranstad, V., & Öst, L-G
Evalueringsutdannelse av tannleger og psykologer i behandling av adontofobi og intraoral sprøytefobi basert...
Den Norske Tannlegeforenings Tidende, 122, 276-282.

Fjermestad KW.
The therapeutic alliance in cognitive behavioural therapy for youth Anxiety disorders.
PhD Thesis, University of Bergen.

Flaten, K. og E.R. Heiervang.
Program for forebygging av angst. Et pilotprosjekt gjennomført på 5.trinn.
Spesialpedagogikk, 10, 43-49.

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Krister W Fjermestad
"Therapeutic Alliance in Cognitive Behavioral Therapy for Youth Anxiety Disorders"
Disputert: Mars 2012
Hovedveileder: Bente SM Haugland

Kartlegging og behandling - angst hos barn og voksne

Prosjektansvarlig: **Odd E Havik og Einar Heiervang** (einar.heiervang@medisin.uio.no), Helse Bergen HF

Angstlidelser er de vanligste psykiske plagene for både barn og voksne. I denne studien undersøker vi effekten på angst av kognitiv atferdsterapi gitt som individualterapi, gruppeterapi eller terapeutstøttet selvhjelp via internett. Denne randomiserte kontrollerte studien foregår i psykiatriske poliklinikker for barn og voksne i Helseregion Vest.

Studien ledes av professorene Odd E. Havik ved Det psykologiske fakultet, Universitetet i Bergen, og Einar R. Heiervang ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo. Den er finansiert av Helse Vest RHF gjennom Regionalt forskningsnettverk for angstlidelser. Angst er normalt i mange situasjoner, men angstlidelser er så sterk grad av angst at det går ut over evnen til å fungere i skole, arbeid eller sosialt. De fleste angstlidelser starter i barne- og ungdomsalderen, men det går ofte flere tiår før man søker hjelp for plagene.

I kognitiv atferdsterapi endres negative tanker ved at man med praktiske øvelser gjør nye erfaringer. Unngåelse av det man er redd for fører til at angsten vedlikeholdes og forsterkes. Det er ved å bryte denne sirkelen og oppleve at man faktisk er i stand til å takle det man er redd for, at angsten reduseres. Behandlingen har vist seg effektiv ved spesialiserte universitetssentra, men er mindre utprøvd ved vanlige poliklinikker. Derfor startet vi denne studien. Vi ville også prøve ut ulike måter å gi behandlingen på. For voksne er det en trinnvis behandlingsmodell med informasjon og selvhjelp via internett som de første trinnene. For barn og ungdom sammenlignes individual- og gruppeterapi.

Prosjektet omfatter en randomisert kontrollert studie av voksne med sosial angstlidelse eller panikkangstlidelse, og en av barn 8-15 år med separasjonsangst, sosial angst eller generalisert angstlidelse. Begge studiene har inkludert ca 180 pasienter, og i 2012 avsluttet vi ett års etterundersøkelse av de som mottok behandling. I alt 9 poliklinikker for voksne og 7 for barn har deltatt. Resultater er nå under analyse og publisering. Den andre doktorgraden fra prosjektet ble avlagt av psykologspesialist Krister Westlye Fjermestad på data fra barnedelen av prosjektet i mars 2012. Ytterligere to PhD-kandidater er knyttet er nå i slutfasen av sine arbeider, begge finansiert av Helse Vest RHF.

For 2013 planlegges en 3-års oppfølgingsstudie for barnedelen av prosjektet. Langtidsresultater for slik behandling er svært viktig å få kunnskap om. Få studier til nå har hatt mulighet til å følge pasientene for å se på varigheten av effekten. Behandlingsmetodene er nå i ferd med å tas i bruk rutinemessig i regionen, blant annet gjennom e-Meistring som er en stor satsing på terapeutstøttet selvhjelp via internett i Helse Bergen. På barnesiden tilbyr nå RKBU ved Uni Helse opplæring i Friends-programmet også til førstelinjetjenester, med tanke på å komme tidlig til og dermed kunne forebygge utvikling av angstlidelser.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Nordgreen T, Havik O E
Panic disorder in rural Tanzania: an explorative study.
Afr J Psychiatry (Johannesbg) 2012 Jan;15(1):42-6.
PMID: 22344762

Nordgreen T, Havik O E, Ost L G, Furmark T, Carlbring P, Andersson G
Outcome predictors in guided and unguided self-help for social anxiety disorder.
Behav Res Ther 2012 Jan;50(1):13-21. Epub 2011 nov 16
PMID: 22134140

Haug Thomas, Nordgreen Tine, Öst Lars Göran, Havik Odd E
Self-help treatment of anxiety disorders: a meta-analysis and meta-regression of effects and potential moderators.
Clin Psychol Rev 2012 Jul;32(5):425-45. Epub 2012 apr 21
PMID: 22681915

Fjermestad Krister W, McLeod Bryce D, Heiervang Einar R, Havik Odd E, Ost Lars-Göran, Haugland Bente S M
Factor structure and validity of the therapy process observational coding system for child psychotherapy-alliance scale.
J Clin Child Adolesc Psychol 2012;41(2):246-54.
PMID: 22417197

23 forskningspublikasjoner i 2012

Wergeland, G.J., Fjermestad, K.W., Marin C, Silverman W, Öst, L.G. Havik OE & Heiervang, E.
Effectiveness of CBT for anxiety disorders in child mental health clinics.
AACAP's 59th Annual Meeting, October 23-28, 2012, San Francisco, CA.

Wergeland, G.J., Fjermestad, K.W., Öst, L.G. Havik OE & Heiervang, E.
Effectiveness of CBT for anxiety disorders in Western Norway child mental health clinics.
20th World Congress IACAPAP, Paris, France, 2012.

Wergeland GJH, Fjermestad KW, Marin C, Silverman W, Havik OE, Heiervang E.
Predictors of treatment dropout.
20th World Congress IACAPAP, Paris, France, 2012.

Haug, T., T. Tangen, O.J. Hovland, T. Nordgreen, L. G. Öst & O. E. Havik.
Therapist Competence and Therapeutic Alliance as Moderators of Treatment Effect and Dropout in Manualized CBT for Social....
Preliminary Results from an Effectiveness Trial. Annual conference for Behavioral and Cognitive Therapies (ABCT), National Harbor, USA.

Fjermestad, KW, Wergeland, GJH, Havik OE, Heiervang ER.
Predictors of outcome in CBT for youth anxiety disorders.
20th World Congress IACAPAP, Paris, France.

Wergeland GJH, Fjermestad KW, Marin C, Torsheim T, Silverman WK, Öst LG, Havik Odd, Heiervang ER.
Effectiveness of CBT for Anxiety Disorders in Western Norway Child Mental Health Clinics.
American Academy of Child and Adolescent Psychiatry's 59th Annual Meeting, San Francisco, USA.

Wergeland GJH, Fjermestad KW, Marin C, Silverman W, Havik OE, Heiervang E.
Predictors of treatment dropout.
42st EABCT Annual Congress, Geneva, 2012.

Wergeland, G.J., Fjermestad, K.W., Öst, L.G. Havik OE & Heiervang, E.
Effectiveness of CBT for anxiety disorders in Western Norway child mental health clinics.
42st EABCT Annual Congress, Geneva, 2012.

Wergeland GJH, Fjermestad KW, Marin C, Silverman W, Havik OE, Heiervang E.
Predictors of treatment dropout.
First Nordic Conference on Childhood Anxiety Disorders, 01.06.12, University of Copenhagen, Denmark.

Rogde, A., Fjermestad, K., & Bjaastad, J.
The friends for life program as indicated prevention in schools.
Paper presented at the 42nd annual European Association for Behavioural and Cognitive Therapies Congress, Geneva, Switzerland.

Nordgreen, T, Havik, O E.
Implementation of guided self-help in Norway??-to let it happen or make it happen?.
European Congress of Behavioral and Cognitive Therapies, Geneve.

Nordgreen, T, Haug, T, Ost, L-G, Andersson, G, Carlbring, P, Kvale, G, Tangen, T, Heiervang, E, Havik, O E.
Effectiveness of a stepped care treatment model for panic disorder and social anxiety disorder.
:? A randomized controlled trial. European Congress of Behavioral and Cognitive Therapies, Geneve.

Nordgreen, T., Havik, O. E., Öst, L-G., Furmark, T., Carlbring, P., & Andersson, G.
Predictors of guided and unguided self-help for social anxiety disorder.
European Congress of Behavioral and Cognitive Therapies, Geneve.

Heiervang, E.
Keynote lecture: "Taking evidence based interventions into clinical practice".
First Nordic Conference on Childhood Anxiety 01.06.12, University of Copenhagen, Denmark ved nordisk angstkonferanse i København 2012.

Havik, OE.
Chair: How to spread the good news Dissemination of CBT in different clinical contexts.
Symposium presented at the 42st European Association for Behavioural and Cognitive Therapies, Genève, Switzerland.

Haugland, B.S.M., Bjåstad, J.F., & Høie, A,
A plan for implementing an evidence-based program for anxious youth in Norway.
First Nordic Conference on Childhood Anxiety , 01.06.12, University of Copenhagen, Denmark.

Haug, T., T. Nordgreen, L. G. Öst, T. Tangen, P. Carlbring, G. Andersson, E. Heiervang & O. E. Havik.
Predictors of Treatment Outcome and Drop out for Face-to-Face CBT and Guided self-help. Results from an effectiveness trial on..
Preliminary results. 42st EABCT Annual Congress, Geneva, Switzerland.

Haug, T., T. Nordgreen, L. G. Öst & O. E. Havik.

Self-help treatment of anxiety disorders: A meta-analysis and meta-regression of effects and potential moderators.
30th International congress of psychology. 27.07.12 Cape Town, South Africa.

Fjermestad KW.

Predictors of alliance in CBT for youth anxiety disorders.

International Conference on Communication in Healthcare EACCH, St Andrews.

Fjermestad, KW, Wergeland GJH, Havik OE, Heiervang ER.

Predictors of outcome in CBT for youth anxiety disorders.

42st EABCT Annual Congress, Geneva.

Bjåstad, J. F. & Høye, A. & Haugland, B. S. M.

Er det tanken som teller? Kognitiv atferdsterapi ved angst hos barn og ungdom.

Plenumsforelesning. Den 24. Nordiske psykiatrikonferansen: Schizofrenidagene, Stavanger, Norge.

Fjermestad KW.

The therapeutic alliance in cognitive behavioural therapy for youth Anxiety disorders.

PhD Thesis, University of Bergen.

Flaten K, Heiervang E.

Program for forebygging av angst. Et pilotprosjekt gjennomført på 5. klassetrinn.

Spesialpedagogikk, 10, 43-49.

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Krister W. Fjermestad

Therapeutic Alliance in Cognitive Behavioral Therapy for Youth Anxiety Disorders

Disputert: Mars 2012

Hovedveileder: Bente SM Haugland

Virtual darkness as additive treatment in acute mania – a randomized controlled trial

Prosjektansvarlig: **Tone Elise Gjøtterud Henriksen** (tgjo@helse-fonna.no), Helse Fonna HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Virtuell mørketerapi som tilleggsbehandling ved mani

Behandlingsalternativene ved bipolar lidelse er fortsatt utilstrekkelige. I denne RCT studien vil vi belyse sammenhengen mellom døgnrytmeregulering og mani ved hjelp av blåblokkerende briller som skaper et virtuelt mørke i hjernen. Blåblokkering kan bli en ny behandlingsmetode ved mani og gi mere kunnskap om patofysiologien ved bipolar lidelse.

Flere studier viser at bipolare pasienter er døgnrytmeforstyrret under affektive episoder. Vi vet fortsatt lite om sammenhengene mellom døgnrytmeforstyrrelser og affektive symptomer. Nukleus suprachiasmaticus (SCN) i Hypothalamus sørger for rytmisitet og synkronisering av døgnrytmen. Lyseksposering morgen og dagtid er det kraftigste synkroniserende stimulus for SCN. Nyere forskning viser at det i all hovedsak er lys idet blå frekvensområdet som stimulerer SCN via en nyoppdaget retinal reseptor ipRGC. Blokkering av blått lys skaper et "virtuelt mørke" i SCN. Dette oppnås ved bruk av briller med oransjefargede glass. Vi gjennomfører en randomisert kontrollert studie der vi måler om blåblokkerende briller brukt fra kl. 18-08 i en uke, i tillegg til ordinær behandling, gir signifikant større nedgang av maniske symptomer hos innlagte maniske pasienter i forhold til pasient-kontrollgruppen som får placebo briller med klar linse. Uttømmemål er nedgang av maniske symptomer (Young Mania Rating Scale) og økning av søvn/ nedgang i mororisk aktivitet målt med Actiwatch Spectrum som også registrerer eksponering for blått, grønt og rødt lys. For pasienter som samtykker til å delta men som ikke greier å ha på briller vil det benyttes blåblokkerende plastfilm foran lyskilder i samme periode. Under intervensjonen vil personalet observere søvn og registrere potensielle konfundere. Pasienten vil bli bedt om å fylle ut skjema for døgnrytmepreferanse og årstidsvariasjon av stemningsleie og energi og et skjema for registrering av pasienttilfredshet om brilleintervensjonen spesielt utviklet for studien. Det vil også bli rekruttert en kontrollgruppe fra normalbefolkningen som skal bære Actiwatch Spectrum på håndleddet i 2 uker og bruke blåblokkerende briller kl. 18.-08 den andre uken. Dette er en multisenterstudie der pasientpopulasjonen er innlagte, maniske pasienter ved Valen sjukehus, Folgefonn DPS, Haugesund sjukehus og Haugaland DPS. Studien er godkjent av REK og datainnsamlingsperioden startet ved Valen sjukehus 1.2.2012. Ved Haugesund sjukehus startet inklusjonen av pasienter i 01.11.2012. I henhold til styrkeberegning vil det være behov for 21 pasienter i hver gruppe for tilstrekkelige statistisk styrke. En vil tilsvarende rekruttere 42 personer til kontrollgruppen fra normalbefolkningen. Det er foreløpig inkludert 7 pasienter og 25 personer i normalkontrollgruppen. Pasientene har samarbeidet godt om protokollen og rapporterer gjennomgående at det har vært positivt å kunne bidra til prosjektet.

Strategiske midler - psykisk helse, nettverksmidler 911313

Regionalt forskningsnettverk - psykose

Prosjektansvarlig: **Jan Olav Johannessen** (jojo@sus.no), Helse Stavanger HF

Psykoseforskning er forankret i Helse Stavanger, psykiatrisk divisjon. Med utgangspunkt i "Forskningsprogram for psykiatri og psykisk helse" (15.12.04) har det regionale samarbeidsorganet i sak 24/2006 besluttet å bevilge 1,5 mill kroner årlig av strategiske forskningsmidler til nettverket

Funksjon

Det regionale forskningsnettet for forskning innen psykose skal stimulere til kompetanseheving, kvalitetssikring og utvikling av klinisk forskning i Helse Vest omkring psykoselidelsene. Nettverket er åpent for nye medlemmer blant behandlere og forskere innen psykisk helse i regionen, og fra universitet og høyskoler

Midlene er i 2012 anvendt til følgende:

- En postdoktor, som skal koordinere forskningssatsingene og selv bidra med egen forskning og veiledning.
- Administrativt koordinator for nettverket
- Nettverksmidler til regionale møter og prosjekter. Tiltakene skal utgjøre grunnelementene i oppbygging og gjennomføring av de regionale forskningsnettverkene.
- Ledere: Inge Joa, administrativt koordinator, Helse Stavanger HF, og Professor dr. med. Tor Ketil Larsen, faglig ansvarlig Helse Stavanger HF.
- Styringsgruppe: representanter fra HFer i Helse Vest ble oppnevnt 2008 samt brukerrepresentant

Nettverksgruppen består pr 31.12.12 av forskere, klinikere og brukerrepresentant fra de 4 HF Universitetet i Bergen, Universitetet i Stavanger og brukerrepresentant fra Mental Helse.

Gjennomførte aktiviteter 2012

Januar 2012: Søkt om prosjektmidler fra Helse Vests forskningsmidler strategiske midler, forskningsprogram til 4 delstudier. Ble tildelt midler til tre rangerte søknader, med kr. 1 400 000,-. Egen rapport for hver av disse er sendt inn. Kjernestudien har vært TIPS 2 studien som har inkludert Første Episode Psykose (FEP) pasienter fra 2002 til dd. Pr 31.12.2012 er over 350 FEP pasienter inkludert i studien, og sammen med pasientmaterialet som inngikk i TIPS 1 studien (1997-2000) (N=161) er dette en av de største forskningsdatabaser for førsteepisode psykosepasienter i verden. TIPS 2 samarbeider med Tematisk Område Psykoser (TOP) ved Universitetet i Oslo/Ullevål Sykehus.

Knyttet til TIPS 2 studien har Helse Stavanger HF finansiert 50 % PhD (2011-2014) for Cand. pharm Rafal Yeisen Apotekene Vest, for gjennomføring av studien; «Adherence to psychopharmacological treatment in first-episode psychosis.»

TIPS Stavanger har våren 2012 inngått som deltakende senter i Studien Bergen Psykoseprosjekt 2 (BP2). BP2 ledes av Dr. Erik Johnsen og inngår som Helse Vest sin del av NASAT satsingen «How do genetic, clinical and treatment factors affect outcome in severe mental disorders?»

JobbResept: (2012-2014). Hovedansvarlig er Post doc: Johannes Langeveld. Studien undersøker om en arbeidsrehabiliteringsmetode kalt Individual Placement and Support (IPS) kan føre til en økt grad av sysselsetting hos første gangs psykose pasienter.

Det er gjennomført nettverksmøter i Stavanger, Fonna og Bergen, samt at representanter fra nettverket har samarbeidet med KORFOR for felles prosjekter. Medlemmer i nettverket har bidratt ved ISPS- Norge konferanse, Hamar februar 2012. Flere av nettverksmedlemmene var sentrale i gjennomføring av Bergen Tidlig Psykose Symposium 11-12 juni 2012. Nordisk psykiater kongress i Tromsø, juni 2012. Dette året fokus på psykoser/tidlig intervensjon. Olav Johannessen og visiting professor Patrick McGorry og Thomas McGlashan bidro med foredrag. Nettverket er medansvarlig for gjennomføring av den årlige TIPS, Arbeidskonferanse om Tidlig intervensjon ved psykose. 06.09-07.09.12. i Trondheim med vel 200 deltakere. De tre forskningsnettverkene arrangerte prekonferanse i

forbindelse med Helse Vests Forskningskonferanse Sola Strand hotell 18.---19. Oktober 2012.
 Nettverket deltakende som arrangør og foredragsholdere på flere publikums og fagseminar
 Schizofrenidagene i Stavanger November 2012

Våren 2012 var nettverket del av den gjennomførte evaluering av den strategiske psykiatrforskning i Helse Vest. Fra denne anføres det bl.a. «Samlet er vurderingen at netværket for psykose på fornem vis har gjennomført de konkrete målsætninger som forudsat. Det er klart indtrykket at netværket for psykose udgør et solidt udgangspunkt for fortsat patientsnær forskning på højt internationalt niveau og at dette i vid udstrækning er opnået ved en klar linje og stringens i de hidtil gennemførte projekter. Der er løbende sket en flot udbygning og ny-etablering af både regionale, nationale og internationale samarbejdsrelationer. Der er i høj grad blevet implementeret patientnær og evidensbaseret forskning.»

15 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Sinkeviciute Igne, Kroken Rune A, Johnsen Erik
 Priapism in antipsychotic drug use: a rare but important side effect.
 Case Rep Psychiatry 2012;2012():496364. Epub 2012 jun 5
 PMID: 22934218

Kroken Rune Andreas, Johnsen Erik
 Is rational antipsychotic polytherapy feasible? A selective review.
 Curr Psychiatry Rep 2012 Jun;14(3):244-51.
 PMID: 22415638

Alvseike Hilde, Brønnick Kolbjørn
 Feasibility of the iPad as a hub for smart house technology in the elderly; effects of cognition, self-efficacy, and technology experience.
 J Multidiscip Healthc 2012;5():299-306. Epub 2012 nov 28
 PMID: 23226024

Haahr Ulrik, Simonsen Erik, Røssberg Jan Ivar, Johannessen Jan Olav, Larsen T K, Melle Ingrid, Opjordsmoen Stein, Rund Bjørn Rishovd, Vaglum Per, Friis Svein, McGlashan Thomas
 Patient satisfaction with treatment in first-episode psychosis.
 Nord J Psychiatry 2012 Oct;66(5):329-35. Epub 2012 jan 18
 PMID: 22250962

Mihalopoulos Cathrine, McCrone Paul, Knapp Martin, Johannessen Jan Olav, Malla Ashok, McGorry Patrick
 The costs of early intervention in psychosis: restoring the balance.
 Aust N Z J Psychiatry 2012 Sep;46(9):808-11.
 PMID: 22956566

Evensen Julie, Røssberg Jan Ivar, Barder Helene, Haahr Ulrik, Hegelstad Wenche Ten Velden, Joa Inge, Johannessen Jan Olav, Larsen T K, Melle Ingrid, Opjordsmoen Stein, Rund Bjørn Rishovd, Simonsen Erik, Sundet Kjetil, Vaglum Per, Friis Svein, McGlashan Thomas
 Apathy in first episode psychosis patients: a ten year longitudinal follow-up study.
 Schizophr Res 2012 Apr;136(1-3):19-24. Epub 2012 jan 27
 PMID: 22285655

Hansen Britt S, Rørtveit Kristine, Leiknes Ingrid, Morken Ingvild, Testad Ingelin, Joa Inge, Severinsson Elisabeth
 Patient experiences of uncertainty - a synthesis to guide nursing practice and research.
 J Nurs Manag 2012 Mar;20(2):266-77. Epub 2012 jan 23
 PMID: 22380420

Hegelstad Wenche Ten Velden, Larsen Tor K, Auestad Bjørn, Evensen Julie, Haahr Ulrik, Joa Inge, Johannesen Jan O, Langeveld Johannes, Melle Ingrid, Opjordsmoen Stein, Rossberg Jan Ivar, Rund Bjørn Rishovd, Simonsen Erik, Sundet Kjetil, Vaglum Per, Friis Svein, McGlashan Thomas
 Long-term follow-up of the TIPS early detection in psychosis study: effects on 10-year outcome.
 Am J Psychiatry 2012 Apr;169(4):374-80.
 PMID: 22407080

Langeveld Johannes, Joa Inge, Friis Svein, Ten Velden Hegelstad Wenche, Melle Ingrid, Johannessen Jan O, Opjordsmoen Stein, Simonsen Erik, Vaglum Per, Auestad Bjørn, McGlashan Thomas, Larsen Tor K
 A comparison of adolescent- and adult-onset first-episode, non-affective psychosis: 2-year follow-up.
 Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2012 Oct;262(7):599-605. Epub 2012 mar 23
 PMID: 22441715

Stain Helen J, Hodne Sigrun, Joa Inge, Hegelstad Wenche Ten Velden, Douglas Katie M, Langveld Johannes, Gisselgard Jens P, Johannesen Jan Olav, Larsen Tor K
 The relationship of verbal learning and verbal fluency with written story production: implications for social functioning in first episode psychosis.
 Schizophr Res 2012 Jul;138(2-3):212-7. Epub 2012 apr 30
 PMID: 22551682

Evensen Julie, Røssberg Jan Ivar, Barder Helene, Haahr Ulrik, Hegelstad Wenche Ten Velden, Joa Inge, Johannessen Jan Olav, Larsen T K, Melle Ingrid, Opjordsmoen Stein, Rund Bjørn Rishovd, Simonsen Erik, Vaglum Per, McGlashan Thomas, Friis Svein

Flat affect and social functioning: a 10 year follow-up study of first episode psychosis patients.

Schizophr Res 2012 Aug;139(1-3):99-104. Epub 2012 mai 23

PMID: 22627124

Friis Svein, Barder Helene, Evensen Julie Horgen, Haahr Ulrik, Hegelstad Wenche Ten Velden, Joa Inge, Johannessen Jan Olav, Langeveld Johannes, Larsen Tor K, Melle Ingrid, Opjordsmoen Stein, Rund Bjørn Rishovd, Røssberg Jan Ivar, Simonsen Erik, Sundet Kjetil, Vaglum Per, McGlashan Thomas

The TIPS study and bias: replies to Dr Amos.

Aust N Z J Psychiatry 2012 Sep;46(9):905-7.

PMID: 22956571

Dieset Ingrid, Djurovic Srdjan, Tesli Martin, Hope Sigrun, Mattingsdal Morten, Michelsen Annika, Joa Inge, Larsen Tor Ketil, Agartz Ingrid, Melle Ingrid, Røssberg Jan Ivar, Aukrust Pål, Andreassen Ole A, Ueland Thor

Up-Regulation of NOTCH4 Gene Expression in Bipolar Disorder.

Am J Psychiatry 2012 Dec;169(12):1292-300.

PMID: 23212060

Ten Velden Hegelstad Wenche, Haahr Ulrik, Larsen Tor K, Auestad Bjørn, Barder Helene, Evensen Julie, Joa Inge, Johannessen Jan O, Langeveld Johannes, Melle Ingrid, Opjordsmoen Stein, Rossberg Jan Ivar, Rund Bjørn Rishovd, Simonsen Erik, Vaglum Per, McGlashan Thomas, Friis Svein

Early detection, early symptom progression and symptomatic remission after ten years in a first episode of psychosis study.

Schizophr Res 2013 Feb;143(2-3):337-43. Epub 2012 des 7

PMID: 23219862

Langeveld Johannes, Andreassen Ole A, Auestad Bjørn, Faerden Ann, Hauge Lars Johan, Joa Inge, Johannessen Jan Olav, Melle Ingrid, Rund Bjørn Rishovd, Røssberg Jan Ivar, Simonsen Erik, Vaglum Per, Larsen Tor Ketil

Is there an optimal factor structure of the Positive and Negative Syndrome Scale in patients with first-episode psychosis?

Scand J Psychol 2012 Dec. Epub 2012 des 18

PMID: 23252448

16 forskningspublikasjoner i 2012

Inge Joa, Tor Ketil Larsen, Lill Kjersti Skryten, Jens Gisselgård, Ketil Ødegaard, Erik Johnsen, Kornelie Rosseboe, Thomas McGlashan, Jan Olav Johannessen

Primary prevention of Psychosis (POP): a Norwegian UHR initiative

Early Intervention in Psychiatry 2012; 6 (Suppl. 1)

Melissa Weibell, Inge Joa, Wenche ten Velden Hegelstad, Hans Langerveld, T K Larsen, Jan Olav Johannessen

First episode psychosis in a Norwegian catchment area. A comparison in incidence and baseline characteristics between substance

Early Intervention in Psychiatry 2012; 6 (Suppl. 1)

Kjetil Hustoft, Tor Ketil Larsen, Bjørn Auestad, Inge Joa, Jan Olav Johannessen, Torleif Ruud

Predictors of involuntary hospitalizations to acute psychiatry

Early Intervention in Psychiatry 2012; 6 (Suppl. 1)

Robert Leon Joergensen, Jan Olav Johannessen, Kristin Hatloey, Inge Joa

Breakthrough improvement model: Moving the hospital early detection services to a municipality youth health- and leisure center.

Early Intervention in Psychiatry 2012; 6 (Suppl. 1)

Ulrik Haahr, Tor Ketil Larsen, Erik Simonsen, Inge Joa, Ingrid Melle, Jan Ivar Rossberg, Jan Olav Johannessen, Anne Marie Trauelsen, Per Vaglum, Stein Opjordsmoen, Svein Friis, Thomas McGlashan

The relation between trauma and clinical factors in first-episode psychosis: Results from the TIPS study

Early Intervention in Psychiatry 2012; 6 (Suppl. 1)

Petros Drosos, Tor Ketil Larsen, Inge Joa

Use of clozapine in first-episode psychoses; Experiences from TIPS-II Project

Early Intervention in Psychiatry 2012; 6 (Suppl. 1)

Aase Undersrud Bergesen, Trond Grønnestad, Inge Joa, Jan Olav Johannessen, Sveinung Dybvig, Jon Anders Rennan

Improving the strategies of early detection of psychosis. A focus group study

Early Intervention in Psychiatry 2012; 6 (Suppl. 1)

Kristin Hatloey, Inge Joa, Tor Ketil Larsen, Elena Cosmovici Idsøe, Jan Olav Johannessen, Johannes Langeveld

Students' awareness for psychotic symptoms in secondary school; The effects of an early detection program and information campaign

Early Intervention in Psychiatry 2012; 6 (Suppl. 1)

Johannes Langeveld, Inge Joa, Jan Olav Johannessen, Svein Friis, Wenche ten Velden Hegelstad, Ingrid Melle, Stein Opjordsmoen, Tor Ketil Larsen, Per Vaglum, Bjørn Auestad, Stål Bjørkly, Tom McGlashan

Characteristic of first-episode psychosis patients reporting violent/threatening behavior

Early Intervention in Psychiatry 2012; 6 (Suppl. 1)

Gisselgård, Tor Ketil Larsen, Kolbjørn Brønnick, Johannes Langeveld, Wenche T. Velden Hegelstad, Inge Joa, Jan Olav Johannessen

Cognitive correlates of auditory hallucinations in first episode psychosis

Early Intervention in Psychiatry 2012; 6 (Suppl. 1)

Ingrid Melle, Jan Olav Johannessen, Inge Joa, Ulrik Haahr, Jan Ivar Røssberg, Julie Evensen, Wenche ten Velden Hegelstad, Erik Simonsen, Tor K Larsen, Per Vaglum, Thomas H McGlashan, Svein Friis

Suicide and accidental death in first-episode schizophrenia spectrum psychosis

Early Intervention in Psychiatry 2012; 6 (Suppl. 1)

Erik Simonsen, Ulrik Haahr, Julie Evensen, Wenche ten Velden Hegelstad, Inge Joa, Jan Olav Johannessen, Hans Langeveld, Tor Ketil Larsen, Ingrid Melle, Stein Opjordsmoen, Jan Ivar Røssberg, Bjørn Rishovd Rund

Recovery at 10 years in first-episode psychosis

Early Intervention in Psychiatry 2012; 6 (Suppl. 1)

Wenche ten Velden Hegelstad, Tor K. Larsen, Julie Evensen, Svein Friis, Ulrik Haahr, Inge Joa, Jan O. Johannessen, Johannes Langeveld, Ingrid Melle, Stein Opjordsmoen, Jan Ivar Røssberg, Thomas McGlashan

Long-term follow-up of the TIPS early detection in psychosis study: effects on 10-year outcome

Early Intervention in Psychiatry 2012; 6 (Suppl. 1)

Ingrid Melle, Inge Joa, TK Larsen, Ulrik Haahr, Svein Friis, Jan Olav Johannessen, Stein Opjordsmoen, Erik Simonsen, Per Vaglum, Tom McGlashan

Shortening the duration of untreated psychosis: experiences from the TIPS study

Early Intervention in Psychiatry 2012; 6 (Suppl. 1)

Helen J. Stain, Inge Joa, Tor K. Larsen, Jan Olav Johannessen, Wenche ten Velden Hegelstad, Johannes Langeveld
THE IMPACT OF TRAUMA IN CHILDHOOD AND ADULTHOOD ON CLINICAL AND SOCIAL FUNCTIONING IN FIRST
EPISODE PSYCHOSIS

Schizophrenia Research, Volume 136, Supplement 1, April 2012, Page S365

Wenche ten Velden Hegelstad, Tor K. Larsen, Jan O. Johannessen, Ingrid Melle, Erik Simonsen, Svein Friis, Thomas McGlashan,

Response to Amos Letter

American Journal of Psychiatry, Sep 2012; 169 (9); 992-993. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12050578r

Strategiske midler - psykisk helse 911508

Primary prevention of psychosis through interventions in the symptomatic prodromal phase

Prosjektansvarlig: **Jan Olav Johannessen** (jojo@sus.no), Helse Stavanger HF

Kan alvorlige psykiske lidelser forebygges

Schizofreni og nærslektede psykotiske lidelser er blant de mest alvorlige psykiske lidelsene. Studien har som hensikt å undersøke om et nytt program laget for å forebygge utviklingen av alvorlige psykiske lidelser faktisk reduserer forekomst av psykoselidelser.

Denne studien (Prevention Of Psychosis (POP)) bygger på erfaringene som er gjort i TIPS studien. Undersøkelsen er en prospektiv, longitudinell multisenterundersøkelse hvor et forebyggingsprogram vil innføres i opptaksområdene til Helse Stavanger, og Helse Fonna – intervensjonsområdene med til sammen 520 000 innbyggere. I studien vil en gjennom tidlig oppdagelse, identifisere og tilby behandling til personer som en antar vil ha en høy risiko for å utvikle en psykoselidelse. Målet er å forhindre eller forsinke overgang til psykose.

Videre vil antall pasienter som kommer til behandling for første gang for en psykotisk lidelse i disse to områdene (årlig insidens) bli sammenlignet med forekomsten i de samme områdene før innføringen av programmet og med forekomsten i to tilsvarende opptaksområder dvs. Helse Bergen og Sykehuset Østfold- vanlig behandlingsområder med til sammen 720 000 innbyggere.

Arbeidet med den første prosjektbeskrivelsen startet i 2008 der vi den gang søkte om mulige strategiske midler Helse Vest til en forebyggingsstudie. Studien har fått tildeling fra "Strategiske forskningsmidler psykisk helse, Helse Vest" siden 2009. Det er siden søkt om sentrale forskningsmidler helse Vest, for 2012 er studien også tildelt midler for en behandler stilling fra de nasjonale Extramidlene.

Fremdrift 2012.

Studien har fått REK godkjenning for en tilleggprotokoll der aktuelle pasienter for inklusjon i intervensjonsområdene får tilbud om å få Omega3- kosttilskudd samt å gjennomføre f-MRI undersøkelse. I februar 2012 ble det startet målrettede informasjonskampanjer i Helse Fonna HF og Helse Stavanger HF rettet mot aktuelle pasienter med symptomer som kan tyde på høy-risikotilstand for alvorlig psykisk lidelse. Fra 1.3.2013 ble de første pasienter i intervensjonsområdene identifisert og tilbudt inklusjon i studien.

Pr 01.12.2012 er meldt 377 pasienter til insidensdelen av studien siden 2011, derav er det identifisert 218 pasienter med første episode psykose, 79 pasienter har så langt samtykket til full inklusjon.

I intervensjonsdelen av studien, er det utredet 27 pasienter frem til 01.12.12 med mulig høy-risikotilstand. 15 pasienter er vurdert å oppfylle kriterier for inklusjon og av disse har 12 samtykket til inklusjon og deltakelse i studien..

Familie og kognitiv terapi behandlere i studien deltar i regelmessige veiledningsgrupper. Utreidere i studien har fått opplæring i studieinstrumenter, samt at det er utarbeidet opplegg for reliabilitetsmålinger.

Styringsgruppen har månedlige telefonmøter, lokale koordinatorene har telefonmøter hver 14 dag. Samt at det gjennomføres årlig prosjektmøte for alle involverte i studien, sist på Stord DPS den 17.12.2012.

Protokoll for studien er presentert på internasjonal tidlig intervensjons konferanse i San Fransisco høsten 2012.

1 forskningspublikasjon i 2012

Inge Joa, Tor Ketil Larsen, Lill Kjersti Skryten, Jens Gisselgård, Ketil Ødegaard, Erik Johnsen, Kornelie Rosseboe, Thomas McGlashan, Jan Olav Johannessen
Primary prevention of Psychosis (POP): a Norwegian UHR initiative
Early Intervention in Psychiatry 2012; 6 (Suppl. 1)

Strategiske midler - psykisk helse 911679

Bergen psykoseprosjekt 2

Prosjektansvarlig: **Erik Johnsen** (erij@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

I Bergen psykoseprosjekt 2 sammenlignes antipsykotiske legemidler uavhengig av legemiddelindustri i en multisenterstudie.

Bergen psykoseprosjekt 2 ledes fra Helse Bergen, men har i løpet av 2012 blitt en multisenterstudie der man sammenligner effekter og bivirkninger av moderne antipsykotiske legemidler ved schizofreni og lignende psykoselidelser, og uavhengig av legemiddelindustri. Studien representerer en pragmatisk, randomisert legemiddelsammenligning. Prosjektpasienter følges i 1 år med gjentatte kontroller i et translasjonelt design som innebærer samtidig omfattende klinisk og nevropsykologisk testing og blant annet strukturell og funksjonell hjerneavbildning, hormon-, fettstoff- og betennelsesmarkøranalyser i blod, samt arvestoffanalyser. Hensikten er å undersøke og sammenligne hvordan antipsykotiske medikamenter forårsaker endringer av psykosesyntomer, hukommelse og oppmerksomhet, og eventuelle bivirkninger, og å undersøke hvordan slike effekter og bivirkninger kan knyttes til endringer i hjernens mikrostruktur, funksjon og nivå av signalstoffer, betennelsesmarkører, hormoner, og fettstoffer i blod, samt hvilke gener som kommer til uttrykk. Pasientinkluderingen har foregått gjennom hele 2012 i Helse Bergen. I tillegg har våre samarbeidspartnere i schizofreniforskergruppen ved Det medisinske universitet i Innsbruck, Østerrike, en av Europas ledende forskergrupper på feltet, startet pasientinkludering i løpet av høsten 2012, og gjennom høsten 2012 er det også forberedt og klargjort for oppstart ved Stavanger universitetssykehus som nå begynner pasientinkluderingen. Det forberedes oppstart i Trondheim i løpet av våren 2013. Denne typen kliniske sammenligningsstudier av antipsykotika er viktig på grunn av mer representative pasientutvalg og betydelig lengre oppfølgingstid enn i klassiske randomiserte, kontrollerte legemiddelstudier, og det at studien er uavhengig av kommersielle aktører. Videre er koblingen fra kliniske fenomener til basale biologiske mekanismer viktig fordi medikamentenes virkningsmekanismer i vesentlig grad er ukjente. Ut fra dagens kunnskap er det ikke mulig for den enkelte pasient å predikere hvilket antipsykotikum som vil være best med hensyn til effekter og bivirkninger. Prosjektets overordnede mål er å frembringe kunnskap som kan bidra til mer individuelt tilpasset antipsykotikabehandling.

Prosjektet skal inkludere pasienter frem til 2015, og de langsgående analysene kan ikke gjøres før dette. Likevel har prosjektet allerede bidratt i flere publikasjoner knyttet til blant annet hørselshallusinasjoner og medikamentbivirkninger.

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Kroken Rune Andreas, Johnsen Erik
Is rational antipsychotic polytherapy feasible? A selective review.
Curr Psychiatry Rep 2012 Jun;14(3):244-51.
PMID: 22415638

Nygård Merethe, Eichele Tom, Løberg Else-Marie, Jørgensen Hugo A, Johnsen Erik, Kroken Rune A, Berle Jan Øystein, Hugdahl Kenneth
Patients with Schizophrenia Fail to Up-Regulate Task-Positive and Down-Regulate Task-Negative Brain Networks: An fMRI Study Using an ICA Analysis Approach.
Front Hum Neurosci 2012;6():149. Epub 2012 mai 31
PMID: 22666197

Hugdahl Kenneth, Løberg Else-Marie, Falkenberg Liv E, Johnsen Erik, Kompus Kristiina, Kroken Rune A, Nygård Merethe, Westerhausen René, Alptekin Koksai, Özgören Murat
Auditory verbal hallucinations in schizophrenia as aberrant lateralized speech perception: evidence from dichotic listening.
Schizophr Res 2012 Sep;140(1-3):59-64. Epub 2012 jul 15
PMID: 22796149

Sinkeviciute Igne, Kroken Rune A, Johnsen Erik
Priapism in antipsychotic drug use: a rare but important side effect.
Case Rep Psychiatry 2012;2012():496364. Epub 2012 jun 5
PMID: 22934218

Løberg Else-Marie, Nygård Merethe, Berle Jan Øystein, Johnsen Erik, Kroken Rune A, Jørgensen Hugo A, Hugdahl Kenneth
An fMRI Study of Neuronal Activation in Schizophrenia Patients with and without Previous Cannabis Use.
Front Psychiatry 2012;3():94. Epub 2012 okt 30
PMID: 23115554

1 forskningspublikasjon i 2012

Johnsen Erik, Kroken Rune Andreas

Drug treatment developments in schizophrenia and bipolar mania: latest evidence and clinical usefulness.

Ther Adv Chronic Dis 2012;3(6):287-300

Treatment resistant depression in bipolar disorder – a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy

Prosjektansvarlig: **Ute Kessler** (ute.kessler@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

ECT vs medikamenter ved terapieresistent bipolar depresjon

Bipolar lidelse er karakterisert ved gjentatte stemningssvingninger gjennom livet. Medikamentell behandling har god effekt ved manier, men er mindre effektivt ved depressive episoder. Vi gjennomfører en randomisert kontrollert multisenter studie der vi sammenligner elektrokonvulsiv og farmakologisk behandling ved terapieresistent bipolar depresjon.

Bipolar lidelse er en affektiv lidelse, karakterisert ved gjentatte stemningssvingninger gjennom livet. Tilstanden er forbundet med økt risiko for suicid spesielt i depressive faser, betydelig funksjonstap og er en viktig årsak til uførhet. Behandlingsalternativene og effekten av disse spesielt ved de depressive fasene er fortsatt utilstrekkelige for mange pasienter. Vi gjennomfører derfor en randomisert kontrollert studie der vi sammenligner elektrokonvulsiv terapi (ECT) og farmakologisk behandling ved terapieresistent bipolar depresjon.

ECT er en effektiv behandlingsmetode ved unipolare alvorlige depresjoner, og antas på bakgrunn av klinisk erfaring å være den mest effektive behandlingen ved bipolar depresjon som responderer dårlig på medikamenter. Det foreligger imidlertid ikke randomiserte kontrollerte sammenligninger av ECT og medikamentell behandling ved bipolar depresjon. Sikkerheten ved ECT er godt dokumentert. Kognitive bivirkninger er vanlig like etter ECT behandling, og selv om det foreligger studier som viser at ECT ikke gir langvarige kognitive bivirkninger, er dette fremdeles ikke godt nok undersøkt.

Det er gjennom flere studier vist at det er holdepunkter for at inflammasjon kan knyttes til depresjon gjennom cytokinsystemet. Få studier har til nå undersøkt disse forholdene ved bipolar depresjon. I studien ble det inkludert 73 pasienter med alvorlig terapieresistent (definert som at to medikamentelle behandlingsalternativer er prøvd) bipolar depresjon. Pasientene ble randomisert til ECT eller til medikamentell behandling. Den medikamentelle behandlingen ble bestemt fritt av behandlende lege innenfor rammene av en internasjonal anerkjent medikamentalogitme.

Studien omfatter 3 delprosjekter:

1. Sammenligning av effekt på depresjonsdybde og funksjonsnivå av de to behandlingsformene.
2. Sammenligning av bivirkninger i de to behandlingsformene med vekt på kognitive forandringer like etter behandling og etter seks måneder. Vi bruker nevropsykologiske tester som er designet for repeterte målinger og som er egnet for en symptombelastet pasientgruppe.
3. Ulike studier har vist en aktivering av Cytokinsystemet både hos pasienter med vanlig tilbakevendende depresjon og ved bipolar depresjon. I denne studien av deprimerte bipolare pasienter undersøkes inflammasjonsprosesser ved inklusjon og etter gjennomført behandling. Studien er en nasjonal multisenterstudie som utgår fra BRAIN (Bipolar Research And Innovation Network) og Regionalt forskningsnettverk for stemningslidelser (MoodNet). Alle pasientene er også inkludert i den pågående deskriptive BRAIN-studien.

Status og framdrift

Pasientinklusionen startet våren 2008 og ble avsluttet våren 2011. Siste året har hovedvekten av arbeidet lagt på å gjennomføre kontrollundersøkelser ½, 1 og 2 år etter inklusjonen, publisere data fra baselinematerialet og BRAIN-studien, og å analysere data fra intervensjonsfasen. To kandidater har startet med organisert forskerutdanning (PhD) ved UiB i tilknytning til prosjektet; Helle Schøyen og Ute Kessler. Schøyen har avlagt doktorgraden i 2012, og begge har presentert studien i ulike fora. Studien er finansiert av bevilgning fra Helse Vest, midler fra de deltakende sykehusavdelinger og fra Universitetet i Bergen, Universitetet i Oslo og NTNU.

2 forskningspublikasjoner i 2012

Schøyen, H; Kessler, U; Auestad, B; Bergsholm, P; Malt, U; Andreassen, O; Ødegaard, K; Vaaler, A; Morken, G
Treatment resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy.
Bipolar Disorders 2012 ;Volum 14. s. 45-45

Kessler, U; Schøyen, H; Andreassen, O; Bergsholm, P; Eide, G; Hammar, Å; Malt, U; Ødegaard, K; Morken, G; Sundet, K; Vaaler, A

The neurocognitive profile in depressed therapy resistant bipolar disorder inpatients
Bipolar Disorders 2012 ;Volum 14. s. 91-91

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Helle Schøyen

Socio-economic status, education and occupational outcome in bipolar disorder

Disputert: April 2012

Hovedveileder: Gunnar Morken

Gruppebehandling for OCD: Kan vi bedre effekten?

Prosjektansvarlig: **Gerd Kvale** (gerd.kvale@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Gruppebehandling for tvangslidelse er et klinisk interessant og potensielt sett kostnadseffektivt alternativ til individuell behandling. Typisk har resultatene imidlertid vært svakere enn de en ser ved individuell behandling. I denne pilotstudien viser vi at det er mulig å oppnå svært gode resultater ved et intensivt gruppeformat.

Få psykiske lidelser medfører så stort funksjonstap og har så alvorlige konsekvenser for livskvalitet og sosial fungering som tvangslidelse (OCD). Lidelsen karakteriseres av påtrengende angst-, uro- eller ubehagsvekkende tanker som pasienten forsøker å kontrollere ved å utføre atferds- eller kognitive ritualer som demper ubehaget. Lidelsen viser liten spontanbedring. Antidepressiva kan gi en viss symptomreduksjon, men gir i meget begrenset utstrekning varig klinisk bedring. Anbefalt behandling er «eksponering med responsprevensjon» (ERP) som innebærer at pasienten planmessig og systematisk får hjelp til å utsette seg (eksponeres) for det som er mest fryktet, uten å ritualisere. Gjennom ERP oppnår 60- 70 % av pasientene betydelig og varig endring og om lag 25% kan vente å bli helt friske etter 15-16 behandlingssesjoner. ERP gitt i gruppeformat har vist klinisk relevante, men betydelig mindre effekter. Mindre fokus på individuelt tilrettelagte og terapeutassisterte eksponeringsoppgaver og mindre total tid brukt på eksponering i kombinasjon med mindre stringent etterlevelse av reglene for responsprevensjon, kan tenkes å bidra til dette. Samtidig er gruppeformatet en mulighet for pasientene til å dele informasjon og til å gi og motta sosial støtte fra andre som går gjennom samme behandlingsprosess. Gruppebehandling er også interessant i et kostnadseffektivitetsperspektiv og vil kunne gi en bedre terapeututnyttelse, noe som der er klart behov for, også i et internasjonalt perspektiv. I denne pilotstudien undersøkte vi effekten av ERP gitt i et intensivt gruppeformat med samme mengde skreddersydde terapeutassistert eksponering og like streng etterlevelse av reglene for responsprevensjon som i individuell behandling. Studien er en forberedelse til en kontrollert, translatorisk behandlingsstudie som igangsettes våren 2013. 35 konsekutive OCD-pasienter (10 menn) mellom 19 og 59 år ble gitt tilbud om intensiv gruppebehandling. Ingen takket nei. For majoriteten hadde lidelsen debutert før de var fylt 20. Komorbide lidelser var generalisert angstlidelse, sosial fobi, panikklidelse, hypokondrisk lidelse og depresjon. Behandlingen ble tilbudt innen rammen av ordinært poliklinisk tilbud, og ble gitt i et intensivt gruppeformat (ca 30 timers behandling fordelt på fire påfølgende dager). Gruppelederne var svært erfarne OCD-behandlere. Symptomnivå ble vurdert før, umiddelbart etter og 3 mnd etter behandling ved hjelp av Y-BOCS (klinisk grenseverdi 16) og Becks Depresjons Inventorum (BDI). Oppfølgingsintervjuene ble administrert av uavhengig bedømmer med lang OCD- og Y-BOCS erfaring. Samtlige pasienter var svært fornøyde med behandlingen og behandlingsprosessen. Gjennomsnittlig Y-BOCS skåre før behandling var 26.24 (18-30) og 8.6 (1-17) etter behandling. Gjennomsnittlig BDI-skåre før behandling var 18.2 (3-36) og 1 uke etter behandling 9.8 (0-24). Det foreligger Y-BOCS-resultat 3 og 6 måneder etter oppfølging på 2 av gruppene, og resultatene viser at gjennomsnittlig Y-BOCS skåre etter 6 måneder er 8.2 (0-19). Endringene er høyt signifikante og klinisk relevante, og fremstår som større enn de en typisk ser i individuelt format. Pilotstudien er utgangspunkt for en randomisert, kontrollert og dobbelblind studie som igangsettes våren 2013 der en sammenlikner ulike ERP-format i kombinasjon med en unik partiell NMDA agonist (D-Cycloserine) som vi fra dyremodeller vet virker direkte inn på NMDA-reseptorer og på denne måten faciliterer ekstinksjon.

3 forskningspublikasjoner i 2012

Havnen, A., Hovland, A., Haug, E.T., Hansen, B., and Kvale, G.

Executive cognitive factors and sleep disturbance in patients with OCD: Predictors and treatment results

The 3rd EABCT meeting of the Special Interest Group (SIG) on Obsessive-Compulsive Disorder, May 2013 Assisi

Haug, E.T., Havnen, A., Hansen, B., Bless, J., Hugdahl, K. and Kvale, G.

Attention training with dichotic listening in OCD patients

The 3rd EABCT meeting of the Special Interest Group (SIG) on Obsessive-Compulsive Disorder, May 2013 Assisi

Hansen, B and Kvale, G

Brief and intensive group treatment for OCD: Preliminary results

The 3rd EABCT meeting of the Special Interest Group (SIG) on Obsessive-Compulsive Disorder, May 2013 Assisi

TIPS III – rus og psykoser

Prosjektansvarlig: **Tor Kjetil Larsen** (tkmaclarsen@mac.com), Helse Stavanger HF

I TIPS (tidlig intervensjon ved psykose) III studien ved Stavanger Universitetssykehus startet en i august 2007 med inklusjon av pasienter med rusutløst psykose. Et fokus er å se på diagnostisk stabilitet med tanke på utvikling av primær psykoselidelse. Vi vil videre se om det finnes biologiske, symptomatologiske, demografiske eller nevrokognitive karkarakteristika som kjennetegner en slik utvikling, for på den måten å kaste lys over underliggende sårbarheter.

En rekke studier har vist en klar sammenheng mellom rusmisbruk og utvikling av psykoselidelser. Cannabismisbruk er særlig undersøkt og står i flere studier som signifikant risikofaktor for utvikling av schizofrenispekter lidelser. Lite er kjent angående forekomsten av rusutløst psykose, pasienter med rusmisbruk blir ofte ekskludert fra studier på insidens. Vi vil forsøke å beskrive insidens av rusutløst første episode psykose i et definert opptaksområde, noe som ikke er gjort tidligere i Norge. Caton viste i en studie at 25% av pasienter med rusutløst psykose ved screening senere utviklet schizofrenispekter psykose. Flere studier har funnet at rusmisbruk er en dårlig prognostisk faktor ved etablerte schizofrenispekter psykoser, men den eksakte mekanismen er fortsatt uklar. Disse funnene understreker viktigheten av videre forskning på rusinduserte psykoser slik at en kan bedre behandling, forebygging og forløp for disse pasientene.

TIPS III samarbeider også med KORFOR, som er Regionalt Kompetansesenter for Rusmiddelforskning i Helse Vest. KORFOR finansierer 1 PhD kandidat i Bergen som gjennomfører studie på amfetaminutløste psykoser. Fra 2009 har en også inngått samarbeid med Helse Bergen HF, ved overlege Erik Johnsen og med førsteamanuensis Else Marie Løberg for å inkludere pasienter fra Bergensregionen. Internasjonalt samarbeider TIPS III med professor Thomas McGlashan (Yale Psychiatric Institute) og professor Patrick McGorry fra University of Melbourne, Australia. Det er etablert et samarbeid med Tematisk Område Psykose TOP gruppen (Helse Sør-Øst) v. professor dr. med. Ole Andreassen for innsamling av biologisk materiale.

I TIPS III undersøkes det om det finnes undergrupper av pasienter med rusmisbruk og psykose, karakterisert ved biologiske, symptomatologiske, kognitive og demografiske kjennetegn, som har en økt risiko for utvikling av schizofrenispekter lidelse over tid. En ønsker også å undersøke effekten av vedvarende rusmisbruk på schizofrenispekter og andre psykoser.

Design: Prosjektet er en prospektiv studie på førstegangs psykoser i opptaksområder i Helse Vest. Pasientene inngår i en naturalistisk oppfølgingsstudie over 1,2 og 5 år. Vi inkluderer pasienter i alder 15-65 år, i en periode på 4 år (medio 2007- medio 2012), og sammenlikner dem som får diagnose rusutløst psykose med primær psykose.

Status og framdrift pr. 2012

Inklusjon av pasienter har nå nådd et antall som gjør det mulig å publisere baselinefunn for populasjonen. Data ble presentert ved den regionale nettverkskonferanse for de 3 forskningsnettverkene, Sola Strandhotel 18.10.12. Poster presentert ved IEPA San Francisco 2012. Pr 02.11.2012 er 345 pasienter utredet og 157 er inkludert i studien fra Helse Stavanger og Helse Fonna, av disse har 33 rusindusert psykose. Videre har en i 2012 gjennomført 1 og 2 års oppfølgingsintervjuer i henhold til plan.

I Helse Stavanger er LIS lege Melissa Weibell engasjert i D-kombinert-stilling f.o.m 01.01.09 og tatt opp som PhD-student ved Universitetet i Stavanger f.o.m. våren 2012. Jørgen Bramness, SERAF er engasjert som hennes biveileder, og inngår i det videre samarbeid i studien. Hovedveileder er prof PhD Jan Olav Johannessen og prof dr med Tor K Larsen er også biveileder. Den første artikkelen fra studien "Treated incidence and Baseline Characteristics of Substance induced psychosis. - A comparison between substance-induced psychosis, first-episode primary psychosis with and without substance misuse in a Norwegian catchment area." ble sendt fagfellekvurdert tidsskrift desember 2012.

1 forskningspublikasjon i 2012

Melissa Weibell, Inge Joa, Wenche ten Velden Hegelstad, Hans Langerveld, T K Larsen, Jan Olav Johannessen
First episode psychosis in a Norwegian catchment area. A comparison in incidence and baseline characteristics between substance
Early Intervention in Psychiatry 2012; 6 (Suppl. 1)

Strategiske midler - psykisk helse, nettverksmidler 911361

Regionalt forskningsnettverk – stemningslidelser (MoodNet)

Det har vært et produktivt, spennende og selvransakende år for MoodNet. Sammen

Prosjektansvarlig: **Anders Lund** (anders.lund@psyk.uib.no), Helse Bergen HF

Det har vært et produktivt, spennende og selvransakende år for MoodNet. Sammen med de to andre forskningsnettverkene for psykisk helse har vi blitt evaluert både internt og eksternt og tilbakemeldingene var positive!

Regionalt forskningsnettverk for stemningslidelser (MoodNet) er forankret i Helse Bergen HF og prof. Anders Lund er faglig leder og Stine Hauge er adm. leder. Siden oppstarten i februar 2007 har det vært en jevn økning både i antall medlemmer og antall publikasjoner kreditert MoodNet. Foruten ledelsen består nettverksstyret av en brukerrepresentant og representanter fra alle fire helseforetak (Haldis Økland Lier ble ny representant for Helse Fonna i 2012) og Universitetet i Bergen. Styret møtes ca. annenhver måned.

MoodNet har arrangert to nettverksmøter i 2012, hvorav det ene også var åpent for andre enn MoodNets medlemmer. De tre regionale forskningsnettverkene samarbeidet dessuten om å holde en prekonferanse til Helse Vests forskningskonferanse i oktober, og høstet gode tilbakemeldinger på arrangementet.

Nettverkene har ila. 2012 levert omfattende rapporter av sitt arbeid siden oppstarten i 2007. Den eksterne evalueringskomiteen berømmet nettverkene for innsatsen: "Den overordnede konklusjon fra dette bedømmelsesudvalg er at nettverkene alle er af høj kvalitet, og har leveret viktig støtte til den regionale forskningsudvikling. [...] Samlet er vi ikke i tvil om at satsningen inden for de psykiatriske sugdomme har givet et væsentligt afkast til både forskningen, men også patienterne i helseregionen. Vi kan varmt anbefale at satsningen forlænges."

Søknadsproduksjonen i MoodNet er god; for 2012 kom det inn åtte søknader om strategiske forskningsmidler hvorav inntil syv kunne sendes videre til eksternt vurdering. Av disse ble tre prosjekter tildelt midler, hvorav det ene også fikk innvilget et 3-måneders stipend. MoodNet kontinuerte også 50 % postdoktorstipend. Følgende prosjekter har dermed fått støtte i 2012:

- "Pharmacogenomics of Mood Stabilizer response in Bipolar Disorder" v/ førsteamanuensis og overlege Ketil J. Ødegaard, Helse Bergen HF. (Strategiske forskningsmidler)
- "The neurocognitive profile in remitted MDD patients" v/ professor Åsa Hammar, UiB. (Strategiske forskningsmidler)
- "Virtuell mørketerapi som tilleggsbehandling ved akutt mani" v/ Tone Henriksen, Helse Fonna HF. (Strategiske forskningsmidler og 3-måneders stipend)
- "Søvn og depresjon i svangerskap og barsel" v/ post.doc Signe K. Dørheim, Helse Stavanger HF (50 % postdoktorstipend)

Samtlige prosjekter rapporterer om god fremdrift.

MoodNet har de siste årene oppfordret til ferdigstilling av prosjekter gjennom tildeling av stimuleringsmidler gjennom en forenklet søkeprosess, i tillegg til at det er delt ut midler til konferansedeltakelse. Vi venter en økning i antall artikler kreditert MoodNet i løpet av de neste årene som et resultat av disse tildelingene.

Se www.helse-bergen.no/moodnet for mer informasjon, inkl. halvårlege nyhetsbrev.

13 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Veseth Marius, Binder Per-Einar, Borg Marit, Davidson Larry

Toward caring for oneself in a life of intense ups and downs: a reflexive-collaborative exploration of recovery in bipolar disorder. Qual Health Res 2012 Jan;22(1):119-33. Epub 2011 jun 8

PMID: 21653886

Svendal Gjertrud, Fasmer Ole Bernt, Engeland Anders, Berk Michael, Lund Anders

Co-prescription of medication for bipolar disorder and diabetes mellitus: a nationwide population-based study with focus on gender differences.

BMC Med 2012;10():148. Epub 2012 nov 27
PMID: 23186328

Svendal Gjertrud, Berk Michael, Pasco Julie A, Jacka Felice N, Lund Anders, Williams Lana J
The use of hormonal contraceptive agents and mood disorders in women.
J Affect Disord 2012 Sep;140(1):92-6. Epub 2012 apr 25
PMID: 22537684

Soennesyn Hogne, Nilsen Dennis W, Oppedal Ketil, Greve Ole Jacob, Beyer Mona K, Aarsland Dag
Relationship between Orthostatic Hypotension and White Matter Hyperintensity Load in Older Patients with Mild Dementia.
PLoS One 2012;7(12):e52196. Epub 2012 des 19
PMID: 23284932

Soennesyn Hogne, Oppedal Ketil, Greve Ole Jacob, Fritze Friederike, Auestad Bjørn H, Nore Sabine P, Beyer Mona K, Aarsland Dag
White matter hyperintensities and the course of depressive symptoms in elderly people with mild dementia.
Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2012 Jan;2():97-111. Epub 2012 mar 31
PMID: 22590471

Moltu Christian, Stefansen Jon, Svisdahl Marit, Veseth Marius
Negotiating the coresearcher mandate - service users' experiences of doing collaborative research on mental health.
Disabil Rehabil 2012;34(19):1608-16. Epub 2012 apr 10
PMID: 22489612

Hammar Åsa, Kildal Anna B, Schmid Marit
Information processing in patients with first episode major depression.
Scand J Psychol 2012 Dec;53(6):445-9.
PMID: 23170862

Ardal Guro, Lund Anders, Hammar Asa
Health-related quality of life in recurrent major depressive disorder-A 10-year follow-up study.
Nord J Psychiatry 2012 Dec. Epub 2012 des 17
PMID: 23245634

Fasmer Ole Bernt, Riise Trond, Lund Anders, Dilsaver Steven C, Hundal Oivind, Oedegaard Ketil J
Comorbidity of migraine with ADHD.
J Atten Disord 2012 May;16(4):339-45. Epub 2010 des 20
PMID: 21173430

Fasmer Ole Bernt, Liao Hanbo, Huang Yong, Berle Jan Øystein, Wu Junxian, Oedegaard Ketil Joachim, Wik Gustav, Zhang Zhangjin
A naturalistic study of the effect of acupuncture on heart-rate variability.
J Acupunct Meridian Stud 2012 Feb;5(1):15-20. Epub 2011 des 9
PMID: 22309903

Dørheim Signe K, Bjorvatn Bjørn, Eberhard-Gran Malin
Insomnia and depressive symptoms in late pregnancy: a population-based study.
Behav Sleep Med 2012;10(3):152-66.
PMID: 22742434

Dørheim Sk, Bjorvatn B, Eberhard-Gran M
Sick leave during pregnancy: a longitudinal study of rates and risk factors in a Norwegian population.
BJOG 2012 Nov. Epub 2012 nov 7
PMID: 23130975

Berge L I, Riise T, Fasmer O B, Lund A, Oedegaard K J, Hundal O
Risk of depression in diabetes is highest for young persons using oral anti-diabetic agents.
Diabet Med 2012 Apr;29(4):509-14.
PMID: 22133020

15 forskningspublikasjoner i 2012

Strand, M., Oram, M.W. & Hammar, Å.
Emotional Information Processing in Major Depression Remission and Partial Remission: Faces Come First.
Applied Neuropsychology: Adult, DOI:10.1080/09084282.2012.670159 Version of record first published: 14 Dec 2012.

Hammar, Å., & Årdal, G.
Effortful information processing in patients with major depression - A 10-year follow-up study.
Psychiatry Research 2012 vol:198, iss:2, pg.420

Veseth, M., Binder, P. E., Borg, M., & Davidson, L.
How I found out I had a bipolar disorder: A reflexive-collaborative exploration of the process of identifying that one is...
Qualitative studies.

Veseth, M.
Bedringsperspektiv på bipolare lidelser.

I B. Haver, K.J. Ødegaard, & O.B. Fasmer (Eds.) Bipolare lidelser (s. 447-458). Bergen: Fagbokforlaget.

Kinn, L.G., Ekeland, T-J, Byrkjeflot, H.
 Psykisk helsearbeid: konfeksjon eller skreddersøm?
 Tidsskrift for velferdsforskning, vol.15, nr 1, 2012, side 23-36.

Borg, M., Veseth, M., Binder, P.E, Topor, A.
 Work-Blessing or Distress?
 Qualitative Social Work. No 3-4.

Borg, M, Karlsson, B, Kim, HS, McCormack, B
 Opening up for Many Voices in Knowledge Construction.
 FQS, vol. 13, nr 1.

Berge, L. I.
 Depresjon hos personer med diabetes.
 Best practice, nr 2, mars 2012, 2. årgang, 29-31.

Veseth, M.
 Recovery processes in Bipolar Disorder.
 Italian WAPR Branch og Roma kommune, Roma, Italia.

Soennesyn, H
 White matter hyperintensities are not associated with orthostatic hypotension in mild dementia – a cross-sectional study.
 Abstract accepted as a poster contribution (No. 161), 21st Nordic Congress of Gerontology June 10th -13th 2012, Copenhagen, Denmark.

Kinn, Liv G.
 Meta-synthesis and Bricolage: Like an Artistic Exercise of Creating a Collage of Meaning.
 Oral presentation at the 2012 International Human Science Research Conference (IHSRC), to be held at the University of Quebec in Montreal (UQAM), June 25th-29th

Kessler, U, Schoeyen, H, Andreassen, OA, Bergsholm, P, Eide, GE, Hammar, A, Malt, UF, Oedegaard, KJ, Morken, G, Sundet, K, Vaaler, AE
 The neurocognitive profile in depressed therapy resistant bipolar disorder inpatients.
 5th Biennial Conference of the International Society for Bipolar Disorders 14-17 March 2012, Istanbul, Turkey. P123: Bipolar Disorders, March 2012, Volume 14, Suppl. 1, p 91.

Dørheim, S, Bjorvatn, B, Eberhard-Gran, M
 Depressive symptoms and insomnia in 3rd trimester of pregnancy - a population based study.
 International Biennial Congress of The Marcé Society, Paris, France.

Dørheim, S, Bjorvatn, B, Eberhard-Gran, M
 Insomnia and depressive symptoms in late pregnancy - a population based study.
 Centennial Nordic Congress of Psychiatry, Tromsø, Norway.

Borg M
 Recovery oriented professionals - what does it actually mean?
 Italian WAPR Branch og Roma kommune, Roma, Italia.

Regulation of emotion in children with ADHD - A longitudinal study

Prosjektansvarlig: **Kerstin von Plessen** (kerstin.plessen@rbup.uib.no), Universitetet i Bergen

Emosjonell regulering hos barn med ADHD-longitudinell studie

I denne longitudinelle studien ønsker vi å undersøke evnen til å regulere følelser hos 30 barn med ADHD i aldersgruppen 8-11 år som får behandling på Poliklinikkene i Helse-Bergen. Barna med ADHD skal sammenlignes med 30 kontrollbarn som vi har rekruttert via skolene i samme opptaksområdet.

Hypotese undersøkelsestidspunkt 1:

Ved første undersøkelsestidspunkt vil barn med ADHD vise signifikante forskjeller i hjerneaktiveringen i forhold til kontrollbarn når de løser oppgaver som involverer følelser og som fremkaller nevronal aktivering i både amygdala og prefrontal korteks. Det forventes en redusert aktivering i prefrontal korteks i ADHD gruppen som går parallell med en nedsatt evne til å kontrollere følelser i deres dagligliv.

Hypotese undersøkelsestidspunkt 2:

Etter to år vil barn med ADHD vise en parallell utvikling med kontrollbarn når det gjelder forbedret regulering av følelser, men de vil fremdeles være forsinket i forhold til kontrollbarn når det gjelder evnen til å styre sine følelser både i sin adferd og målt med nevrobiologiske korrelater (prefrontal aktivering hos barn med ADHD sammenlignet med kontrollbarn 2 år etter første undersøkelsestidspunkt).

Barna går gjennom en omfattende klinisk kartlegging som involverer et diagnostisk intervju, samt en dimensjonal kartlegging av ADHD symptomer, angstsymptomer og kartlegging av deres evne til å regulere sine følelser. I tillegg samler vi inn DNA for å gjennomføre genetiske analyser, som vil inkludere case-control assosiasjonsundersøkelser av etablerte kandidatgener relevante for serotoninmetabolisme. Barna blir testet med nevropsykologiske tester, som kartlegger generelt evnenivå samt evnen til konsentrasjon, inhibisjon og regulering av følelser under oppgaver som krever konsentrasjon. Ved hjelp av MR avbildning, undersøker vi hjernemorfologi (volumopptak) og kartlegger hjerneaktivering (fMRI). Mens fMRI opptakene foregår løser barna ren kognitive oppgaver (Flanker task) og oppgaver som i tillegg involverer regulering av følelser (se på angstfulle og lykkelige ansikter på skjermen mens de gjennomfører oppgaver som krever konsentrasjon). I tillegg undersøkes barna med EEG/ERP med de samme oppgavene som i MR scanneren, for å kunne sammenholde informasjonen fra begge undersøkelsesmetodene. Etter to år vil vi gjenta undersøkelsen. Dette vil gi oss muligheten til å kartlegge utviklingen på forskjellige områder (klinisk, nevropsykologisk og med hjelp av hjerneavbildning) med hensyn til regulering av følelser i denne pasientgruppen og videre vil resultatene sammenholdes med en kontrollgruppe.

Prosjektgruppen har avsluttet rekrutteringen og undersøkelser av pasienter i henhold til første undersøkelsestidspunkt. Totalt ble det undersøkt 40 barn med ADHD, 25 barn med TS og 34 kontrollbarn. Dataanalyse av tverrsnittdata ble startet i 2012.

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Eichele Heike, Plessen Kerstin J

Neural plasticity in functional and anatomical MRI studies of children with Tourette syndrome.

Behav Neurol 2012 Nov. Epub 2012 nov 27

PMID: 23187150

Sørensen Lin, Plessen Kerstin J, Lundervold Astri J

The impact of inattention and emotional problems on cognitive control in primary school children.

J Atten Disord 2012 Oct;16(7):589-99. Epub 2011 aug 23

PMID: 21862697

Hoekstra P J, Lundervold A J, Lie S A, Gillberg C, Plessen Kerstin J

Emotional development in children with tics: a longitudinal population-based study.

Eur Child Adolesc Psychiatry 2012 Oct. Epub 2012 okt 13

PMID: 23064999

Plessen Kerstin J

Tic disorders and Tourette's syndrome.

Eur Child Adolesc Psychiatry 2012 Dec. Epub 2012 des 7
PMID: 23224240

Lundervold Astri J, Stickert Marte, Hysing Mari, Sørensen Lin, Gillberg Christopher, Posserud Maj-Britt
Attention Deficits in Children With Combined Autism and ADHD: A CPT Study.
J Atten Disord 2012 Aug. Epub 2012 aug 31
PMID: 22940852

1 forskningspublikasjon i 2012

Sund AM, Bjelland I, Holgersen H, Israel P, Plessen KJ
(2012) Depresjon hos barn og unge– med vekt på biologiske modeller.
Norsk Psykolog Tidskrift; 49; 1: 30-39

Strategiske midler - psykisk helse 911608

A transdiagnostic approach to anxiety, depression and CFS/ME: Biological markers, psychological features and treatment effects

Prosjektansvarlig: **Bjarte Stubhaug** (bjarte.stubhaug@helse-fonna.no), Helse Fonna HF

Prosjektet har som mål å måle effekt av en evidensbasert klinisk intervensjon på pasientpopulasjon med ulike diagnoser: kronisk utmattelsessyndrom, generalisert angstlidelse og tilbakevendende depresjoner.

Prosjektet har som mål å måle effekt av en evidensbasert klinisk intervensjon på pasientpopulasjon med ulike diagnoser: kronisk utmattelsessyndrom, generalisert angstlidelse og tilbakevendende depresjoner. Prosjektet er ikke avslutta pga lang inklusjonstid (henviste pasienter) og for få pasienter i alle diagnostiske kategorier. Forventa avslutning i løpet av 2013.

Prosjektarbeid så langt har handla om å inkludere henviste pasienter (frå primærhelseteneste eller spesialistavdelinger sjukehus), gjennom spørreskjemaundersøkingar, klinisk intervju (strukturert og semistrukturert) evt. supplert med komparentopplysningar og laboratoriedata. Mange pasienter er godt nok utgreidd før henvisning, andre pasienter må utgreiast og vurderast differensialdiagnostisk. Inkluderte pasienter får eit behandlingstilbod med:

- a) heimeoppgåver ift søvnrytme, fysisk aktivitet og oppmerksomhetsøvelser
- b) deltaking strukturert, intensivt gruppebasert behandlingsprogram (4 dagar)
- c) oppfølging etter individuelt behov/ ønske, samt tilbod om repetisjonsprogram.

Datainnsamling skjer pre-post intervensjon, med 3 månads og 1 års etterkontroll, med spørreskjema. I tillegg kliniske data og biologiske markørar.

Behandlingsprogrammet er det same for alle pas (tre ulike diagnosegrupper), med psykosedukasjon, mindfulness-basert kognitiv atferdsterapi, mestringsorientert gruppeterapi, skriveøvelser, fysisk aktivitet med integrert oppmerksomhetstrening. Behandlingsprogram og repetisjonsprogram i gruppe. Behandlingsdata blir analysert med diagnosegrupper som gruppevariablar.

Strategiske midler - psykisk helse 911437

Subjective experiences of recovery in mood disorders: an empirical investigation within the framework of user involved research

Prosjektansvarlig: **Marius Veseth** (Marius.Veseth@gmail.com), Helse Fonna HF

Bedringsprosesser ved bipolare lidelser

Hva er det som kjennetegner vekst og utvikling ved alvorlige psykiske lidelser? Hvordan opplever personer som sliter med en bipolar lidelse det å bli bedre? Og hvordan beskriver erfarne terapeuter bedring og positiv endring hos pasienter med denne type helseproblemer?

I dette forskningsprosjektet undersøkes vekst og utviklingsprosesser ved bipolar lidelse gjennom to samarbeidsbaserte kvalitative studier.

I den første delstudien er personer som har opplevd bedring i forhold til en bipolar lidelse blitt intervjuet om deres egen bedringsprosess. I den andre delstudien er erfarne terapeuter blitt intervjuet omkring hvordan de sammen med pasienter som sliter med bipolar lidelse jobber mot vekst og utvikling. Begge studiene ble gjennomført i samarbeid med en gruppe medforskere som selv har opplevd bedring ved ulike stemningslidelser. Medforskerne bidro i å utvikle og designe prosjektet, gjøre forarbeid til datainnsamlingene og analysere de transkriberte intervjuene.

Prosjektet har gitt flere artikler. I en av dem utforskes hvordan personer som sliter med bipolar lidelse opplever de aktiviteter og strategier de anvender i sin hverdag for å arbeide mot vekst og utvikling. I en annen utforskes betydningen som arbeid og aktiviteter har for bedringsprosesser for personer med denne type helseproblemer. I en tredje artikkel som er antatt for publisering undersøkes hvordan deltakerne først fant ut at de slet med en bipolar lidelse og hvordan denne prosessen er knyttet til deres bedring. Det er også blitt publisert et bokkapittel som undersøker og drøfter hvordan positive endringer hos personer med bipolar lidelse kan forstås gjennom et bedringsperspektiv.

Det er videre sendt inn vitenskapelige artikler knyttet til funn fra den andre delstudien i prosjektet så vel som drøftinger av den samarbeidsbaserte metoden vi har anvendt i prosjektet.

Det planlegges å skrive og publisere ytterligere en artikkel fra den andre delstudien i prosjektet.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Veseth Marius, Binder Per-Einar, Borg Marit, Davidson Larry

Toward caring for oneself in a life of intense ups and downs: a reflexive-collaborative exploration of recovery in bipolar disorder.

Qual Health Res 2012 Jan;22(1):119-33. Epub 2011 jun 8

PMID: 21653886

2 forskningspublikasjoner i 2012

Veseth M

Bedringsperspektiv på bipolare lidelser

I B. Haver, K.J. Ødegaard, & O.B. Fasmer (Eds.) Bipolare lidelser (s. 447-458). Bergen: Fagbokforlaget.

Borg M, Veseth M, Binder PE, & Topor A

The role of work in recovery from bipolar disorders

Qualitative Social Work doi: 10.1177/1473325011424642

Strategiske midler - psykisk helse 911507

A Whole Genome Association Study of Bipolar Disorder and Comorbid Migraine: Analyses from the NIMH Bipolar Genome Study (BIGS) and Replication Analyses in a Norwegian Sample of Patients with ADHD

Prosjektansvarlig: **Ketil Ødegaard** (keti@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

En genetisk studie av bipolar lidelse og komorbid migrene med utgangspunkt i data fra NIMH Bipolar Genetic Consortium i USA og replikasjon i norske data fra KG Jebsen Senter for nevropsykiatrisk forskning i Bergen

Befolkningsstudier og kliniske studier har vist at det er en høy grad av samsykelighet mellom bipolar lidelse og migrenehodepine. Formålet med denne studien er å undersøke om denne samsykeligheten kan skyldes felles underliggende genetiske årsaker. Ved hjelp av data fra National Institute of Mental Health bipolar genetic consortium, har det vært mulig å gjøre både en helgenomiske koblingsstudie og en helgenomisk assosiasjonsstudie av pasienter med bipolar lidelse og migrene. I tillegg har funnene fra disse studiene blitt forsøkt replikert i et materiale samlet inn i Norge av voksne pasienter med ADHD (KG Jebsen senter for nevropsykiatrisk forskning i Bergen). Undersøkelsene har funnet genetiske områder og gener som kan ha betydning for pasienter med begge disse sykdommene, og funnene er publisert i internasjonalt anerkjente tidsskrifter i løpet av 2010. I tillegg har det vært gjennomført analyser av et nytt og enda større amerikanske genetisk materiale av pasienter med bipolar lidelse og migrene. I dette materialet har man identifisert et nytt gen med helgenomisk signifikans for denne fenotypen. Dette funnet har vært presentert på Internasjonal Society for Bipolar Disorders i Brasil i 2010.

For øyeblikket pågår det utarbeidelse av manus for de siste analysene. Dette gjøres våren 2013 i forbindelse med samarbeidsmøter mellom KG Jebsen senteret i Bergen og gruppen i San Diego (Professor John Kelsoe: University of California, San Diego, laboratorium for bipolar genomics)

Gruppen som arbeider med forskning på samsykelighet mellom bipolar lidelse, ADHD og migrene har i løpet av året som gikk også publisert farmakoepidemiologiske og kliniske artikler med samme tema.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Fasmer Ole Bernt, Riise Trond, Lund Anders, Dilsaver Steven C, Hundal Oivind, Oedegaard Ketil J
Comorbidity of migraine with ADHD.
J Atten Disord 2012 May;16(4):339-45. Epub 2010 des 20
PMID: 21173430

Landaas E T, Halmøy A, Oedegaard K J, Fasmer O B, Haavik J
The impact of cyclothymic temperament in adult ADHD.
J Affect Disord 2012 Dec;142(1-3):241-7. Epub 2012 jul 26
PMID: 22840630

Strategiske midler - psykisk helse 911676

Pharmacogenomics of Mood Stabilizer response I Bipolar Disorder

Prosjektansvarlig: **Ketil J. Ødegaard** (keti@haukeland.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

This study is a clinical trial designed to identify genetic predictors of lithium response in Bipolar 1 disorder. The study has 10 international sites (8 in the US, 1 in Canada and 1 in Bergen, Norway). The study is funded by the NIMH and Health- West, and is part of the national network for research in severe mental disorders in Norway (NORSMI).

Bipolar Disorder (BD) is a serious common psychiatric disorder with a relapsing and remitting course. The cornerstone of clinical management is stabilization and prophylaxis using mood stabilization agents whose function is to prevent both mania and depression. Lithium remains the gold standard of treatment with the strongest data for both efficacy and reduction of suicide. Clinically there is a great need for tools to aid the clinician in selection of mood stabilizers. Currently, this is a trial and error approach with each trial requiring 3-6 months and several trials of different medications are frequently required. This project description describes a prospective study of the pharmacogenomics of mood stabilizer response in 800 patients with bipolar I disorder, to be conducted by our research group called PGBD (Pharmacogenetics of Bipolar Disorder). The aim of this study is to recruit patients from ten closely collaborating sites and follow them up for two years in order to identify genes that predict mood stabilizer response by genome- wide association analyses. The study has received funding from NIMH to cover the expenses of the US clinical sites, and general project infrastructure, including data management, data analyses and genotyping. The current application seeks continuous funding for the Norwegian clinical research center of the PGBD, located in Health-Bergen.

REPORT DECEMBER 31th 2012

- Clinical trial: Pharmacogenomic prospective non-randomized open trial of lithium and valproate
- Eudract number: 2010-023740-32
- Approved Regional Ethics Committee South-East C: 11-04-2011
- Approved Statens legemiddelverk (SLV): 18-05-2011
- Principle Investigator Norway: Ketil J. Ødegaard, Health-Bergen, Norway
- Principle Investigator International: John R. Kelsoe, USCD, USA
- Clinical Monitor Norway: Ingunn Anundsgård, Innovest
- Study Period: 2011-2016
- Total Number of Patients to be included: 800
- Total Patients Enrolled Norway by Dec 31st 2012: 26 (22 last 12 months)
- Total Patients Enrolled International by Dec 31st 2012: 267 (185 last 12 months)

Comments: This study is proceeding according to the protocol. Both in the Norwegian site and in the international sites the inclusion rates have been satisfactory. First planned publication will be developed in 2013.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

McCarthy Michael J, Nievergelt Caroline M, Kelsoe John R, Welsh David K

A survey of genomic studies supports association of circadian clock genes with bipolar disorder spectrum illnesses and lithium response.

PLoS One 2012;7(2):e32091. Epub 2012 feb 22

PMID: 22384149

Strategiske midler - rus 911529

Familieinvolvering i rusbehandling

Prosjektansvarlig: **Kjersti Egenberg** (kjersti.egenberg@ras.rl.no), Rogaland A-senter

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

Arbeidet med doktorgradsavhandlingen "Konstruksjoner av problemer og løsninger i familieorientert rusbehandling. En studie av pasienters, pårørendes og terapeuters historier" har i 2012 vært fokusert rundt innsamling og analyse av materialet på institusjonsnivå.

Materialet som er ferdigstilt, består av intervjuer med 15 klinikere og tre representanter for faglig ledelse ved tre ulike rusbehandlingsinstitusjoner (TSB) i Norge. Materialet er analysert ved å fokusere på tematisk innhold, og ved å identifisere diskurser i feltet.

Følgende spørsmål er stilt i denne sammenheng: På hvilken måte gjenspeiles pårørende og barns rettigheter og behov i rusbehandlingsinstitusjonenes behandlingsfilosofi og praksis, og hvordan kan denne behandlingspraksisen tolkes i lys av strukturelle rammer for behandling og i lys av diskurser om hva avhengighet til rusmidler er?

Intervjumaterialet viser et paradoks, på den ene siden er det et økt fokus på og bevissthet om barn og pårørendes behov innenfor institusjonene, samtidig som rammebetingelsene for å drive integrert behandling med familier er dårligere. En metafor som blir brukt er "tyngdekraften", og at denne virker i retning av et individuelt perspektiv på behandling. Det individuelle perspektivet synes å gjøre seg gjeldende også i forhold til pårørende da empirien tyder på at det er enklere å gi pårørende hjelp individuelt, enn å gi familien hjelp integrert, innenfor de gitte strukturelle rammene.

Disse resultatene analyseres i lys av teori om det medisinske/psykologiske (partikulære) vs det sosiale paradigme, som to ulike måter å forstå avhengighet på.

Deler av materialet og noe analyse av materialet ble lagt fram som et paper ved den internasjonale rusforskningskonferansen: Kjetil Bruun Society The 38th Annual Alcohol Epidemiology Symposium of the Kjetil Bruun Society "Global Footprints of Travelling Cultural Images, Stavanger, 2012:

Selbekk, Anne Schanche og Sagvaag, Hildegunn: "Implementation of "family" in specialist substance abuse treatment"

Strategiske midler - rus 911757

Avhengighet, anerkjennelse og identitet

Prosjektansvarlig: **Kjersti Egenberg** (kjersti.egenberg@ras.rl.no), Rogaland A-senter

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

A sociological study of recovery processes after treatment of alcohol or drug ad

Prosjektskisse under utarbeidelse, som forventes ferdigstilt og innsendt som søknad til opptak for doktorgradsprogram ved UiS, vår 2013. Prosjektet har som overordnet målsetting å øke kunnskapen om forhold som påvirker behandlings- og livsforløp, forhold som er av betydning for bedring eller som hindrer bedring for mennesker som har en rusavhengighet.

The objective of the present study is to investigate the subjective experience of the process of recovery in relation to its social and cultural context. The primary issue is to learn more about social conditions and circumstances that affect the processes and pathways of recovery, matters of importance that improve or prevent recovery for people who suffer from severe alcohol and other drug addiction (AOD). This study will have a specific focus on the self-reported significance of interventions, actions and events that promoting change, with special interest on social recognition and identity and the possibility of community participation and social integration. The influence treatment relations and interventions have in the everyday life of those affected by AOD dependencies in relation to other aspect of the individual's existents will also be explored. Likewise, his or her self understanding, social identity, the horizon of opportunity, relations to social network, family, friends, job relation, alcohol or other drug relationship and other throughout the process of recovery, will be investigated. How do individual afflicted of AOD addiction experience the processes and pathways to move from a position of marginalization, maladaptive or outsideness, to assimilation or reintegration into their community?

The consequences of years of sever alcohol or other drug abuse is often seen in broken relations and social exclusion, which give a specific experience and outlook on society for those involved. Life stories told by people with such kind of experience often contain expressions of feeling socially maladjusted, different or odd, and the feeling of shame is often companied. Further, the experience with various institutions within the social welfare system is commonly described as complicated and problematic (Lie, Gro Th. & Inger Granby, 2011; Thommesen, Hanne, 2008). The problems due to substance use or problems due to other social and individual circumstances are hard to distinguish. Within sociological traditions like social constructionists, it's argued that 'deviants' and 'labels' is in the eye of the beholder, which can be shown to be context-dependent, and hence determined by a welter of social and cultural variables (Darin Weinberg, 2005). On the other hand, there is a phenomenological character of 'deviants' or 'labels' like addiction, which refer to the subjective experience of the individuals who get labeled deviates. For them the affliction and problems are more than real enough both on a psychological, physiological, relational and social level. The complexity of substance use and abuse, and the on less complexity of recovering from such, ask for combinations of perspectives an approaches insofar the intentions is to make justice to those presumed to be afflicted, at the same time scrutinize the deeper and more enduring process at work at a social and cultural level.

On the bases of this kind of insight and knowledge, this study hopefully can contribute to broaden the understanding and mechanism of recovery processes, and thus provide clarify the conceptualizing of recovery. Further, possibly contribute into the always ongoing intention to organize a better and more sufficient treatment system, or evident-based supporting practices to promote long-term recovery, for those in need for help to overcome their suffering or problems from alcohol or other drug dependency.

1 forskningspublikasjon i 2012

Robertson, Inger Eide
Recovery and Normality
KBS-konferanse 2012

Strategiske midler - rus 911521

Nettverk og stimuleringsmidler

Prosjektansvarlig: **Espen Enoksen** (eaen@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

Brukermedvirkning på rusfeltet

Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning i Helse Vest (KORFOR) fungerer som en nettverksorganisasjon. Nettverks- og stimuleringsmidlene skal bidra til å bygge og styrke dette nettverket, og til at det kan etableres praksisfellesskap mellom brukere, kliniske miljøer og forskere.

Dette året er midlene blitt benyttet til å sikre brukermedvirkning i forskningsaktiviteter. Sosialt arbeid er et felt det tradisjonelt er forsket lite på. Det var bakgrunnen for forsøket med Høgskole- og universitetssosialkontor (HUSK), som skulle utvikle nye samarbeidsformer mellom forskning, utdanning, praksis og brukere. På HUSK ved Universitetet i Stavanger maktet en å etablere et veldig godt miljø på dette hvor brukerrepresentanter ble inkludert og fungerte som medforskere på en rekke spennende forskningsprosjekt. Mye av denne forskningen rettet seg mot sosialtjenestene. Undersøkelser viser at brukere er misfornøyde med sosialkontorenes tjenester, og mye av denne misnøyen dreier seg om hvordan brukere blir møtt og fulgt opp av de ansatte i tjenesten.

KORFOR har involvert seg i dette arbeidet fordi vi ser behovet for brukermedvirkning i flere av forskningsprosjektene vi er involvert i. På HUSK ved Universitetet i Stavanger fantes et miljø som kunne bistå oss med dette. 2012 har vært et avviklingsår for HUSK fordi den statlige finansieringen ble avsluttet. Men ved bruk av nettverks- og stimuleringsmidler har vi kunne bevare denne kompetansen og videreføre den i forsknings- og utviklingsarbeid i regi av KORFOR som utvikling av et kvalitetsregister for rusbehandling, prosjektet Brukermedvirkning i tjenesteutvikling og i "Stavangerprosjektet om avhengighet". Vi har også benyttet oss av denne kompetansen i vårt arbeid knyttet til Stortingsmeldingen om den nasjonale ruspolitikken som kom i juni 2012.

Målet med HUSK-prosjektet var å utvikle et tjenesteapparat som legger til rette for inkludering, og som fremmer tjenester som er virkningsfulle, trygge og sikre. Brukere skal i stor grad involveres og få innflytelse. Dette er også viktige mål for KORFOR.

Strategiske midler - rus 911589

Oppmerksomhetstrening i behandling av benzodiazepin-avhengige

Prosjektansvarlig: **Kari B. Gunnarshaug** (kari.bergseth.gunnarshaug@bk-vest.no), Blå Kors Vest

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

The project aims to explore mindfulness based intervention with people addicted to benzodiazepines. In a groupsetting they will be offered a 8 week mindfulness based relapse program. Baseline measures are compared with post-completion measures, and participants are interviewed about their experience of the program after the completion and an after a year.

Forskningsprosjektet tar sikte på å undersøke om Mindfulness Based Relaps Prevention (MBRP) er nyttig som intervensjon i behandling av legemiddelavhengighet. Denne metoden har vist seg å være nyttig i tilbakefallsforebyggingen ved alkoholavhengighet (Alan Marlatt et al.) MBRP øker ferdigheter til å tåle sug etter stoffet en er avhengig av, til å handle mer bevisst, håndterer automatiske impulser og utløser avslapningsrespons m.m. Dette antas å være til hjelp og kan være et alternativ til stoffet en er avhengig av.

Deltagerne kartlegges i forholdt til bruk av medikamente(ene) en uke før oppstart (baseline), ved oppstart kartlegges en rekke andre forhold som depresjon, angst grubling, smerte, grad av avhengighet, selvomsorg, evne til oppmerksomt nærvær. Det samme kartleggingsverktøyet brukes ved avsluttet kurs. Under hele kurset kartlegges bruk av medikamentet(ene). Etter endt kurs gjennomføres et kvalitativt intervju basert på en intervjuguide. Intervjuer er en annen person enn kursholder. Etter et år gjøres samme intervju og kartlegging av bruk sist uke før intervjuet. Intervjuene transkriberes og analyseres ved hjelp av NVivo.

Prosjektet er knyttet opp til Blå Kors Vest. Det første kurset avholdt ved Betanien DPS, det neste i lokalene til KOMPASSET, Bergen. Alle deltagerne fullførte kurset og har gjennomført kartleggingen. De fleste møtte til intervjuene. Høsten 2012 ble kurset avlyst pga få påmeldte. Nå starter et nytt kurs med 14 deltagere. Planer om nytt kurs høsten 2013. Kursholder er under instruktørutdanning i metoden. Samtidig med kursene har en jobbet med publisering. En er i slutfasen med et av tidsskriftene nå. I tillegg har en gjennomført formidlingsaktivitet i prosjektperioden. Datainnsamling og bearbeiding er godt i gang men det er for tidlig å si noe om resultatene.

Strategiske midler - rus 911525

Når omsorgen svikter: Barn i risiko for utvikling av psykiske vansker

Prosjektansvarlig: **Kjell G. Håland** (kjell.haland@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

Dette PhD-prosjektet omhandler barn som har vært utsatt for rus i svangerskapet, eller som har opplevd omsorgssvikt eller overgrep i barndommen. I løpet av 2012 ble første artikkel akseptert, artikkel 2 nærmet seg slutfasen, mens arbeidet med artikkel 3 så vidt ble påbegynt. I tillegg ble deler av den obligatoriske kursdelen i forskerutdanningen gjennomført.

Bakgrunn:

Barn som blir utsatt for omsorgssvikt eller seksuelt misbruk har en øket risiko for utvikling av vansker. God og effektiv forebygging og behandling forutsetter kunnskap om forekomst. Å bli utsatt for rus i svangerskapet er en form for prenatal omsorgssvikt, som kan ha alvorlige følger for barnet. Man har per i dag lite konkret kunnskap om omsorgssituasjonen til ruseksponerte barn, og om deres psykiske helse sett i forhold til omsorgssituasjonen.

Del I i dette PhD-prosjektet er basert på systematisk litteratursøk, og undersøker: 1) Forekomst av omsorgssvikt av barn i familien i Norden (artikkel 1); og 2) Forekomst av seksuelt misbruk av barn i Norden (artikkel 2). Del II tar utgangspunkt i kvantitative data fra prosjektet «Barn eksponert for rus i svangerskapet» ved Haukeland Universitetssykehus. Her planlegges det to arbeider: 1) En undersøkelse av omsorgssituasjonen til barn som er eksponert for rus i svangerskapet (artikkel 3); og 2) En undersøkelse av sammenhengen mellom omsorgssituasjonen til ruseksponerte barn og deres psykiske helse i førskole- og skolealder (artikkel 4).

Oppnådde forskningsresultater:

I 2012 ble den første artikkelen i doktorgradsprosjektet, «Prevalence of child maltreatment: a review» (Kloppen, K., Mæhle, M., Kvellø, Ø., Breivik, K.), akseptert for publisering i Child Abuse Review. Arbeidet med artikkel 2, «Prevalence of child sexual abuse: a review» (Kloppen, K., Haugland, S., Elgen, I., Breivik, K., Mæhle, M., Svedin, C.-G.), nærmer seg nå slutfasen.

Når det gjelder artikkel 3 og 4 (knyttet til «rusprosjektet»), er dataene innsamlet og lagt inn i forskningsdatabasen i Helse Bergen. Prosjektet er godkjent av REK, og analysene knyttet til artikkel 3 er så vidt påbegynt.

Forskningsmiljø:

Et nytt veilederteam er nå på plass; med dr. med., spesialist i allmennmedisin, forskningsleder Siren Haugland, RKBU vest, som hovedveileder. Biveiledere er professor II, dr. med., spesialist i barnepsykiatri og pediatri, Irene Elgen, PBU, Helse Bergen/MOF, UiB, og dr. philos, forsker Magne Mæhle, RKBU vest/RBUP øst og sør/Høgskulen i Sogn og Fjordane.

Professor Carl-Göran Svedin, som er en av de fremste forskerne i Norden når det gjelder omsorgssvikt av barn, er medforfatter på artikkel 2. To andre kandidater er nå knyttet til rusprosjektet; cand. med. Lisbeth Sandtorv og cand. med. Eivind Simes.

Forskeropplæring:

Stipendiaten ble høsten 2012 tatt opp ved forskerprogrammet ved Institutt for klinisk medisin, Det medisinsk-odontologiske fakultet, UiB. Samme høst ble Legeforeningens nettbaserte statistikk-kurs, del II, samt grunnkurset i medisinsk forskning gjennomført. Høsten 2012 var kandidaten i tillegg fagfelle for tidsskriftet Child Abuse Review. I desember ble kronikken «De vanskelige grensene» trykket i Bergens Tidende (<http://blogg.bt.no/preik/2012/12/10/de-vanskelige-grensene/>). Totalt har kandidaten nå gjennomført 19 av de obligatoriske 30 kurspoengene i opplæringsdelen.

Finansiering:

Prosjektet ble i 2012 i sin helhet finansiert av Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning i Helse Vest (KORFOR). Høsten 2012 ble det søkt om doktorgradsstipend fra Helse Vest og Det

medisinsk-odontologiske fakultet, men uten at søknaden nådde opp i konkurransen med de andre søknadene.

4 forskningspublikasjoner i 2012

Kathrine Kloppen
De vanskelige grensene
Kronikk i Bergens Tidende

Kathrine Kloppen, Magne Mæhle, Øyvind Kvello, Kyrre Breivik
Forekomst av omsorgssvikt av barn i Norden
Seminar for Uni helse, Solstrand

Kathrine Kloppen, Magne Mæhle, Øyvind Kvello, Kyrre Breivik
Forekomst av omsorgssvikt av barn i Norden
Den 7. nordiske konferansen om barnemishandling og omsorgssvikt, Bergen

Kathrine Kloppen, Magne Mæhle, Øyvind Kvello, Kyrre Breivik
Forekomst av omsorgssvikt av barn i Norden
Konferansen "Gjerne hjerne – fra kart til terreng". Norsk barne- og ungdomspsykiatrisk forening og Den norske Legeforening, Trondheim

Strategiske midler - rus 911528

Barn eksponert for rus i svangerskapet

Prosjektansvarlig: **Kjell G. Håland** (kjell.haland@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

Design: Kartlegge barns utvikling, konsekvenser ruseksposisjon kan ha på sikt.
Hvilken betydning har barnas omsorgssituasjon for deres senere utvikling? Alle barn tilbys en tverrfaglig kartlegging klinisk medisinsk og nevropsykologisk samt cerebral MR. Resultater 130 har deltatt så langt og det mangler MR undersøkelse.

Bakgrunn

Ved Barneklubben, HUS, har 164 barn fra 1996 frem til 2009 vært utredet vedr konsekvenser av å være eksponert for rus i svangerskap. 5 artikler er så langt publisert.
 Prosjektet er en videre oppfølging av disse barn.

Målsetting

- Kartlegge de 164 barns utvikling, hvilke konsekvenser rus-eksposisjon kan ha på sikt dvs ut i skolealder.
- Hvilken betydning har barnas omsorgssituasjon for deres senere utvikling?
- Cerebrale status kartlagt med med f-MRI.

Design

Alle barn er tilbudt en tverrfaglig kartlegging klinisk medisinsk og nevropsykologisk, som er gjennomført i 2011-12. Vi venter på å få tid til f-MRI og håper å få dette til i 2013. Tidligere kliniske data inngår i studiet.

Resultater i 2012

130 har innvilget og deltatt med spørreundersøkelse samt nevropsykologisk utredning samt en klinisk medisinsk undersøkelse.

Innlegg og rensing av data er ferdigstilt

I 2013 Cerebral MR m f-MRI av ca 40 barn.

Videre utvidelse av prosjektet med ennå en kandidat Cathrine Kloppen som vil se på barna's omsorgssituasjon hvorfor > 90 % av disse 130 er plassert i fosterhjem. Første analyser og innledning til artikkel er i gang.

Stud psychol Malin Rognlid skriver særoppgave (artikkel) om psykisk helse hos barn eksponert for rus i svangerskap sammenlignet med kontroll gruppe (Barn i Bergen).

Kandidat cand. Med. Lisbeth Sandtorv har hatt barselpermisjon og nå (i 2012) ferdigstiller turnustjenesten. Hun vil i våren 2013 starte dataanalyser, artikkelskriving.

Kandidat cand. Med. Eivind Sirnes vil lede prosjektet f-MRI og vi håper få å få plass i løpet av våren/sommer 2013.

Strategiske midler - rus 911526

Benzodiazepin-avhengighet og kognitiv fungering

Prosjektansvarlig: **Ola Jøsendal** (ola.joesendal@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

Langvarig bruk av benzodiazepiner og hjernefunksjon

Prosjektet vil få et utvidet perspektiv til også å gjelde psykiske symptomer, livskvalitet og sosial funksjon

Formål: Skaffe til veie grunnleggende kunnskap om legemiddelavhengighet hos eldre (epidemiologi, skadevirkninger og behandlingseffekt), prøve ut nye intervensjonsmodeller i samhandling mellom spesialisthelsetjenester og mellom spesialisthelsetjenester, apotek og primærhelsetjeneste (fastleger, hjemmesykepleietjenesten, fysioterapitjenesten).

Grunnlag: En stor pasientgruppe bruker opioider, benzodiazepiner og z-hypnotica regelmessig over lengre tid enn anbefalt i Felleskatalogen. Det store flertallet av denne gruppen er eldre mennesker. Forskning tyder på at mange får problemer (f.eks. depresjon, angst, balanseproblemer, kognitiv svikt) med slik langtids bruk, men det er likevel vanskelig å avslutte forskrivningen pga. abstinensproblemer.

1. Prosjektet skal utrede effekt av intervensjon overfor eldre pasienter (definert som 60 år eller eldre) med langvarig fast bruk (definert som daglig bruk i 6 mnd. eller mer, uavhengig av dose) av ett medikament innen gruppen pregabalin, opioider, benzodiazepiner eller z-hypnotica,

2. Eksklusjonskriterier:

- a. Alvorlig psykisk lidelse (diagnostisert psykose og demens)
- b. Alvorlig avhengighet av andre rusmidler

3. Kartlegging: Alle pasienter i prosjektet kartlegges med det samme batteriet av tester. Kortversjon av Kvalitetsregisteret for rusbehandling (risikofaktorer), MMS og billedhukommelsestest (demens), SF-36 (Livskvalitet), HAD (angst og depresjon), Klinisk intervju med pasient og pårørende. Enkel, nevrologisk test av balanse og reaksjonstid. Kartleggingen foretas delvis på fastlegekontoret, av hjemmetjenesten og fysioterapeut, delvis i regi av Avd. for rusmedisin. Denne undersøkelsen gjennomføres 4 ganger: Før nedtrapping starter, på et definert tidspunkt i nedtrappingen (f.eks ved seponering), 3 mnd. etter seponering og 12 mnd. etter seponering.

4. Gradert intervensjon i samarbeid med fastlegene, NKS Olaviken alderspsykiatriske sykehus, de lokale apotekene og kommunenes hjemmetjenester:

- Alle pasienter i målgruppen får skriftlig og muntlig informasjon fra fastlege om mulige helseproblemer knyttet til medikamentbruken, og et anbefalt nedtrappingsregime. Begrenset tilbud om oppfølging hos fastlege.
- De pasienter som ikke klarer å trappe ned til seponering ved hjelp av dette blir etter en klinisk vurdering satt opp til poliklinisk nedtrapping i samarbeid med i. NKS Olaviken Alderspsykiatriske poliklinikk og kommunal hjemmetjeneste ii. Avd. for rusmedisin, poliklinisk behandling.
- De pasienter som ikke klarer å trappe ned til seponering ved hjelp av dette, får tilbud om innleggelse ved NKS Olaviken Alderspsykiatriske sykehus 5. Utvidet nevropsykologisk testing: Et utvalg av pasientene vil få tilbud om en mer inngående nevropsykologisk testing før, under og umiddelbart etter nedtrappingen, oppfølgende testing tre måneder og ett år etter seponering. Anslagsvis bruk av tid til slik testing er 3-4 timer pr pasient.

Høsten 2012: Oppstartmøte med førstelinjen i Nordhordland 28.november. Oppstartmøte med NPS Olaviken 19.desember. Skriftlig invitasjon til førstelinjetjenesten. Pasientinformasjon, samtykkeskjema. Søknad om godkjenning av opplæring som emnekurs for fastlegene.

Prosjektgruppe. Svein Skjøtskift (overlege, AFR), Frode Wikne (direktør NKS Olaviken), Linn-Heidi Lunde (psykologspesialist, AFR), Erik Hauge (overlege NKS Olaviken), Astrid Nordrik (fastlege)

Fremdriftsplan:

- Januar – mars 2013: Informasjon og opplæring fra Avdeling for rusmedisin om nedtrapping, motiverende samtale og relevant testing til involverte parter.
- Fra april 2013: Inkludering av pasienter i prosjektet. Foreløpig evaluering av epidemiologi og behandlingsresultat
- Fra mars 2014: Evaluering av testresultat kognitiv funksjon, symptomutforming og livskvalitet og fysisk funksjon ett år etter seponering.

Strategiske midler - rus 911617

Amfetamin og psykose

Prosjektansvarlig: **Else-Marie Løberg** (else.marie.loeberg@psybp.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

Amfetaminpsykose og nevrokognisjon

Amfetamin og metamfetamin gir en høy risiko for psykoseutvikling, men vi vet lite om hvorfor noen utvikler psykose ved slikt misbruk. Kunnskap om dette vil ha betydning for forebygging og oppfølging av amfetaminrelaterte psykoser.

Amfetamin (inkl. metamfetamin) er det illegale stoffet som gir flest akuttpsykiatriske innleggelser i Norge. Det er av stor klinisk nytteverdi å bedre forstå hvorfor noen utvikler en psykose ved amfetaminbruk, og hvorfor noen med rusindusert psykose utvikler en primærpsykose. Studien er utformet for å se om nevrokognitiv fungering har en sammenheng med utvikling av psykose ved amfetaminmisbruk, og om nevrokognitiv fungering har en sammenheng med hvilke pasienter med rusindusert psykose som utvikler en primærpsykose etter ett år.

Pasienter med rusindusert psykose følges opp med en omfattende klinisk utredning ved flere testtidspunkter i ett år. Slik kan vi se på endringer over tid, og i større grad se om nevrokognitiv fungering faktisk kan være en prediktor ift psykoseutvikling. Nevrokognitiv fungering undersøkes ved hjelp av nevropsykologiske tester og fMRI (Funksjonell Magnetresonanstomografi). Nevrokognitiv fungering hos personer med amfetaminmisbruk og psykosesymptomer blir sammenlignet med personer med kun amfetaminmisbruk og schizofreni. Studien innebærer et samarbeid mellom kliniske forskningsmiljøer innen Helse Vest i Bergen og Stavanger, samt integrering av forskningsmiljøer på rus, psykiatri og nevrovitenskap. Studien er dr. gradprosjekt og inngår i paraplyprosjektet Bergen Psykoseprosjekt 2. Prosjektet er godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk. I 2012 har pasientinkluderingen blitt trappet opp, parallelt med kvalitetssikring av datainnsamlingen. Preliminære resultater har blitt presentert på flere nasjonale og internasjonale konferanser. Den første artikkelen i prosjektstipendiatens doktorgradsarbeid er nå klar for innsending, og to artikler om temaområder som prosjektet omhandler er publisert internasjonalt. Studien avsluttes etter planen i 2014.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Løberg Else-Marie, Nygård Merethe, Berle Jan Øystein, Johnsen Erik, Kroken Rune A, Jørgensen Hugo A, Hugdahl Kenneth
An fMRI Study of Neuronal Activation in Schizophrenia Patients with and without Previous Cannabis Use.
Front Psychiatry 2012;3():94. Epub 2012 okt 30
PMID: 23115554

Bramness Jørgen G, Gundersen Oystein Hoel, Guterstam Joar, Rognli Eline Borger, Konstenius Maija, Løberg Else-Marie, Medhus Sigrid, Tanum Lars, Franck Johan
Amphetamine-induced psychosis - a separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable?
BMC Psychiatry 2012 Dec;12(1):221. Epub 2012 des 5
PMID: 23216941

3 forskningspublikasjoner i 2012

Helle S, Gjestad R, Johnsen E, Kroken R A, Jørgensen HA, Løberg E-M.
Cogn changes in non-affective psychosis the first 4-6 weeks after adm to a psychiatric acute ward: effects of substance use.
In Press. Cognitive changes in non-affective psychosis the first 4-6 weeks after admission to a psychiatric acute ward: effects of substance use. Schizophrenia Bulletin, supplement. Abstract.

Helle S, Johnsen E, Gjestad R, Kroken R A, Jørgensen J A, Løberg, E-M Løberg.
Neurocognitive functions recover from acute phase to three month-follow up in patients with non-affective psychotic disorders.
2012. Journal of the International Neuropsychological Society, 18, supplement 2, 87. Abstract.

Helle S, Johnsen E, Gjestad R, Kroken R A, Jørgensen J A, Løberg, E-M Løberg.
Clinical differences in acute-phase non-affective psychotic disorders with and without substance use.
2012. Schizophrenia Research, 136, supplement 1, 199. Abstract.

Strategiske midler - rus 911530

Barn, rus og vold

Prosjektansvarlig: **Sverre Nesvåg** (sverre.martin.nesvaag@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

Fedre, Rus og Vold

Vi ønsker med denne studien å få mer kunnskap om hvordan fedre som utøver vold i nære relasjoner og som har et problematisk forhold til rusmiddelbruk, opplever seg selv som omsorgspersoner. Vi ønsker å undersøke i hvilken grad de klarer å sette seg inn i barns behov, og hvordan de representerer relasjonen til barna sine mentalt.

Rusmiddelmisbruk og utøvelse av vold i nære relasjoner har sammenheng med å vokse opp i et ustabilt hjemmemiljø. Et sentralt funn er den tydelige sammenhengen mellom foreldrenes egne utrygge tilknytningserfaringer på den ene siden, og deres begrensede evne til følelsesregulering, konflikthåndtering, sensitivitet for og fortolkning av barns signaler på den andre. Usikkerhet rundt nærhet og intimitet, impulsivitet, sjalusi, ukontrollert aggresjon, rusmisbruk og manglende evne til følelsesregulering er vanligere hos mennesker som har en utrygg tilknytningserfaring. Et grunnleggende trekk ved disse atferdsmønstre og mellommenneskelige brister er en nedsatt evne til å sette seg inn i andres emosjonelle og tankemessige opplevelse.

De fleste studier rundt forskjell i opplevelse og fortolkning av eget foreldreskap har fokusert på mødre med sped- og småbarn. Noen få studier har tatt utgangspunkt i å undersøke fedres tanker om eget foreldreskap – da med hovedfokus på hvordan minner av å vokse opp med foreldrene sine preger ens stil som far i voksen alder. Her finner man at menn som har en utrygg tilknytningsstil i liten grad viser innsikt i og refleksjon rundt hvordan de som voksne preges av erfaringer de gjorde som barn - noe som fører til at de benytter seg av få, begrenset sensitive og lite empatiske foreldrestrategier overfor sine barn.

I denne studien skal vi undersøke hvordan menn som tar kontakt ved et psykotераapeutisk lavterskeltilbud for personer som utøver vold i nære relasjoner opplever om sin relasjon til sine barn. I tillegg til å bli intervjuet rundt disse temaer, skal mennene også fylle i en del skjemaer som kartlegger deres alkohol- og rusvaner, opplevd stress i foreldrerollen, bruk av vold eller trusler i relasjoner, og om de har opplevd enkelte eller langvarige traumatiske hendelser i livet.

Hensikten med studien er å få bedre kunnskap om hvordan det å vokse opp i ustabile kår preger menn som voksen i foreldrerollen, og hvilke strategier de benytter for å håndtere følelsesmessige utfordringer i foreldrerollen.

Prosjektet er søkt godkjent hos Regional komité for medisinsk forskningsetikk.

I løpet av 2012 har vi startet opp datainnsamlingen. Vi har intervjuet 20 menn som har søkt hjelp ved Alternativ til Vold Stavanger for volds- og aggresjonsproblemer i familien rundt deres opplevelse av sin relasjon til et av sine barn. Vi har også screenet disse deltakerne for traumeerfaringer i et livsløpsperspektiv, opplevd foreldrestress, samt rus – og alkoholvaner det siste året.

Prosjektet har blitt presentert på den nordiske konferansen «Barnet og Rusen» i Sandefjord i september 2012 som et plenumsforedrag.

I løpet av 2013 er målet å avslutte datainnsamlingen for den kliniske gruppen og for kontrollgruppen.

Strategiske midler - rus 911590

Nevrobiologiske/ -psykologiske normaliseringsprosesser etter russtopp

Prosjektansvarlig: **Sverre Nesvåg** (sverre.martin.nesvaag@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

Nevropsykologiske endringsprosesser etter russtopp

I prosjektet skal en studere nevropsykologiske endringsprosesser og effekten på behandlingsresultater ved rusmiddelavhengighet. Formålet er å studere hvordan kognitiv rehabilitering kan påvirke disse endringsprosessene. Utførende forsker er phd-stipendiat Egon Hagen og Thomas Svendsen er prosjektmedarbeider med ansvar for deltakeroppfølgingen.

Det er vist at pasienter som har en intakt kognitiv fungering gjennomgående viser bedre oppfølging og større utbytte av behandling for rusmiddelavhengighet. Samtidig vet vi at mange typer behandling for rusmiddelavhengighet er kognitivt krevende. Mange behandlingsregimer forutsetter evne til stresshåndtering, evne til å motiveres av langsiktige mål, evne til langsiktig planlegging, evne til å opprettholde vedvarende oppmerksomhet, og impulskontroll.

Vår hypotese er at tilpasningen mellom pasientens kognitive status og intellektuelle krav i behandlingsopplegget ikke alltid er godt nok "timet"- og at dette vil kunne komplisere forløp og effekter av de behandlingsmessige tiltak som iverksettes.

I en gruppe av rusmisbrukere ønsker vi å undersøke fungering av belønningssystemer, eksekutive funksjoner og stressmestring 1) før avrusing / behandlingsoppstart – 2) under ulike faser av behandlingen og 3) i faser ved samfunnsintegrasjon/stabilisering av rusfri livssituasjon etter avsluttet behandling.. Hensikten er å avdekke disse faktorenes rolle som mediator og moderator for langtidsresultater av behandlingen.

Viktig mål vil være å avdekke ny kunnskap om forløpet av endringsprosesser for en sammensatt gruppe med rusmisbrukere samt å se i hvilken grad vi kan påvirke nevropsykologiske normaliseringsprosesser ved bruk av kognitive rehabiliteringsteknikker.

Rekrutteringen til prosjektet startet i mars 2012 og pr. 31.12 er det 99 rekrutterte. Frafallet er svært lite. Så langt er det bare en pasient som har trukket seg og som dermed ikke følges opp videre. I løpet av 2012 er planen å ha rekruttert 250 prosjektdeltakere. Publisering på baselinedata planlegges i 2012.

Strategiske midler - rus 911758

Alkohol og folkehelse

Prosjektansvarlig: **Sverre Nesvåg** (sverre.martin.nesvaag@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

Prosjektet består av to delprosjekt: 1. Alkoholkonsum og somatiske symptomer og 2. Alderspensjon og helseatferd (med alkoholbruk som en type atferd) I begge studier benyttes det data fra store helseundersøkelser og offentlige registre. Utførende forsker er Jens Skogen.

1. Alkoholkonsum og somatiske symptomer.

Angst, depresjon og somatiske symptomer er assosiert i befolkningsundersøkelser. Samtidig har noen studier vist at høyt alkoholkonsum/alkoholavhengighet er forbundet med høyere prevalens av somatisering, angst og depresjon, mens andre ikke har funnet slike sammenhenger. Tidligere studier har vist at alkoholkonsum er kurvilnært assosiert med symptomer på angst og depresjon. Ingen studier har undersøkt assosiasjonen mellom hele spennvidden av alkoholkonsum og somatiske symptom (somatiseringstendens), og dette kan være med på å forklare motstridende funn tidligere rapportert. Vi ønsker å undersøke sammenhengen mellom avholdenhet, alkoholkonsum og somatiske symptomer (somatiseringstendens) i befolkingsundersøkelsen "Helseundersøkelsen i Hordaland (HUSK)".

2. Alderspensjonering og helseatferd.

Forventet levealder er stadig økende, samtidig som gjennomsnittlig pensjonaldager er synkende. Dette fører til at flere vil leve lenger i pensjonisttilværelsen. Få studier har tidligere undersøkt hvordan helse og helse-relatert atferd endrer seg i overgangen fra arbeidsliv til alderspensjon. Vi ønsker derfor i dette studiet å se på fysisk aktivitet, røykevaner og alkoholvaner i forbindelse med overgang til pensjonisttilværelsen. Disse tre helserelaterte vanene er valgt fordi de tidligere er vist å ha stor betydning for helse, sykdom og fungering.

I 2012 har en fått tilgang til de aktuelle datasettene for begge delstudiene og utført de første analysene. Publisering i 2013.

Strategiske midler - rus 911527

ADHD blant rusmiddelavhengige

Prosjektansvarlig: **Arvid Skutle** (arvid.skutle@bergensklinikkene.no), Stiftelsen Bergensklinikkene
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

Internasjonalt studie om prevalens og diagnose

Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) er ofte en tilleggslidelse og kompliserende faktor for personer med rusmiddelavhengighet. Vårt mål har vært å få frem pålitelige tall og gode målemetoder for denne dobbeltdiagnosegruppen, for å kunne gi best mulig behandling, og helst i en tidligere fase av utviklingen av rusproblemene.

Sentrale kjennetegn ved ADHD er redusert konsentrasjon, rastløshet og impulsivitet registrert før 7-årsalderen, og som ubehandlet følger en i ulik grad og i ulik form gjennom store deler av livet. Studier viser at forekomsten av ADHD blant rusmiddelavhengige varierer mellom 15 og 30 %. Mangel på europeiske prevalensstudier, samt metodiske svakheter og unyanserte utvalg i amerikanske studier, er bakgrunn for at vi ved Stiftelsen Bergensklinikkene deltar. I alt deltar rusklinikker i 13 land (fra Europa, samt USA og Australia) i studiet kalt "The International ADHD Substance use Prevalence study (IASP).

ADHD er dokumentert å være en alvorlig risiko for tidlig utvikling og opprettholdelse av rusmiddelavhengighet. Uavhengig av evt. andre psykiske lidelser har voksne med ADHD dobbelt så stor risiko for utvikling av rusmiddelavhengighet som voksne uten diagnosen. Dessuten kan ubehandlet ADHD vanskeliggjøre, og føre til større grad av "drop out" i rusbehandling. Tidlig identifisering og behandling av ADHD er viktig for å kunne forebygge utviklingen av rusmiddelavhengighet. Valide og korte screening- og diagnoseverktøy er imidlertid viktig i dette arbeidet.

Målet med denne studien er å kartlegge omfanget av dobbeltdiagnosen rusmiddelavhengighet og ADHD, og i kombinasjon med andre typer av psykiske helseproblemer. Et annet mål har vært å teste validitet og kvalitet til asrs-v1.1. ("Symptomsjekkliste for ADHD- selvrappoteringskala for voksne"), et mye brukt internasjonalt screeninginstrument på ADHD. Målet har vært å teste ut asrs-v1.1 under mest mulig standardiserte og like betingelser, for å få et best mulig internasjonalt basert og pålitelig måleresultat.

Resultater fra screening med asrs-v1.1- ble sammenlignet med resultater fra mer omfattende diagnostisering ved hjelp bruk av "Conners 'ADHD diagnostic interview for dsm-iv (caadid)". Basert på våre nasjonale tall med ca. 200 pasienter i behandling for rusmiddelavhengighet var sensitiviteten av asrs-v1.1 94 %: mer enn ni av ti rusmiddelavhengige pasienter med ADHD ble oppdaget. Spesifisiteten var 59 %: seks av ti rusmiddelavhengig pasienter uten ADHD ble korrekt identifisert. De positive og negative prediktive verdier var på henholdsvis 68 % og 91 %.

Basert på tidligere forekomstresultater med asrs-v1.1, og med en positiv prediktiv verdi på 68 %, er det anslått at hver tredje rusmiddelavhengig pasient også lider av ADHD, et funn som understreker behovet for pålitelig screening og vurdering. I denne forbindelse har asrs-v1.1 vist seg å være et praktisk screeninginstrument fordi det er kort, lett å håndtere i en travel klinisk setting, og oppdager de fleste rusmiddelavhengig pasienter med en ekte ADHD. Utfordringen er hvordan man kan øke den positive prediktive verdien og redusere antall falske positive screening-identifiseringer. Ved å ta utgangspunkt i pasienter med positive screeningresultater kan man ved en etterfølgende og kort undersøkelse finne frem til dem som reelt sett har ADHD, og dem som "bare" har ADHD-lignende symptomer som har slått ut på screening. Da blir det viktig å kartlegge hvilke andre psykiske lidelser som kan gi slike utslag og som har overlappende symptomatologi til ADHD, herunder bipolare lidelser og ulike personlighetsforstyrrelse. Dette er også fokus i studiet.

Resultatene over er basert på norske data, og de internasjonale resultatene blir i disse dager publisert i internasjonale tidsskrift.

1 forskningspublikasjon i 2012

Bu, E.T.H., Skutle, A., Dahl, T., Løvaas, E. & van de Glind, G.

Validering av AD/HD screeninginstrumentet ASRS-v1.1 i forhold til pasienter i behandling for rusmiddelavhengighet.

Tidsskrift for Norsk Psykologforening, 49, nr 11, 1067-1073

Brukermedvirkning i tjenesteutvikling

Prosjektansvarlig: **Finn Trædal** (finn.tradal@helse-forde.no), Helse Førde HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

I 2012 har forskningssamarbeidet med pasienter, personal og ledelse gjort det mulig å integrere en anvendbar medvirkningsmodell i behandlingseenheten. Hovedmålet om økt brukermedvirkning er oppnådd, det er etablert nye arenaer for personal- og brukermedvirkning, og pasienter inviteres inn, og påvirker i fora de tidligere ikke har hatt tilgang til.

I januar ble forskningsteamet med pasientfokus etablert, det besto av medforskere fra pasientene og prosjektleder. De planlagte kursene ble gjennomført og medforskerne fikk kontinuerlig veiledning av prosjektleder. I dette forskningsprosjektet regnes anvendelse og utvikling av følgende forskningsmetode som resultat i seg selv, da forskningsteamets erfaringer med metodebruk er fundamentet for en ny metode for brukermedvirkning.

Medforskerne fikk en gjennomgang av flerstegsfokusgruppeintervjumetoden og erfaringene med pilotintervjuene. I den påfølgende medvirkningsprosessen ble en medforskerinitiert modell til. Denne kan betegnes som ryggraden i brukermedvirkningsmetoden som er under utvikling. Medforskerne gjennomførte 5 medforskerstyrte flerstegsgrupper med personal, pasienter og ledelse. De kvalitetssikret intervjuguiden som personalet hadde laget i 2010 til 5 medforskerstyrte individuelle intervju med pasientene. Prosjektleder var med som observatør (fl.stg.gr.), deltakende observatør (ind. int.) og referent. I mars 2012 presenterte forskningsteamet funnene fra medforskningen i et dialogseminar. Her deltok ledelse, personal og pasienter, og det ble fremmet forslag til utvikling og forbedring av behandlingseenheten. Resultatene fra dette dialogseminaret ble gjengitt i Erfaringsrapportens del 1. Denne rapporten kan betraktes som en foreløpig handlingsplan som kontinuerlig evalueres i løpet av medforskningsperiodene. Medforskerne presenterte også sine erfaringer med flerstegsmetoden i Forum for praksisnærforskning HiHm.

Forskningsteamet laget som planlagt et forslag til selvobservasjonsskjema for personalet. Dette skjemaet fokuserte på kommunikasjon mellom miljøpersonal og pasienter. Skjemaforlaget ble revidert og godkjent av personalet for selvobservasjonsperioden mai-august 2012. Kurs i selvobservasjon til personal ble avlyst pga manglende interesse, og ledelsen ba om en forlengelse av perioden til november av samme grunn.

I august 2012 ble et nytt forskningsteam med miljøpersonal og prosjektleder etablert. Forskningsteamet med personalfokus hadde nesten tilsvarende løp med kursing, 3 medforskerstyrte flerstegsgrupper og 5 individuelle intervju med personal. De presenterte sine funn i dialogseminar 2, og derfra kom det anbefalingene til erfaringsrapportens del 2.

I november var det kommet inn 10 selvobservasjonsskjemaer, dermed var ikke dataene representative og de kunne ikke brukes videre. Som planlagt videreutviklet medforskerne fra personal skjemaet til et observasjonsskjema for pasientenes observasjon av personal. Dette ble sendt på høring til personal og ledelse. Observasjonsperioden ble avlyst både pga en misforståelse og manglende interesse fra personalet.

Ett av hovedresultatene i løpet av 2012 er medforskerne fra pasientenes initiativ: Idesmia. En arena for mer likestilt og dyptgående diskusjon om temaer som opptar pasienter, personal og ledelse, her fremmes også forslag om tjenesteutvikling. Den er fremdeles aktiv i dag.

I tillegg ble det satt opp en arbeidsgruppe med to personal og to pasienter som var med og planlegge tema og innhold i Samhandlingskonferansen for dette året. Et av fremleggene her var fra en medforsker fra personal, om hans erfaringer fra medforskningsprosessen med pasientfokus.

I tråd med funnene om kompetansehevingsbehov har en medforsker fra personal og en tidligere pasient holdt fagdager for personal og ledelse. Medforsker fra pasientene og en pasient har vært med i en arbeidsgruppe for omstilling av behandlingstøtte. Det er også konkrete eksempler på hvordan pasienter, personal og ledelse har brukt flerstegsgruppene og dialogseminarene til å formidle behov for, og gjennomføre tjenesteutvikling og opprustning.

Strategiske midler - rus, infrastruktur 911514

Kvalitetsregister for rusbehandling

Prosjektansvarlig: **Amund Aakerholt** (amund.aakerholt@helse-stavanger.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

Helse Vest har gitt Helse Stavanger ved KORFOR i oppdrag å utvikle og prøve ut et kvalitetsregister for rusbehandling. Arbeidet i 2012 har handlet om å revidere den prototypen som ble prøvd ut i 2011 og deler av 2012.

Arbeidsgruppen for registeret består av undertegnede, Janne Årstad og Barclay Stevenson fra KORFOR og Zhanna Gaulen og Arild Opheim fra Helse - Bergen. Videre samarbeider vi med KKF, forsknings- og kvalitetsregistre i Helse Vest og Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering i Tromsø. Referansegruppen består av Mette Idsøe, Helse Stavanger; Linda Os, Helse Førde; Mirjam Hartveit, Helse Fonna; Arild Opheim, Helse Bergen; Erik Iversen, Bergensklinikkene; Ane Johannessen/ Marie Waatevik, Fagsenter for medisinske kvalitetsregistre og Sverre Nesvåg, Barclay Stevenson og Amund Aakerholt fra Korfor.

Målsettingen med kvalitetsregisteret er å identifisere innhold i, - og forhold og hendelser rundt behandlingsforløp som bidrar til mestring av skadelig bruk eller avhengighet av rusmidler.

Arbeidet i 2012 år har i hovedsak dreid seg om å oppsummere og bearbeide erfaringene fra utprøving av første utkast til registeret, kalt prototyp 2011. Prototypen ble prøvd ut på poliklinikker i tre av foretakene og på to private institusjoner. Vi ønsket tilbakemelding på om registeret var forståelig, anvendbart og dekkende.

Prototypen var svært omfattende og dels tidkrevende. På bakgrunn av tilbakemeldinger og omfattende bearbeidelse i arbeidsgruppen utviklet vi, i løpet av høsten, en betydelig slankere versjon av registeret. Denne versjonen, kalt Alfa, begynte vi så å prøve ut på brukere ved et døgntiltak. Alfa vil inneværende år så bli prøvd ut på langt flere tiltak enn vi gjorde ved den første utprøvingen i 2011/12. Fortsatt er målsettingen for utprøvingen å få tilbakemelding på om registeret er anvendbart for formålet. Videre vil vi å arbeide for en ytterligere slanking eller innstramming av registeret. Gjennom utviklingen av Alfa har vi lagt vekt på å lage et register hvor brukerne selv kan fylle ut store deler av det. Dette gjelder særlig spørsmål knyttet til opplevd nytte av behandling, hendelser og egen aktivitet som har bidratt til av endring av rusvaner, egen rushistorie og opplevd belastning som medvirkende årsak til utvikling av rusproblemer. Vi planlegger å ha klar en versjon for eventuell implementering ved utgangen av inneværende år.

For å identifiserte data innhentes fra flere foretak ble det i 2012 søkt om konsesjon fra Datatilsynet for oppbevaring av data fra utprøvingen. Konsesjon er gitt, og etter søknad ble det opprettet et sentralt lagringsområde gitt av Helse Vest IKT. Konsesjonen forutsettes informert samtykke fra pasienter som deltar, og at data fra utprøvingen slettes innen utgangen av 2015. Dersom det skal forskes på data fra utprøvingen kreves det særskilt godkjenning fra REK. I den kommende utprøvingen blir det viktig å få med døgntiltak og tiltak som i hovedsak arbeider med pasienter med avhengighet knyttet til bruk av alkohol og/eller legemidler.

Den nye versjonen er utformet rundt følgende hovedvariabler:

- Demografiske opplysninger
- Sosiale forhold, dvs. særskilte negative eller positive forhold og hendelser som kan ha betydning for avhengighetsproblemene slik bruker ser det.
- Behandlingsinnsatser, både i aktuell enhet og mellom samarbeidende instanser. Hvilke forhold kartlegges ved inntak og hva er innholdet i behandlingen som gis?
- Motivasjon for endring med vekt på brukers aktivitet.
- Mestring av eventuelle somatiske lidelser ved inntak i behandling
- Tidligere psykiske lidelser og mestring av aktuelle psykiske problemer
- Rushistorie og mestring av rus- og avhengighetsproblemer.

Community outreach teams as a means of improving inter-sectorial collaboration around service users with substance abuse and mental disorders

Prosjektansvarlig: **Eva Biringer** (eva.biringer@helse-fonna.no), Helse Fonna HF
Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingsskjeder.

Evaluering av ein modell for integrert tilnærming til brukarar med komorbid rus- og psykiatrisk lidning

I norsk og internasjonal samanheng er det vist at brukarar med dobbeltdiagnose rusavhengighet – psykiske lidningar fell 'mellom alle stolar', då tenestetilbodet i liten grad er retta mot deira behov og mange i denne brukargruppa ikkje er i stand til å nyttiggjere seg eksisterande behandlingstilbod i helse- og sosialtenesta. Likevel vil desse brukarane sannsynleg ha potensiale for funksjonsbetring og betring av livskvalitet, gitt at dei får tilbod om oppfølging dei ønskjer og kan nyttiggjere seg av.

Studien vurderer nytten av ein lokalt modifisert modell av såkalla Assertive Community Treatment (ACT-) team (her: 'Samhandlingsteam') for å oppnå betra koordinering mellom nivå i helsetenesta og sosialtenesta kring den enkelte brukar. Implementeringa av 'Samhandlingsteam' er i tråd med 'Samhandlingsreformen' og det er difor naturleg å evaluere desse team sin evne til å oppnå betra intersektoriell samhandling.

Metode: Brukarane av teamet (N=40) har dobbeltproblematikk i form av alvorleg psykisk lidning og rusmisbruk. Ti av brukarane gjennomgår eit semistrukturert forskingsintervju med fokus på opplevd koordinering av tiltak fra NAV, primær- og spesialisthelseteneste.

Studien verkar hypotesegenererande for framtidige større kvantitative effektivitetsstudium og den bidrar til "Recovery"-forskninga internasjonalt. Kommunen har eigarskap til prosjektet gjennom samarbeid med den tverr-sektorielle styringsgruppa for 'Samhandlingsteamet'. Studien er knytt opp mot Yale University, CT, USA

Hovudmålet er å undersøke korleis eit 'Samhandlingsteam' ved eit norsk Distriktpsikiatrisk senter (DPS) påverkar intersektoriell samhandling.

Delmål er å undersøke:

- 1) på kva måte behova til tenestebukarar med lågt funksjonsnivå (grunna alvorleg psykiatrisk sjukdom og/eller rusmisbruk) vert møtt av 'Samhandlingsteamet'
- 2) på kva måte opplever brukar at teamet samhandlar med andre tenestetilbod
- 3) kva ved teamet sin arbeidsmåte det er som hjelper og kva hindrar den individuelle brukaren i å ta ut sitt funksjonspotensiale?

I løpet av 2012 er det påbegynt datainnsamling ved intervju av brukarar av Samhandlingsteamet, samt gjennomgang av aktuell litteratur. Studien starta i juli 2011 og er planlagt ferdigstilt i 2013. Psykolog Øivind Johnsen ved Stord Distriktpsikiatriske Senter er primæransvarleg for studien. Prosjektet er forankra i "Nettverk for forskning på behandlingssliner og samhandling" i Helse Fonna HF, som er leia av Eva Biringer

Validering av måleverktøy til evaluering av koordinering og samhandling innan helsetenestene

Prosjektansvarlig: **Eva Biringer** (eva.biringer@helse-fonna.no), Helse Fonna HF
Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingskjeder.

Validering av spørreskjema - organisering av helsetjenestene

Studien gjelder validering av nye internasjonale måleverktøy, utviklet for å vurdere hvordan koordinering og tverrfaglig samhandling fungerer for pasientforløp. Det gir grunnlag for å vurdere hvordan organisering og endringer slår ut på tjenesten, og bidrar til evaluering av og forskning på eksisterende helsetjenestetilbud og endringer av disse.

Validering av måleverktøyene i norsk kontekst er nødvendig for å kartlegge måleinstrumentenes egenskaper. Det kan for første gang gi norske forskere tilgang til verktøy egnet til å vurdere hvordan tverrfaglig samhandling og organisering av helsetjenestene faktisk fungerer i klinikken. Ansatte i tverrfaglige team skårer utsagn på hvordan et pasientforløp er organisert og koordinert. Det kan eksempelvis utføres før, under og etter innføring av et standardisert forløp og kan dermed påvise med behov for forbedring. Høyere totalskår på instrumentene indikerer at teammedlemmene opplever bedre organisering og samhandling i forløpet generelt. Delskår for ulike dimensjoner som koordinering, oppfølging og kommunikasjon med pasient, indikerer hver for seg hvilke prosesser som fungerer godt eller mindre godt.

Studien gjelder validering av følgende to spørreskjema:

1. Care Process Self-Evaluation Tool (CPSET): Instrumentet måler helsearbeideres oppfatning av organisering av hvordan et pasientforløp eller en del av et slikt forløp er organisert og koordinert i forhold til kontekst, prosess og oppfølging og har 29 utsagn fordelt på 5 dimensjoner. En validering skal utføres for å se hvordan den norske instrumentversjonen oppfører seg (mhp faktorstruktur, interne konsistenser, intern og ekstern validitet m.m.).
2. Relational Coordination: Instrumentet måler kvaliteten på kommunikasjon og relasjoner innen tverrfaglige klinisk team. Instrumentet kan nyttes på tvers av nivå i helsetjenesten.

CPSET er oversatt og godkjent i norsk utgave, basert på oversettelse til norsk og «tilbakeoversettelse» til originalspråket og godkjent i forhold til original flamsk versjon. Eksisterende norsk versjon av Relational Coordination vurderes som tilfredsstillende og benyttes med marginale justeringer.

Prosjektbeskrivelsen er justert og studien ble godkjent av NSD. Instrumentene ble supplert med 4 tilleggsspørsmål for vurdering av kriterievaliditet. Begge instrumentene ble designet og samlet i samme survey i Corporator Surveyor. Instrumentene ble distribuert elektronisk gjennom Corporator Surveyor til somatiske og psykiatriske team i Helse Fonna, og til et somatisk team på Haukeland Universitetssykehus. Møter med klinikkdirktører, forsknings og utviklingsavdelinger og andre aktører på Stavanger universitetssykehus og Haukeland universitetssykehus er gjennomført for å rekruttere respondenter fra de store sykehusene. Ny godkjenning av personvernombud i Stavanger var ønskelig og ble effektivert.

Fase 1 av innsamling av data ble avsluttet høsten 2012 med svarandel på noe under 60 % (142 svar). Det har deretter vært arbeidet med rekruttering av respondenter fra Helse Bergen og Helse Stavanger for fase 2 av datainnsamling for å nå målet på minimum 300 svar for validering. Analyse av foreliggende data startes i januar 2013.

SLAGBEHANDLINGSKJEDEN – BERGEN. Et samarbeidsprosjekt mellom 1. og 2. linjetjenesten

Prosjektansvarlig: **Håkon Hofstad** (hhof@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering.

Hjerneslag er den hyppigste årsak til varig funksjonshemming hos eldre i Norge og antallet forventes å øke i fremtiden. Best mulig rehabilitering etter et hjerneslag er derfor avgjørende. I dette prosjektet ble slagpasienter randomisert til et av tre ulike forløp innenfor konseptet tidlig støttet utskrivning (ESD = Early Supported Discharge) i en randomisert kontrollert studie. Pasientinkludering ble avsluttet i desember 2011.

To av studiearmene benyttet tidlig utskrivning, men med to ulike former for oppfølging i den første fasen etterpå: enten intensivt dagbehandling i institusjon eller tilsvarende tett behandlingsoppfølging i hjemmet. I tillegg ble pasientene i disse to studiearmene tett fulgt av et ambulant koordinerende team under akuttoppholdet og den første tiden etter utskrivning, og de fikk tilbud om strukturert poliklinisk oppfølging tre og seks måneder etter inkludering. Den tredje studiearmen ble behandlet etter dagens prinsipper og rutiner. Pasientene i alle tre armer blir systematisk evaluert underveis med en rekke måleinstrumenter samt objektive tester ved fysioterapeut og ergoterapeut.

Vi vil primært sammenligne resultatet av rehabiliteringen for de tre ulike studiearmene og undersøke hvilken behandling som gir best resultat. Vi ønsker også om mulig å definere hvilke subgrupper av slagpasienter som har mest nytte av ESD-konseptet. Prognostiske faktorer vil kunne defineres med basis i kliniske og demografiske variabler i akuttfasen. Ved hjelp av de gjentatte objektive testene underveis i forløpet vil restitusjonen av tapt funksjon bli særlig nøye kartlagt. I tillegg blir det gjort økonomiske analyser vedrørende det første året etter slag for de tre ulike armene, og etableringsprosessen av studiens behandlingsmodell er belyst ved en organisasjonsstudie i samarbeid med Uni Rokkansenteret.

I alt 347 pasienter ble inkludert i perioden 08.12.08 - 21.12.11. 306 av disse inngår i de videre analysene, idet noen pasienter ble inkludert i strid med inkluderkriteriene og derfor er tatt ut av datamaterialet. Oppfølging og testing ved fremmøte på sykehuset skjer 3, 6 og 12 måneder etter inkludering og avsluttes i januar 2013. Hovedfokus ved 12-måneders evalueringen er en kognitiv kartlegging med psykolog PhD Eike Wehling som hovedansvarlig, samt ulike spørreskjemaer. I tillegg gjennomføres en enklere oppfølging ved 24 måneder, da pasient/pårørende blir kontaktet telefonisk som basis for skåring av ADL-funksjon i tillegg til at pasienten fyller ut noen skåringskjemaer. Denne 24-månedersoppfølgingen avsluttes ved neste årsskifte.

Hovedintensjonen med studien er dels å bekrefte at tidlig utskrivning og rehabilitering med basis i eget hjem er minst like fordelaktig for pasienten som institusjonsbehandling, og dels å sammenligne effekten av de to ulike måtene å gi den rehabiliterende behandlingen på i kommunen. 3- og 6-månedersresultatene er nå delvis analysert. Det er generelt kun beskjedne forskjeller mellom gruppene. Pasienter i de to aktive studiearmene skårer noe bedre for ADL-funksjon enn kontrollgruppen, og bedringen inntreffer raskere i gruppen som behandles i eget hjem.

I tillegg utgjør studien et utviklingsprosjekt for en forbedret slagbehandlingsskjede fra debut av hjerneslag til ferdig rehabilitering i hjemmet, i tett samarbeid med Bergen kommune. Den behandlingsskjeden som nå er etablert i løpet av studiens tre år er fra og med 2012 videreført i Bergen kommune og også utvidet til flere pasientgrupper med øket total kapasitet.

Hovedstudien, hvor overlege Håkon Hofstad er stipendiat, har underveis også gitt opphav til flere delstudier hvor fysioterapeut Bente Gjelsvik, ergoterapeut Tina Taule og logoped Hedda Døli er stipendiater i PhD-prosjekter med problemstillinger innenfor sine fagfelt. I tillegg har fysioterapeut Iris Brunner, som disputerte i desember 2012, hatt nær tilknytning til prosjektet.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Hofstad Håkon, Naess Halvor, Moe-Nilssen Rolf, Skouen Jan Sture

Early supported discharge after stroke in Bergen (ESD Stroke Bergen): a randomized controlled trial comparing rehabilitation in a day unit or in the patients' homes with conventional treatment.

Int J Stroke 2012 May. Epub 2012 mai 18

PMID: 22594689

1 forskningspublikasjon i 2012

Ludvigsen K og Neby S

Prosjektintern rapport - Uni Rokkansenterets bidrag til prosjektet "Slagbehandlingskjeden Bergen"

http://rokkan.uni.no/rPub/files/314_notat_9_2012_ludvigsen_og_neby.pdf

Samhandling mellom kommunale tenester og spesialisthelseteneste i habilitering av barn

Prosjektansvarlig: **Rolf Horne** (rolf.horne@gmail.com), Helse Førde HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering.

Habilitering av barn i Noreg

Undersøkinga genererer kunnskap om praktisering av offentleg arbeid med funksjonshemma barn. Praksisar i habiliteringsarbeidet skapast når strukturar og interesser kjem i spel når aktørane løysar utfordringar knytt til integrasjon, rettar og behov. Teoretisk er studien inspirert av P. Bourdieu og praksisteori.

Minst 2 - 2,5 % av barnepopulasjonen, 0 – 18 år, har funksjonshemmingar med behov som involverer det som kallast habilitering av barn og unge. I den offentlege diskursen reknast kommunale tenester som grunnmuren i habiliteringsarbeidet og spesialisthelsetenesta skal yte spesialiserte tenester når det trengs. I den same diskursen er det ulike medisinske tilstandar som gjev tilgang til offentleg service og ytingar. Eg spør derfor korleis oppfatningar og meiningar i kulturen konstituerer praksisar i det sosiale rommet for habilitering av barn. Historisk har foreldre sin posisjon relatert til funksjonshemma barn skifta frå å ta hand om problema til å setjast på sida av det profesjonelle arbeidet. Dei tenestene som i dag er eit offentleg ansvar knytt til helsevesenet var i stor grad knytt til private verksemdar og med pedagogisk tilnærming.

Studien beskriver og forklarar praksisar som oppstår når foreldre og dei profesjonelle møtast i gitte situasjonar under gitte rammer for å hjelpe barn med funksjonsnedsetjingar i kvardagen. Det arbeidast teoretisk med inspirasjon frå Pierre Bourdieu sin tese om at måten menneske orientere seg, kategoriserer og handlar i sosiale samanhengar kjem frå sitt kulturelle opphav og livssituasjon, og verkar orienterande for korleis menneske oppfører seg i andre samanhengar. Denne posisjonen takast fordi hensikta er å overskride primære erfaringar og konstruere objektive relasjonar som disponerer for sosiale praksisar. Gjennom å beskrive og konstruere strukturar orienterande for rommet habiliteringsarbeidet førekjem i, argumenterast det for at plassen aktørane snakkar, handlar og tek avgjersle frå forklarar handlingar i praksis. Teorien diskuterast med korleis det empiriske materialet frå intervju og observasjonar materialiserer seg gjennom forteljingar frå foreldre og profesjonelle som er involvert i dagens offentlege habiliteringsarbeid.

Det empirisk materiale er gjennomført i tidsrommet hausten 2011 til hausten 2012 i tråd med søknad og retningslinjer frå REK. Prosjektet er godkjent REK, prosjektnr: 2010-03382. Informasjon er henta frå intervju og deltaking i konsultasjonar og møter mellom foreldre og profesjonelle i kommunar og spesialisthelsetenesta. Profesjonelle som er inkludert i studien er dei som inkluderte foreldre har kontakt med for sitt barn i perioden for datasamlinga. Det er gjennomført intervju med aktørane for å framskaffe informasjon om bakgrunn/interesser, handlingar og arbeid for på den måten søke å forstå kompleksiteten dei inngår i habiliteringsarbeidet. Intervju er inspirert av forskingsintervju Bourdieu beskriver i "La Misère du monde".

Fire foreldrepar til funksjonshemma barn og profesjonelle knytt til desse barna er utgangspunktet for det empiriske materialet i studien. Materialet er henta frå intervju og observasjonar knytt til ansvarsgruppemøter og konsultasjonar over ein periode på eitt år. Til saman er det gjennomført 28 intervju med fire foreldrepar og ni profesjonelle.

Førebels er det fleire interessante forhold som er avdekket. Det eine kan konstruerast som eit ansvarsparadoks. Det relaterer seg til foreldre sitt ansvar for omsorga medan det er forvaltningssystema som legitimerer behova deira gjennom lover og skjønn. Det andre er paradokset mellom foreldredeltaking og offentleg makt. Eit tredje forhold er paradokset mellom distanse og nærleik i relasjonane mellom foreldre og profesjonelle, som viser seg for eksempel som kamp og avhengigheit.

3 forskningspublikasjoner i 2012

Horne R

Om habilitering av barn

Presentasjon: Konferanse UiB 5.-6. nov. 2012

Horne R

Familiar med funksjonshemma barn sin kamp

Presentasjon: Praxeologiseminar 8.5-12 UiB/ISF

Horne R

Samhandling mellom foreldre og profesjonelle i kommunale tenester og spesialisthelsetenesta om habilitering av barn

Presentasjon: Uppsala Universitet, Ethos-nätverket. Konferanse 22.-23. nov. 2012

Strategiske midler, samhandlingsforskning 911605

Effekten av telemedisinsk oppfølging av diabetesrelaterte fotsår i kommunehelsetjenesten sammenlignet med tradisjonell oppfølging i spesialisthelsetjenesten

Prosjektansvarlig: **Marjolein Iversen** (Marjolein.Iversen@hib.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingskjeder.

Prosjektet kartlegger om effekten av telemedisinsk oppfølging av diabetes relaterte fotsår i kommunehelsetjenesten i samarbeid med spesialisthelsetjenesten er et likeverdig alternativ til tradisjonell poliklinisk oppfølging i spesialisthelsetjenesten når det gjelder sårtilhelingstid (kluster RCT).

Prosjektet hatt to innledende faser. I 2010/2011 er det gjennomført et preprosjekt (støttet av InnoMed/Prekubator TTO/Helse Vest) og i 2012 et pilotprosjekt i samarbeid med Stavanger kommune, Sandnes kommune og Nasjonalt senter for Samhandling og Telemedisin i Tromsø. Hovedprosjektet: «Telemedisinsk oppfølging av diabetes fotsår - et samhandlingsprosjekt» startet medio oktober 2012 og er planlagt gjennomført innen 3 år. Prosjektet er i tråd med nasjonale føringer og bidrar til økt fokus på forskning om samhandling.

Avslutningen av preprosjektet samt gjennomføringen av pilotprosjektet har tatt mye lengre tid enn planlagt. En vesentlig årsak til forsinkelsene kan knyttes til arbeidet med databehandleravtaler mellom Stavanger HF og involverte kommuner som har tatt lengre tid enn antatt å få på plass. Rutiner og driften på poliklinikken er justert for å tilrettelegge for prosjektstart i hovedprosjektet og det har vært gjennomført to risikovurderinger i samarbeid med nasjonalt senter for samhandling og telemedisin. Høsten 2012 ble det gjort tilpasninger i intervensjonen etter at pilotperioden var gjennomført. Sikkerhetsvurderingene og gjennomførbarheten av intervensjonen har blitt gjennomgått og intervensjonen er pr 15. oktober 2012 fullt utviklet og i gang.

Målgruppen er alle pasienter med diabetesrelaterte fotsår fra Sør-Rogaland som blir henvist til medisinsk endokrinologisk poliklinikk ved Stavanger HF i perioden i de kommende 3 år. Det primære endepunktet i studien er helingstid målt fra tidspunktet pasienten blir inkludert i studien til fotsåret er helet eller studien avsluttet.

I intervensjonsgruppen får hjemmesykepleie tilbud om et tett samarbeid om fotsåroppfølging med spesialisthelsetjenesten (medisinsk poliklinikk). Oppfølgingen skjer ved hjelp av telemedisinsk utstyr (webjournal og smarttelefon). Sykepleier i kommunehelsetjenesten overfører bilder av fotsåret til spesialisthelsetjenesten for vurdering og samhandling. Kontrollgruppen får tilbud om tradisjonell oppfølging på sykehuset. Det er tilfeldig fordelt hvilken kommune som er i intervensjonsgruppen eller kontrollgruppen (kluster RCT).

I løpet av 2012 har prosjektet har vært presentert på åtte forskningskonferanser/fagseminar og det har vært 3 media oppslag. <http://www.sus.no/aktuelt/nyheter/Sider/smart-behandling-med-smarttelefon.aspx>. Gjennom NFR sin tildeling til DiaHealth satsingen i Høgskolen i Bergen har prosjektet fått tildelt en stipendiatstilling.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Graue Marit, Haugstvedt Anne, Wentzel-Larsen Tore, Iversen Marjolein M, Karlsen Bjørg, Rokne Berit
Diabetes-related emotional distress in adults: reliability and validity of the Norwegian versions of the Problem Areas in Diabetes Scale (PAID) and the Diabetes Distress Scale (DDS).
Int J Nurs Stud 2012 Feb;49(2):174-82. Epub 2011 sep 14
PMID: 21924422

1 forskningspublikasjon i 2012

Iversen MM, Hausken MF, Vetlesen K
Forprosjekt Diabetes fotsår. Utvikling av nye telemedisinske systemer/ produkter.
http://www.innomed.no/media/media/prosjekter/rapporter/59_-_Telemedisinsk_oppfolging_av_diabetes_fotsar.pdf
<http://www.innomed.no/nb/prosjektoversikt/oppfolging-og-rehabilitering/telemedisinsk-oppfolging-av-diabetes-fotsar/> InnoMed,
24. april 2012

Tverrfaglig alkoholintervensjon i primærhelsetjenesten - et potensial for samhandling?

Prosjektansvarlig: **Kristian Oppedal** (Kiop@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingsskjeder.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

En randomisert klinisk studie og et fokusgruppeintervju om alkohol intervensjoner og samhandling mellom sykehus og primærhelsetjenesten.

Pasienter med risikofylt alkoholforbruk er overrepresentert i sykehus sammenlignet med i befolkningen generelt. Flere sykehus benytter innleggelse i sykehus som en anledning til å kartlegge pasienters alkoholforbruk og tilbyr korte alkoholintervensjoner som et primærførebyggende tiltak. Effekten av korte alkoholintervensjoner oppgjøres oftest i endret alkoholforbruk og drikkemønster. I en nylig publisert kunnskapsoppsummering var effekten av slike intervensjoner fremdeles inkonklusiv for pasienter i sykehus. Litteraturen tyder på at alkohol intervensjoner med høyere intensitet og tettere oppfølging gir bedre resultater. I denne studien skal vi derfor undersøke effekten av en tverrfaglig oppfølgningssamtale med ruskonsulent og fastlege for pasienter som allerede har gjennomført en kort alkohol intervensjon i sykehus. Studien er en randomisert klinisk studie og inkluderer 60 x 2 pasienter. Det primære effektmål oppgjøres ved Alcohol Use Disorders Identification Test-C (AUDIT-C).

Den kvalitative delen av prosjektet er publisert. Den Randomiserte kliniske studien inkluderer stadig vekk pasienter. Ca halvparten av pasientene er inkludert pt. Prosjektperioden er søkt forlenget ved REK slik at inklusjonen kan fortsette også dette året.

Vedlagt er abstract fra den kvalitative delen.

Aims: To explore general practitioners' (GPs') follow-up experiences with patients discharged from hospital after admittance for alcohol-related somatic conditions. **Design and participants:** Two focus groups with GPs (four women and 10 men), calling for stories about whether the intervention given in the hospital had been recognised by the GP and how this knowledge affected their follow up of the patient's alcohol problem. **Systematic text condensation** was applied for analysis. **Findings:** A majority of the GPs had experienced patients with already recognised alcohol problems being rediscovered by the hospital staff. Still, they presented examples of how seeing the patient in a different context might present new opportunities. Few participants had received adequate information from the hospital about their patient's alcohol status, and they emphasised that a report about what had happened and what was planned was needed for follow up. Care pathways for patients with alcohol problems were seen as fragmented. Yet they described how alcohol-related hospital admissions might function as an eye-opener for the patient and a window of opportunity for lifestyle change. **Conclusions:** Hospital admittances provide important opportunities for change, but hospital care is seen as fragmented and poorly communicated to the GPs. For shared responsibility and follow up, all participating agents, including the patient, must be sufficiently informed about what has happened and what will follow. For the patient, hospital admittance is usually brief, while the relationship with their GP is long term, even lifelong. GPs are therefore key partners for programme development.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Lid Torgeir Gilje, Oppedal Kristian, Pedersen Bolette, Malterud Kirsti

Alcohol-related hospital admissions: missed opportunities for follow up? A focus group study about general practitioners' experiences.

Scand J Public Health 2012 Aug;40(6):531-6. Epub 2012 aug 16

PMID: 22899559

Continuity of care as affected by the process of moving patients from the hospital to the municipal health care service: Describing the experiences of the oldest old patients, their relatives and nurses, using mixed methods

Prosjektansvarlig: **Else C. Rustad** (else.rustad@hsh.no), Helse Fonna HF
Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingsskjeder.

I Norden og herunder Norge, er det et økende forskningsmessig fokus på samhandlende helsetjenester. Vi ønsker med dette prosjektet å få mer kunnskap om hvordan eldre pasienter, over 80 år, deres pårørende og sykepleiere ved spesialisthelsetjeneste og kommunal omsorgstjeneste erfarer overføringen fra pleie og behandling på sykehus til kommunale omsorgstjenester i hjemmet eller ved døgnbasert kommunal institusjon.

Forskning har rettet et kritisk blikk på helsetjenestetilbudet til eldre pasienter, hvor flere helsetjenesteytere, med ulike finansieringssystemer, ulikt kompetansebelegg og til dels mangelfull samhandling sammen skal gi et helhetlig pleie- og behandlingstilbud til den eldre pasientgruppen. Utilstrekkelig samhandling mellom helsetjenestenivåene kan medføre pasientskader, feilmedisinering og økt forekomst av reinnleggelse i sykehus. Studiene har i hovedsak et organisatorisk og administrativt perspektiv knyttet til overføring av pasienter mellom de ulike helsetjenestenivåene. Få norske studier er utført for å kartlegge pasientens erfaringer og behov for samhandlende pleie og omsorgstjenester. Eldreomsorgsforskning omfatter også en breddemessig tilnærming til ulike aldersgrupper. Et mindretall av de studier som er utført inkluderer de eldste eldre, gitt den kognitive funksjonsreduksjon som for den aldersgruppen kan vanskeliggjøre informantrekruttering og datainnsamling. Vi har på denne bakgrunn lite kunnskap om hvordan de eldre, som har størst behov for pleie- og omsorgstjenester, erfarer pasientrollen.

Hensikten med den foreliggende studien er å få mer kunnskap om hvordan eldre pasienter, over 80 år, deres pårørende og sykepleiere ved spesialisthelsetjeneste og kommunal omsorgstjeneste erfarer overføringen fra pleie og behandling på sykehus til kommunale omsorgstjenester i hjemmet eller ved døgnbasert kommunal institusjon.

Prosjektet er forankret i Helsetorgmodellen. Helsetorgmodellen er et samarbeidsprosjekt mellom Helse Fonna, Høgskolen Stord/Haugesund og omliggende kommuner, hvor formålet er å utvikle bedre pasientforløp og helsetjenester til store pasientgrupper hvor helsetjenesten har særlige samhandlingsutfordringer.

Studien gjennomføres ved bruk av "mixed methods". Prosjektet er godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk, februar 2011. Studiens del A, ble påbegynt høsten 2011. Herunder er der gjennomført individuelle intervju med totalt 14 pasienter og 13 pårørende. Intervjuene adresserer tema både knyttet til pasienter og pårørendes erfaringer med selve overføringen fra sykehus til kommunal omsorgstjeneste og forhold vedrørende betydningen av pårørendes hjelp og støtte i overføringsprosessen. Der er også samlet inn overføringsdokumentasjon på de pasienter som inngår i studien. Den første vitenskapelige artikkel vedrørende resultater fra denne delstudie er under utarbeidelse. Prosjektets neste trinn, delstudie B, retter seg mot sykepleiere ved sykehus og kommunal omsorgstjeneste. Vi vil her gjennomføre fokusgruppeintervju med den hensikt og få mer kunnskap om sykepleieres erfaringer med overføring av eldre pasienter mellom helsetjenestenivåene. I tillegg vil fokusgruppene innebære en videreformidling av resultatene fra delstudie A, herunder både intervjuene med pasienter og pårørende, og overføringsdokumentasjonen. Delstudie B vil også omfatte en kvantitativ del hvor sykepleiere fra begge helsetjenestenivåer bes om å fylle ut et kortfattet spørreskjema. Studien forventes ferdigstilt innen 2015.

Strategiske midler, samhandlingsforskning 911671

Samhandling om psykiatriske pasienter på tvers av tjenestenivå - en prospektiv kohortstudie av 6000 pasienter innlagt i akuttpsykiatrien i Helse Bergen

Prosjektansvarlig: **Ketil J. Ødegaard** (keti@haukeland.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Uløste samhandlingsproblemer representerer et stort problem for brukere av psykisk helsevern og medfører dårlig utnyttelse av tjenestenes samlede ressurser. Formålet med studien er å skaffe mer kunnskap om det kliniske forløpet ved psykiske lidelser og forbruk av helsetjenester hos pasienter innenfor kommunene i Helse Bergen sitt opptaksområde.

Undersøkelsen har særlig fokus på undergrupper med mange kontakter på tvers av ulike omsorgsnivå/instanser og ugunstige behandlingsmessige utfall, som villet egenskade, uønskede reinnleggelser og høy dødelighet. Studien hører inn under SIPEA-studien ("Suicidality in psychiatric emergency admissions") som startet i 2005. Studien er forankret i Forskningsavdelingen i Psykiatrisk divisjon, Helse-Bergen, og foregår i samarbeid med bl.a. Nasjonalt senter for selvmordsforskning og – forebygging ved Universitetet i Oslo (UiO).

Resultater fra studien har vist at rundt halvparten av innleggelsene ved den akuttpsykiatriske avdelingen (PAM) i Helse Bergen er begrunnet med selvmordsrisiko og at andelen øker med antall reinnleggelser. Studien har også vist at per i dag spiller legevakten en viktig rolle for personer med psykiske lidelser, da ca. halvparten av innleggelsene til PAM skjer via legevakten. Resultater som ble innsendt til et internasjonalt tidsskrift i 2012 fokuserer på somatiske innleggelser på grunn av villet egenskade etter utskrivning fra psykiatrien, sett i forhold til ulike kjennetegn ved pasientene og oppfølgingen de fikk. Resultatene vil bli publisert i 2013.

En delstudie av alle innlagte pasienter med schizofrenilidelser viste bl.a. at behandling med ett antipsykotisk legemiddel reduserte risikoen for reinnleggelse med 75 %. Behandling ved Distriktpsikiatrisk senter var også gunstig for å forebygge reinnleggelse i denne undergruppen. Videre studier av denne pasientgruppen vil se på fastlegens rolle, betydningen av kommunale oppfølgingstiltak og betydningen av å komme tidlig i gang med behandling for å forebygge både unødvendige reinnleggelser i sykehus og selvmordsatferd.

De nevnte resultatene, som også er presentert for studenter ved ulike utdanningsinstitusjoner, på Forskningsdag i Psykiatrisk divisjon og på konferanser, viser at det er stort forbedringspotensial når det gjelder samhandling og behandlingsskjeder for pasienter med psykiske lidelser. Vi planlegger derfor å søke om at SIPEA-studien, som til nå har vært et rent forskningsprosjekt, også kan bli et kvalitetsregister i Helse Bergen.

I tillegg til tidligere etablert samarbeid med Nasjonalt senter for selvmordsforskning og – forebygging (UiO), Nasjonalt kompetansesenter for legevaktmedisin ved Universitetet i Bergen og kommunene i Helse Bergen sitt opptaksområde, har vi i løpet av 2012 også etablert samarbeid med Kompetansesenter for sikkerhets-, fengsels- og rettspsykiatri i Helse Bergen. Pågående og planlagte delstudier vil kunne bidra med viktig kunnskapsgrunnlag for organisering og evaluering av nye strukturer og tiltak når Samhandlingsreformen iverksettes for psykiatrien.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Koldslund Bjørn Odd, Mehlum Lars, Mellesdal Liv Solrunn, Walby Fredrik A, Diep Lien M
The suicide assessment scale: Psychometric properties of a Norwegian language version.
BMC Res Notes 2012;5():417. Epub 2012 aug 7
PMID: 22870950

Johansen Ingrid H, Mellesdal Liv, Jørgensen Hugo A, Hunskaar Steinar
Admissions to a Norwegian emergency psychiatric ward: patient characteristics and referring agents. A prospective study.
Nord J Psychiatry 2012 Feb;66(1):40-8. Epub 2011 aug 10
PMID: 21830847

Kroken R A, Mellesdal L S, Wentzel-Larsen T, Jørgensen H A, Johnsen E
Time-dependent effect analysis of antipsychotic treatment in a naturalistic cohort study of patients with schizophrenia.

Eur Psychiatry 2012 Oct;27(7):489-95.
PMID: 21683554

3 forskningspublikasjoner i 2012

Kroken RA, Melleldal LS, Jorgensen HA, Wentzel-Larsen T, Johnsen E
Antipsychotic treatment for patients with schizophrenia; patient-decided and clinical-decided discontinuations
European Psychiatry, Volume 27, Supplement 1, 2012, Page 1

Kroken RA, Kjelby E, Wentze-Larsen T, Melleldal LS, Jorgensen HA, Johnsen E
Time to discontinuation of antipsychotic drugs in a Schizophrenic cohort: Influence of current treatment strategies
Schizophrenia Research, Volume 134, Supplement 1, April 2012, Page S354

Dahle SB, Johnsen E, Ødegaard K
Prevalence of identified substance intake, related substance use diagnosis and a scope of the diagnostic complications. A review
Særoppgave, Medisinsk fakultet, Universitetet i Bergen. 2012

Prioritering på tvers av kliniske fagområder

Prosjektansvarlig: **Ole Fridtjof Norheim** (Ole.Norheim@isf.uib.no), Helse Bergen HF

Prioritering på tvers av kliniske fagområder

Målet for den strategiske satsningen er tredelt: I) å utvikle metoder for å sammenlikne og evaluere prioritering på tvers av kliniske fagområder, II) å analysere variasjoner i prioriteringspraksis, III) å bygge et sterkt fagmiljø for forskning om prioritering. I år vil nevne tre studier som særlig angår delmål I: Metodeutvikling.

1. Definisjon og estimering av "tilstandens alvorlighetsgrad"

I artikkelen "Fairness and priority setting: how to compare severity of disease and effectiveness of interventions on the same scale. A modelling study." (akseptert for publikasjon i BMJ Open, skrevet av Lindemark F, Norheim OF & Johansson KA), viser vi hvordan ett av tre kriterier i prioriteringsforskriften, sykdommens alvorlighetsgrad, kan fortolkes og estimeres på samme skala som intervensjonens effekt. Vi argumenter for og viser at sykdommens alvorlighetsgrad kan måles som absolutt tap av helsegevinst uten helsehjelp. Dette har betydning ved prioritering på tvers av fagområder. Vi viser blant annet at alvorlighetsgraden for alvorlig revmatoid artritt er større enn for hofteladdssartrose, og at dette kan tillegges vekt ved sammenligning av effekt og kostnadseffektivitet.

2. Prioritering av andre gangs ventilkirurgi ved endokarditt hos rusavhengige pasienter.

I artikkelen "Skal de få enda en sjanse? En etisk analyse av andre gangs ventilkirurgi hos rusavhengige pasienter" (under vurdering i Tidsskriftet, skrevet av Ingrid Miljeteig, Steinar Skrede, Jørund Langørgen, Rune Haaverstad, Håkon Sjørnsen, Ola Jøsendal og Ole Frithjof Norheim) analyserer vi om det er faglig og etisk akseptabelt å ikke prioritere klaffekirurgi til ruspasienter. Flertallet av forfatterne mente etter gjennomgang av den etiske analysen at det som hovedregel bør tilbys ventilkirurgi ved residiv av infeksøs endokarditt hos rusmiddelavhengige pasienter. Mindretallet mener at det medisinske kunnskapsgrunnlaget er dårlig, og at det må gjøres en individuell vurdering av den enkelte pasients rusmestring før operasjon tilbys. Dette resultatet har betydning ved prioritering på tvers av fagområder fordi det identifiserer utfordringer med hensyn på hvordan sammenligning av evidens, effekt og alvorlighetsgrad kan gjennomføres. Et argument som var avgjørende for flertallet var at effekten av klaffekirurgi er omtrent like stor som effekten ved enkelte kostbare cellegifter som vi velger å prioritere. Et argument som var avgjørende for de som mente at dette tiltaket ikke bør prioriteres var at evidensgrunnlaget er mye svakere enn for enkelte nye cellegifter.

3. Tilgang til fødeinstitusjoner i Norge

I Norge har desentralisert omsorg i svangerskap, fødsel og barseltid vært vektlagt. Samtidig ble antallet fødeinstitusjoner redusert fra 95 til 51 mellom 1979 og 2009. Formålet med vårt arbeid er å studere reiseavstand til fødeinstitusjon for kvinner i fertile alder, risiko for ikke-planlagt fødsel utenfor institusjon og komplikasjoner hos mor i forbindelse med fødsel. Vår hypotese er at kvinner i Norge har hatt god og likeverdig tilgang til slike helsetjenester uavhengig av bosted. Første artikkel er basert på Medisinsk Fødselsregisters perinatal database og klargjøres for publikasjon våren 2013. Foreløpige analyser fra dette arbeidet er presentert muntlig nasjonalt og internasjonalt. Vi finner blant annet at fødsler under transport har økt i perioden vi studerer.

Utgifter til registerkobling og konferansedeltagelse er finansiert via Helse Vest. HE mottar lønnsmidler som PhD stipendiat fra institutt for samfunnsmedisinske fag ved UiB. Forskningsutvalget ved institutt for samfunnsmedisin bevilget i 2012 kr 50 000 til dekning av utgifter ved registerkobling og beregning av reiseavstand.

7 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Wisløff Torbjørn, Selmer Randi M, Halvorsen Sigrun, Fretheim Atle, Norheim Ole F, Kristiansen Ivar Sønbo
Choice of generic antihypertensive drugs for the primary prevention of cardiovascular disease—a cost-effectiveness analysis.
BMC Cardiovasc Disord 2012;12():26. Epub 2012 apr 4
PMID: 22475076

Fretheim Atle, Odgaard-Jensen Jan, Brørs Odd, Madsen Steinar, Njølstad Inger, Norheim Ole F, Svilaas Arne, Kristiansen Ivar S, Thürmer Hanne, Flottorp Signe
Comparative effectiveness of antihypertensive medication for primary prevention of cardiovascular disease: systematic review and multiple treatments meta-analysis.
BMC Med 2012;10():33. Epub 2012 apr 5
PMID: 22480336

Johri Mira, Norheim Ole Frithjof
Can cost-effectiveness analysis integrate concerns for equity? Systematic review.
Int J Technol Assess Health Care 2012 Apr;28(2):125-32. Epub 2012 apr 12
PMID: 22494637

Meland Eivind, Gjelsvik Bjørn, Madsen Steinar, Norheim Ole Frithjof
[Thiazides is still well-founded treatment].
Tidsskr Nor Lægeforen 2012 Aug;132(14):1585; author reply 1585-6.
PMID: 22875113

Mæstad Ottar, Norheim Ole Frithjof
A universal preference for equality in health? Reasons to reconsider properties of applied social welfare functions.
Soc Sci Med 2012 Nov;75(10):1836-43. Epub 2012 jul 20
PMID: 22939571

Carlsen Benedicte, Hole Arne Risa, Kolstad Julie Riise, Norheim Ole Frithjof
When you can't have the cake and eat it too: a study of medical doctors' priorities in complex choice situations.
Soc Sci Med 2012 Dec;75(11):1964-73. Epub 2012 aug 16
PMID: 22951011

Norheim Ole Frithjof
Priority setting: the importance of incorporating opportunity costs.
Isr J Health Policy Res 2012;1(1):45. Epub 2012 nov 26
PMID: 23181422

9 forskningspublikasjoner i 2012

Lindemark F, Norheim OF, Johansson KA
Comparative effectiveness and priority setting: how to compare severity of disease and effectiveness of interventions on the same
Presentasjon på Norsk intensivregisters fagdag, Gardermoen, 23. November 2012.

Norheim OF.
Etikk og prioritering i en intensivhet
Presentasjon på Norsk intensivregisters fagdag, Gardermoen, 23. November 2012.

Lindemark F, Haaland ØA, Kvåle R, Flaatten H, Johansson KA.
Is intensive care rationing too strict in Norway? A registry-based retrospective population and modelling study.
Presentasjon på Norsk intensivregisters fagdag, Gardermoen, 23. November 2012.

Lindemark F, Haaland ØA, Johansson KA.
Alder, risiko og nytte for pasienter i norsk intensivregister 2010.
Foreløpige resultater og analyse presentert på Helse Vest-konferansen "Prioritering på tvers", Solastrand, 6.-7. juni 2012.

Lindemark F, Norheim OF, Johansson KA
Comparative effectiveness and priority setting: how to compare severity of disease and effectiveness of interventions
Abstract presented at the Biennial European Conference of the Society for Medical Decision Making in Oslo, June 10-12, 2012.

Ohldieck, A, Norheim, OF, Schaufel, MA, Vandvik, PO
Transcatheter Aortic Valve Insertion, TAVI –in older age groups: an ethical analysis of two cases
Helse Vest sitt seminar om prioriteringer i Norge på Sola strandhotell i juni 2012. Muntlig presentasjon

Ohldieck, A, Norheim, OF, Schaufel, MA, Vandvik, PO
Transcatheter Aortic Valve Insertion, TAVI –in older age groups: an ethical analysis of two cases
Konferanse "The International Society on Priorities in Health Care", Vancouver, Canada. Poster

Engjom H, Morken N, Norheim OF, Klungsøyr K
Tilgang til fødeinstitusjoner i Norge, tidstrender og risiko for fødsel utenfor institusjon
Muntlig presentasjon, Medisinsk Fødselsregisters årlige institusjonsmøte Nov 23 2012

Engjom H, Morken N-H, Norheim OF, Klungsøyr K
Emergency obstetric care in Norway
Abstract, muntlig presentasjon, International Federation of Obstetrics and Gynecology World Congress, Okt 8 2012

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Intensivregister NIR
(Registeret er eneste datakilde.)

Regional helsefaglig forskningssatsing

Prosjektansvarlig: **Monica W Nortvedt** (Monica.Wammen.Nortvedt@hib.no), Helse Bergen HF

Den strategiske satsingen har som hovedmål å bygge opp helsefaglig forskning i Helse Vest, og gjennom dette bidra til å utvikle helsetjenesten. Satsingen omfatter alle helsefagene i foretakene, og danner et nettverk hvor det bygges kunnskap og kompetanse for å fremme en kunnskapsbasert helsefaglig praksis.

Forskningsprosjekt

Satsingen har to delprosjekter, "Implementering av en kunnskapsbasert helsefaglig praksis i Helse Vest" som ledes av professor Monica W. Nortvedt (også leder for hele satsingen), og "Psykososial helse og livskvalitetsforskning for å fremme en kunnskapsbasert helsefaglig praksis i Helse Vest" som ledes av professor Berit Rokne og førsteamanuensis Marit Graue. Det forskes innen diabetes, KOLS, fedme, kreft, akutt kritisk syke sykehuspasienter og ernæring.

Midlene i satsingen blir i hovedsak benyttet til oppstartfinansiering av phd- eller postdoc.-prosjekter, for å komme i posisjon for eksternfinansiering. Søknader blir vurdert og prioritert av sakkyndig komité, som består av professor Ole-Jan Iversen, NTNU og professor Marit Kirkevold, UiO. I 2012 var det to stipendutlysninger, og det kom det inn 13 søknader.

Følgende nye prosjekter fikk finansiering for 2012

Anette Storesund, Helse Bergen (50 %): «Effekt på morbiditet og mortalitet av sjekkliste i behandlingsforløpet for kirurgiske pasienter». Heidi Øksnes Markussen, Helse Bergen (25 %): «Livskvalitet hos voksne som er avhengig av langtids mekanisk ventilasjon».

I tillegg er disse prosjektene videreført: Anne Kari Aarstad, Helse Bergen (10 %): «Helserelatert livskvalitet og psykologiske belastninger hos pasienter med hode/hals kreft». John Roger Andersen, Helse Førde (70 %): «Mental helse og metabolisme etter bariatrisk kirurgi».

Ledelse og nettverksbygging

Styringsgruppen ledes av Anne Sissel Faugstad, og styremedlemmer er Marit Solheim, Kirsten Lode og Astrid Bårdgard. Vitenskapelig referansegruppe består av professor Robert Bjerknes, og professor Marit Kirkevold. Satsingene har kontaktpersoner i alle helseforetakene.

Det er arrangert to seminarer om «Forskningsformidling» og «Forskningsformidling til media». På seminarene deltok stipendiater og forskere fra alle foretakene i Helse Vest. Deltakerantallet var hhv. 36 og 20. Det ble arrangert en workshop for kandidater som skulle sende phd./postdoc søknad til Helse Vests forskningsmidler.

Ekstern finansiering

«Diabest-gruppen» som ledes av Marit Graue har fått tildelt 16 millioner til diabetesforskning fra Norges forskningsråd. Flere av prosjektene i satsingen innen diabetes blir styrket bl.a. med phd-stipender. Det ble sendt inn 6 søknader til Helse Vest forskningsmidler, hvorav en fikk tildelt postdoc-stipend fra 2013 (John Roger Andersen). I tillegg har Høgskolen i Sogn og Fjordane finansiert et phd-stipend innen livskvalitet hos overvekts opererte.

Planer for 2013

Etter kommisjonsvurdering er det tildelt midler til følgende prosjekter i 2013: Elen Siglen, Helse Bergen (100 %). Hun er tilknyttet Mor-Barn studien og skal se på barn med alvorlig utviklingsavvik: foreldres parkvalitet og mors psykososiale helse. Anette Storesund, Helse Bergen, (100 %). Videreføring av prosjekt, se over. Det skal arrangeres ett avslutningsseminar, samt workshop for de som skal søke om Helse Vests forskningsmidler.

16 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Aarstad Anne K H, Beisland Elisabeth, Aarstad Hans J
Personality, choice of coping and T stage predict level of distress in head and neck cancer patients during follow-up.
Eur Arch Otorhinolaryngol 2012 Sep;269(9):2121-8. Epub 2011 des 27
PMID: 22200985

Osthus Arild André, Aarstad Anne K H, Olofsson Jan, Aarstad Hans J
Comorbidity is an independent predictor of health-related quality of life in a longitudinal cohort of head and neck cancer patients.

Eur Arch Otorhinolaryngol 2012 Oct. Epub 2012 okt 9
PMID: 23053388

Beisland Elisabeth, Aarstad Anne K H, Osthus Arild André, Aarstad Hans J
Stability of distress and health-related quality of life as well as relation to neuroticism, coping and TNM stage in head and neck cancer patients during follow-up.
Acta Otolaryngol 2013 Feb;133(2):209-17. Epub 2012 nov 26
PMID: 23176066

Dalheim Anne, Harthug Stig, Nilsen Roy M, Nortvedt Monica W
Factors influencing the development of evidence-based practice among nurses: a self-report survey.
BMC Health Serv Res 2012 Oct;12(1):367. Epub 2012 okt 24
PMID: 23092366

Tangvik R J, Guttormsen A B, Tell G S, Ranhoff A H
Implementation of nutritional guidelines in a university hospital monitored by repeated point prevalence surveys.
Eur J Clin Nutr 2012 Mar;66(3):388-93. Epub 2011 aug 24
PMID: 21863042

Vederhus Bente Johanne, Eide Geir Egil, Natvig Gerd Karin, Markestad Trond, Graue Marit, Halvorsen Thomas
Pain tolerance and pain perception in adolescents born extremely preterm.
J Pain 2012 Oct;13(10):978-87.
PMID: 23031397

Graue Marit, Haugstvedt Anne, Wentzel-Larsen Tore, Iversen Marjolein M, Karlsen Bjørg, Rokne Berit
Diabetes-related emotional distress in adults: reliability and validity of the Norwegian versions of the Problem Areas in Diabetes Scale (PAID) and the Diabetes Distress Scale (DDS).
Int J Nurs Stud 2012 Feb;49(2):174-82. Epub 2011 sep 14
PMID: 21924422

Bentsen Signe Berit, Rustøen Tone, Miaskowski Christine
Differences in subjective and objective respiratory parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without pain.
Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2012;7():137-43. Epub 2012 feb 28
PMID: 22419861

Berland Astrid, Gundersen Doris, Bentsen Signe Berit
Evidence-based practice in primary care: an explorative study of nurse practitioners in Norway.
Nurse Educ Pract 2012 Nov;12(6):361-5. Epub 2012 mai 28
PMID: 22647628

Bentsen Signe Berit, Wentzel-Larsen Tore, Henriksen Anne Hildur, Rokne Berit, Wahl Astrid Klopstad
Anxiety and depression following pulmonary rehabilitation.
Scand J Caring Sci 2012 Aug. Epub 2012 aug 28
PMID: 22924539

Berland Astrid, Holm Anne Lise, Gundersen Doris, Bentsen Signe Berit
Patient safety culture in home care: experiences of home-care nurses.
J Nurs Manag 2012 Sep;20(6):794-801. Epub 2012 aug 16
PMID: 22967297

Bentsen Signe Berit, Langeland Eva, Holm Anne Lise
Evaluation of self-management interventions for chronic obstructive pulmonary disease.
J Nurs Manag 2012 Sep;20(6):802-13.
PMID: 22967298

Berland Astrid, Gundersen Doris, Bentsen Signe Berit
Patient safety and falls: A qualitative study of home care nurses in Norway.
Nurs Health Sci 2012 Dec;14(4):452-7. Epub 2012 okt 9
PMID: 23043417

Bentsen Signe Berit, Rokne Berit, Wahl Astrid Klopstad
Comparison of health-related quality of life between patients with chronic obstructive pulmonary disease and the general population.
Scand J Caring Sci 2012 Nov. Epub 2012 nov 2
PMID: 23121503

Gjelsvik Bente, Breivik Kyrre, Verheyden Geert, Smedal Tori, Hofstad Håkon, Strand Liv Inger
The Trunk Impairment Scale - modified to ordinal scales in the Norwegian version.
Disabil Rehabil 2012;34(16):1385-95. Epub 2011 des 23
PMID: 22191850

Wæhle Hilde Valen, Haugen Arvid Steinar, Søfteland Eirik, Hjalmlhult Esther
Adjusting team involvement: a grounded theory study of challenges in utilizing a surgical safety checklist as experienced by nurses in the operating room.

BMC Nurs 2012;11():16. Epub 2012 sep 7
PMID: 22958326

16 forskningspublikasjoner i 2012

Frisk B, Espehaug B, Hardie JA, Strand LI, Moe-Nilssen R, Eagan TML, Bakke PS, Thorsen E.
Predictors for longitudinal change in 6-Minute Walk Distance in COPD patients.
European Respiratory Society Annual Congress 2012. Vienna, Austria, 1.-5. September.

Andersen J, Sandberg S, Nordin K.
Quality of life and subjective health complaints in acute intermittent porphyria.
European meeting on Psychosocial Aspects of genetics. Nürnberg, Germany. 23.-26. June 2012.

Oterhals K, Fridlund B, Nordrehaug JE, Haaverstad R, Norekvål TM.
How do patients with mechanical aortic prosthesis adapt to the oral anticoagulation therapy? A phenomenographic study.
4th Joint Conference for the Scandinavian Association for Thoracic Surgery, The Scandinavian Society for Extracorporeal Technology and Scandinavian Association for Thoracic nurses. Villnius, 16.-18. August 2012.

Iversen MM, Espehaug B, Midthjell K, Østbye T, Graue M, Rokne B, Tell GS.
Is depression a predictor of diabetes with and without diabetic foot ulcers? - An 11-years follow-up of HUNT Study participants.
PSAD (Psychosocial Aspects of Diabetes) Scientific Spring meeting. Ljubljana, Slovenia, 20.-22. April 2012

Natvik E, Gjengedal E, Råheim M.
Bariatric surgery as a life-changing process: Patient's lived experiences five years after surgery.
International Conference on Obesity and Quality of Life Outcomes. Balestrand, 5.-7. May 2012.

Jebsen R, Aadland E, Andersen JR, Natvig GK.
Turning the boat: From a treatment-oriented focus to a socio-ecological approach in a study of lifestyle for morbid obesity.
International Conference on Obesity and Quality of Life Outcomes. Balestrand, 5.-7. May 2012.

Haugen AS, Høyland S, Thomassen Ø, Aase K.
WHO's Safe Surgical Checklist- a qualitative study of experiences after two years use.
2nd Nordic Conference on Research in Patient Safety and Qualitative in Healthcare - NSQH 2012, Copenhagen, Denmark, 6.- 7 March.

Frugård J, Rokne B, Skår ABR, Nortvedt MW.
Blæredysfunksjon hos personer med multiple sklerose.
Sykeplein Forskning 2012;2:168-176

Jamtvedt G, Hagen KB, Frisk B, Olsen NR.
Kunnskapsbasert Fysioterapi - 12 år etter.
Fysioteraputen 2012; 11: 35-38

Boonstra E, Landøy E, Graue M.
Kvaliteten på diabetesbehandlingen i en vestlandskommune.
Utposten 2012;1:26-29

Nortvedt MW, Jamtvedt G, Graverholt B, Nordheim LV, Reiner LM.
Jobb kunnskapsbasert! En arbeidsbok.
Akribe forlag, Oslo 2012

Sjøbø B, Graverholt B, Nordheim LV, Reiner LM.
Er skjønnsmessig vurdering av delirium hos intensivpasienten godt nok?
Sykepleien Forskning 2012; 7(4): 358-368

Aasekjær K, Jamtvedt G, Graverholt B.
Arbeider jordmor kunnskapsbasert? En jordmorfaglig audit av avnavlingspraksis i den normale fødsel.
Sykepleien Forskning 2012;7(3):214-222

Snibsoer AK, Olsen NR, Espehaug B, Nortvedt MW.
Holdninger og atferd knyttet til kunnskapsbasert praksis.
Sykepleien Forskning 2012;3:232-241

Nødtvedt S, Morland AS, Taule T.
Kunnskapsbasert retningslinje - erfaringar frå ei slageining.
Ergoterapeuten 06/2012/55

Bjarkøy R, Wahl AK
Sykepleiersorg til pasienter med psoriasisinnlagt i hudavdeling.
Best Practice Dermatologi: 2012; 8: 13-15

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Anne Haugstvedt
Parenting children with type 1 diabetes.
Disputert: Desember 2012
Hovedveileder: Berit Rokne

Strategiske midler - hjerne-kar-slag 911512

Forskningsprogram Hjerneslag

Prosjektansvarlig: **Lars Thomassen** (lars.thomassen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Forskningsmidlene benyttes som "såkornmidler" for å muliggjøre og videreføre en rekke prosjekter og doktorgrader om hjerneslag innenfor Bergen NORSTROKE Study. PhD-prosjektene startes gjerne innenfor Forskningsprosjekt hjerneslag, men søkes deretter overført til ekstern finansiering. Forskningsgruppens hovedprosjekter er følgende:

NORWEGIAN STROKE RESEARCH REGISTRY - NORSTROKE

Prosjektleder: Overlege Halvor Næss.

Prosjektet er basert på Bergen Stroke Registry er et samarbeid med Forsknings- og utviklingsavdelingen ved Oslo Universitetssykehus som en del av Norwegian Cerebrovascular Research Infrastructure (NCRI) v/Prof. D. Russell, nevrologisk avdeling, OUS. Prosjektet utvikles som et nasjonalt webbasert slagforskningsregister. Prosjektet er nasjonalt operabelt ultimo 2012.

INTRAKRANIAL ATEROSKLEROSE (NOR-ICAS)

Prosjektleder: Professor Lars Thomassen.

PhD-kandidat: Nicola Logallo.

Innsnevring i hjernens blodårer (intrakraniale stenoser) skal være årsaken til 8-10 % av alle hjerneinfarkt, men kunnskapen om slike innsnevringer blant slagpasienter generelt er mangelfull. Målsettingen for prosjektet er å kartlegge innsnevringer i hjernens blodårer hos pasienter med hjerneinfarkt og å undersøke om slike innsnevringer gir forstyrrelser i blodgjennomstrømningen i hjernen. PhD-prosjektet ble fullført med PhD-graden i 2012.

TIDLIG HJERNEINFARKT OG FAMILIÆR ATEROSKLEROSE (NOR-SYS)

Prosjektleder: overlege Ulrike Waje-Andreassen.

PhD-kandidater: Annette Fromm, Halvor Øygarden, Kristin M Sand.

Bergen Young Stroke Study (Dr.Næss & Dr. Waje-Andreassen) har vist at hjerneslag hos unge kan ha dramatiske følger. De terapeutiske mulighetene ved akutt hjerneinfarkt er begrenset og målet må være å hindre utviklingen av aterosklerose og å behandle etablert aterosklerose i tidlig fase. Prosjektet er et 3-generasjons (pasient-barn-foreldre) prosjekt med unge slagpasienter inkluderes og fulgt opp i 20 år. Målsettingen for prosjektet er å kartlegge 1) aterosklerose ("åreforkalkning") og nevrologiske og sosiale konsekvenser av hjerneinfarkt i ung alder og 2) risikofaktorer, aterosklerosebelastning og kliniske manifestasjoner i familier med hjerneinfarkt i ung alder. PhD-prosjektet startet høsten 2010 og løper frem til 2030.

THE NORWEGIAN TENECTEPLASE STROKE TRIAL (NOR-TEST)

THE NORWEGIAN SONOTHROMBOLYSIS IN ACUTE STROKE STUDY (NOR-SASS)

Prosjektleder: Professor Lars Thomassen.

PhD-kandidater: Christopher E Kvistad, Aliona Nacu.

Prosjektene er de første nasjonale multisenterstudier innenfor akutt hjerneinfarkt, med utprøving av et alternativt trombolytisk (blodproppløsende) medikament (NOR-TEST) og med ultralyd/kontrast-forsterket trombolyse (NOR-SASS).

HJERNEFUNKSJON, TENKNING OG SPRÅK HOS PASIENTER MED SMÅ HJERNEINFARKT BELYST MED MR.

Prosjektleder: Professor Lars Thomassen.

PhD-kandidat: Judit Haász.

Ved et hjerneinfarkt kan selv en liten blodpropp medføre betydelige forstyrrelser i tenkning og språkfunksjon. I dette prosjektet vil man teste ut avansert MR-avbildning av hjernen i et tett samarbeid mellom eksperter fra flere fagområder som nevrologi, nevreradiologi, fysikk, nevropsykologi, biologisk psykologi og nevroinformatikk.

DUPLEX ULTRALYD VED INTRAKRANIELLE ANEURYSMER OG SUBARAKNOIDALBLØDNING

Prosjektleder: Overlege Christian Helland.

PhD-kandidat: Marianne Lundervik.

Subaraknoidalblødning/hjernehinneblødning (SAB) er en meget alvorlig form for slag: 1/3 dør akutt mens 2/3 overlever blødningen og når sykehus for behandling. Årsaken er i 90 % av tilfellene ruptur av et aneurysme på en av hjernens arterier. Årlig opptre 450-500 tilfeller i Norge, mens aneurysmer finnes hos 1 % av befolkningen. Det er derfor nødvendig å finne faktorer som kan predikere blødningsfare og gi indikasjon for operativ behandling før aneurysmet rupturerer. Halvparten av pasienter med SAB på sykehus utvikler spasme av hjernens blodkar, som igjen leder til hjerneinfarkt hos vel 10 %.

Målsettingen for prosjektet er å vurdere 1) intima media tykkelse (IMT) i halsarteriene (carotis) som mulig risikomarkør for aneurysmeruptur hos pasienter med aneurysme og 2) cerebral vasoreaktivitet som mulig markør for utvikling av karspasme hos pasienter med SAB.

9 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Naess Halvor, Nyland Harald

Poor Health-related Quality of Life is Associated with Long-term Mortality in Young Adults with Cerebral Infarction.

J Stroke Cerebrovasc Dis 2012 Aug. Epub 2012 aug 7

PMID: 22877691

Naess Halvor, Lunde Lene, Brogger Jan

The triad of pain, fatigue and depression in ischemic stroke patients: the Bergen Stroke Study.

Cerebrovasc Dis 2012;33(5):461-5. Epub 2012 apr 5

PMID: 22488041

Naess Halvor, Lunde Lene, Brogger Jan

The effects of fatigue, pain, and depression on quality of life in ischemic stroke patients: the Bergen Stroke Study.

Vasc Health Risk Manag 2012;8():407-13. Epub 2012 jun 27

PMID: 22910531

Kvistad C E, Thomassen L, Waje-Andreassen U, Moen G, Logallo N, Naess H

Clinical implications of increased use of MRI in TIA.

Acta Neurol Scand 2012 Dec. Epub 2012 des 31

PMID: 23278909

Naess Halvor, Waje-Andreassen Ulrike, Thomassen Lars

Persistent atrial fibrillation is associated with worse prognosis than paroxysmal atrial fibrillation in acute cerebral infarction.

ISRN Cardiol 2012;2012():650915. Epub 2012 sep 27

PMID: 23056960

Naess Halvor, Tatlisumak Turgut, Körv Janika

Stroke in the young 2012.

Stroke Res Treat 2012;2012():656913. Epub 2012 sep 5

PMID: 22991686

Naess H, Waje-Andreassen U, Nyland H

Risk factor burden predicts long-term mortality in young patients with arterial cerebral infarction.

Acta Neurol Scand 2012 May. Epub 2012 mai 23

PMID: 22616900

Sand K M, Thomassen L, Næss H, Rødahl E, Hoff J M

Diagnosis and rehabilitation of visual field defects in stroke patients: a retrospective audit.

Cerebrovasc Dis Extra 2012 Jan;2(1):17-23. Epub 2012 mar 22

PMID: 23060894

Tveiten Arnstein, Ljøstad Unn, Mygland Ase, Thomassen Lars, Pripp Are Hugo, Naess Halvor

Intracerebral hemorrhage in southern Norway--a hospital-based incidence study.

Eur Neurol 2012;67(4):240-5. Epub 2012 mar 15

PMID: 22433160

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Nicola Logallo

Intracranial atherosclerosis

Disputert: Desember 2012

Hovedveileder: Lars Thomassen

Strategiske midler - nevroforskning 911511

Nevroforskning og bevegelsesforstyrrelser i relasjon til eldre

Prosjektansvarlig: **Jan Petter Larsen** (jpl@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

"Nevroforskning og bevegelsesforstyrrelser i relasjon til eldre" har som målsetting å finne ny kunnskap om Parkinsons sykdom. Det inngår 4 delprosjekter i satsingen. ParkVest er et stort anlagt klinisk forskningsprosjekt på Vestlandet. I tillegg omfatter satsingen studier for å forstå basale prinsipper ved sykdommen og utvikling av biomarkører for sykdommens progresjon.

Denne strategiske satsingen omfatter 4 forskningsprosjekter som har et felles mål om å finne ny kunnskap til beste for pasienter med Parkinsons sykdom (PS).

I ParkVest-studien samarbeider i alt 30 nevrologer og sykepleiere på Vestlandet og i Aust-Agder i et prosjekt som følger opp 200 nydiagnostiserte pasienter med PS og 200 kontroller. Undersøkelsen skal vare i 10 år. I løpet av 2012 har alle pasientene og kontrollene gjennomført 6-årsundersøkelsene. Hovedhensikten med studien er å undersøke i detalj den longitudinelle utvikling av PS og relatere denne utviklingen til en rekke biologiske risikofaktorer. I 2012 er det publisert 9 vitenskapelige artikler relatert til studien og det er gjennomført to doktorgradsarbeider som har benyttet data fra denne. Det er avholdt to prosjektmøter med opplæringsfunksjoner for studiegruppen i 2010 og det er opprettet en hjemmeside for prosjektet (<http://parkwest.no/>).

I "Parkinson prosjektet i Stavanger" er 245 pasienter med PS fulgt prospektivt fra 1993. Gjenlevende pasienter har siden 2001 deltatt i et hjernedonasjonsprogram og oppfølging av dette prosjektet inngår som en del satsingen.

Prosjektet "Studier av proteiner og andre biomarkører i spinalvæske og hjernevev" kartlegger spinalvæskeproteiner og andre substanser som har potensial til å kunne brukes som markører for progresjon av motoriske og ikke-motoriske ved PS. I 2012 er det gjennomført videre kvantifisering av en rekke proteiner og inflammasjonsrelaterte substanser og to artikler er publisert.

I prosjektet "Parkinson-relaterte proteins funksjon i normale celler fra planter og sebrafisk og i humane nevronale cellekulturer" har vi i 2012 publisert 3 artikler. Samarbeidet om disse prosjektene er i 2012 utvidet til også å omfatte StJohn's University i New York i tillegg til CORE ved Universitetet i Stavanger.

Den strategiske satsingen har i 2012 oppnådd de mål som var satt og vi har utviklet forskningsmiljøet i Stavanger til å være i posisjon for ytterligere progresjon i 2013. Samtidig har det etablerte forskningssamarbeid som er bygget opp på Vestlandet, vist seg å være svært fruktbart. Flere personer i Haugesund, Stavanger og Bergen er nå i gang med doktorgradsarbeider basert på satsingen.

12 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Gargano Daniela, Maple-Grødem Jodi, Møller Simon G
In vivo phosphorylation of FtsZ2 in *Arabidopsis thaliana*.
Biochem J 2012 Sep;446(3):517-21.
PMID: 22823492

Basak Indranil, Møller Simon Geir
Emerging facets of plastid division regulation.
Planta 2012 Sep. Epub 2012 sep 11
PMID: 22965912

Gargano Daniela, Maple-Grødem Jodi, Reisinger Veronika, Eichacker Lutz Andreas, Møller Simon Geir
Analysis of the chloroplast proteome in arc mutants and identification of novel protein components associated with FtsZ2.
Plant Mol Biol 2012 Dec. Epub 2012 des 6
PMID: 23225155

Apostolova Liana, Alves Guido, Hwang Kristy S, Babakchian Sona, Bronnick Kolbjørn S, Larsen Jan Petter, Thompson Paul M, Chou Yi-Yu, Tysnes Ole B, Vefring Hege K, Beyer Mona K
Hippocampal and ventricular changes in Parkinson's disease mild cognitive impairment.
Neurobiol Aging 2012 Sep;33(9):2113-24. Epub 2011 aug 3

PMID: 21813212

Pedersen Kenn Freddy, Alves Guido, Larsen Jan Petter, Tysnes Ole-Bjørn, Møller Simon Geir, Brønnick Kolbjørn
Psychometric properties of the Starkstein Apathy Scale in patients with early untreated Parkinson disease.
Am J Geriatr Psychiatry 2012 Feb;20(2):142-8.
PMID: 22064613

Herlofson K, Ongre S O, Enger L K, Tysnes O B, Larsen J P
Fatigue in early Parkinson's disease. Minor inconvenience or major distress?
Eur J Neurol 2012 Jul;19(7):963-8. Epub 2012 feb 16
PMID: 22340430

Stefansdottir S, Gjerstad M D, Tysnes O B, Larsen J P
Subjective sleep problems in patients with early Parkinson's disease.
Eur J Neurol 2012 Dec;19(12):1575-81. Epub 2012 jun 30
PMID: 22747791

Balafkan Novin, Tzoulis Charalampos, Müller Bernd, Haugarvoll Kristoffer, Tysnes Ole-Bjørn, Larsen Jan Petter, Bindoff Laurence A
Number of CAG repeats in POLG1 and its association with Parkinson disease in the Norwegian population.
Mitochondrion 2012 Nov;12(6):640-3. Epub 2012 aug 29
PMID: 22963882

Müller B, Assmus J, Larsen J P, Haugarvoll K, Skeie G O, Tysnes O-B
Autonomic symptoms and dopaminergic treatment in de novo Parkinson's disease.
Acta Neurol Scand 2012 Sep. Epub 2012 sep 23
PMID: 22998158

Alves Guido, Pedersen Kenn Freddy, Bloem Bastiaan R, Blennow Kaj, Zetterberg Henrik, Borm George F, Dalaker Turi O, Beyer Mona K, Aarsland Dag, Andreasson Ulf, Lange Johannes, Tysnes Ole-Bjørn, Zivadinov Robert, Larsen Jan Petter
Cerebrospinal fluid amyloid- β and phenotypic heterogeneity in de novo Parkinson's disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012 Oct. Epub 2012 okt 31
PMID: 23117496

Pihlstrøm Lasse, Axelsson Gunnar, Bjørnara Kari Anne, Dizdar Nil, Fardell Camilla, Forsgren Lars, Holmberg Björn, Larsen Jan Petter, Linder Jan, Nissbrandt Hans, Tysnes Ole-Bjørn, Ohman Eilert, Dietrichs Espen, Toft Mathias
Supportive evidence for 11 loci from genome-wide association studies in Parkinson's disease.
Neurobiol Aging 2012 Nov. Epub 2012 nov 12
PMID: 23153929

Tveiten O V, Skeie G O, Haugarvoll K, Müller B, Larsen J P, Tysnes O B
Treatment in early Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study.
Acta Neurol Scand 2012 Nov. Epub 2012 nov 29
PMID: 23190324

Del 4:

Forskningsprosjekter 2012

- Sluttrapporter

Sluttrapport: Forskerutdanning - dr.grad 911260

Angiogenese og molekylærbiologiske markører ved aggressiv prostatakrefte

Prosjektansvarlig: **Karsten Gravdal** (kngr@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Sammendrag av oppnådde resultater

Vi har forsket på lokalisert prostatakrefte i form av patologimateriale fra radikale prostatektomier, videre på metastaser og hormonrefraktær prostatakrefte i tillegg til godartet prostatavev.

I perioden har vi som de første i verden funnet en ny og også bedre metode for å måle karnydannelse i svulster. Metoden beregner Ki-67 proliferasjon i Nestin positive tumor blodkar, og viste seg i vårt materiale å være bedre enn tidligere angiogenesemetoder. Høy karnproliferasjon med denne metoden viste seg å være en uavhengig prediktor for pasientdødelighet i vårt pasientmateriale.

Videre har vi funnet en ny metode til å estimere Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT), som er en måte å identifisere ut de svulstene som er mest invasive. Dette er de svulster som har lav E-cadherin ekspresjon og samtidig positiv proteinuttrykk av N-cadherin i cellemebranen (det vil si patologisk endring av celleadhesjonsmolekyler). Denne metoden var også en sterk og uavhengig prognostisk indikator. Videre har vi kartlagt prognostisk betydning av transkripsjonsfaktorer som regulerer denne EMT markøren.

Konsekvenser for helsetjenesten

I hovedsak var dette basalforskning knyttet opp mot klinikk (translasjonsforskning).

Den nye angiogenese metoden kan få betydning for estimering av karnydannelse i svulster både for bedre prognostisering, og før behandling rettet mot blodkar initieres. Allerede har vår forskningsgruppe testet ut denne metoden på svulster i andre organ med gode resultater, og metoden kan således få betydning for estimering av karnydannelse i flere svulsttyper.

Den nye EMT metoden kan i nær fremtid ha terapeutisk betydning, da hemming av ulike molekylære EMT komponenter kan bli aktuelt. Dette er "hot topic" internasjonalt hvor mitt arbeid i økende grad er blitt sitert bl.a. i en Nature artikkel hvor skreddersydd terapi rettet mot N-cadherin blir fremhevet som en viktig fremtidig behandling mot aggressiv prostatakrefte.

Arbeidet vårt har for øvrig ikke innbefattet kliniske behandlingsstudier.

Vi har gjort tilsvarende estimering av karnydannelse og EMT i kastrasjonsresistente svulster som per i dag nærmest uten unntak er letal prostatakrefte. Metodene våre kan bryte vei for fremtidig behandling av slike svulster rettet mot karnydannelse og EMT, for å bedre overlevelsen også i denne pasientgruppen.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2006 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	-	-	-
2011	-	-	1
2010	-	-	-
2009	2	-	-
2008	1	1	-
2007	1	-	-
2006	-	1	-
Sum	4	2	1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

Ingen forskningsproduksjon er registrert for 2012. For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12614>

Sluttrapport: Forskerutdanning - dr.grad 911154

Plutselig død-genetisk risiko: Å leve med økt familiær risiko for hjertesykdom

Prosjektansvarlig: **Anniken Hamang** (Anniken.Hamang@stolav.no), Helse Bergen HF

Sammendrag av oppnådde resultater

Å forholde seg til potensielt alvorlige hjertesymptomer og risiko for egen eller nære slektnings plutselige død kan være hverdagen til mange med arvelig hjertesykdom i familien. Man kjenner lite til hvilke konsekvenser dette har for livene deres. Prosjektet har undersøkt på hvilken måte dette påvirker fysisk og psykisk helse blant pasienter som gentester seg for de to arvelige hjertesykdommene lang QT syndrom og hypertrofisk kardiomyopati.

Resultatene fra denne studien viser at denne pasientgruppen er sårbar før de kommer til genetisk utredning og veiledning. Pasientenes generelle helse er dårligere og angstnivået høyere sammenlignet med individer med samme alder og kjønn fra normalbefolkningen. Dårligere fysisk helse og høyere angstnivå har sammenheng med at pasientene unngår aktiviteter av frykt for å få hjertesymptomer, og at de blir redde når de opplever ubehag de tror kommer fra hjertet. Å ha opplevd plutselig hjertedød hos en eller flere nære slektnings er en faktor som tydelig øker både det generelle angstnivå og nivå av hjertefokusert angst. Faktorer som viste seg å redusere hjertefokusert angst var; bedre egenvurdert helse, forventning om å kunne mestre utfordringer knyttet til genetisk utredning og veiledning, kunnskap om at noen i familien tidligere var blitt gentestet for arvelig hjertesykdom, og tilfredshet i forhold til organisering av deres genetiske veiledningstilbud.

Konsekvenser for helsetjenesten

Få studier er gjort på pasienter med lang QT syndrom og hypertrofisk kardiomyopati. I denne studien deltok 127 pasienter som svarte på spørreskjema om egen helse, generell angst og depresjon, og hjertefokusert angst. Pasientene ble fulgt opp i ett år.

Avhandlinga kan bidra med kunnskap om hvordan pasientene og familiene har det i forhold til å ha risiko for arvelig hjertesykdom. Dette er viktig å vite både for genetiske veiledere, genetikere, samt kardiologer og annet helsepersonell som på best mulig måte skal ivareta oppfølging av denne pasientgruppen.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2005 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	1	-	1
2011	2	-	-
2010	1	-	-
2009	1	-	-
2008	-	-	-
2007	-	2	-
2006	-	-	-
2005	-	-	-
Sum	5	2	1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12613>

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Hamang Anniken, Eide Geir Egil, Rokne Berit, Nordin Karin, Bjorvatn Cathrine, Øyen Nina

Predictors of heart-focused anxiety in patients undergoing genetic investigation and counseling of long QT syndrome or hypertrophic cardiomyopathy: a one year follow-up.

J Genet Couns 2012 Feb;21(1):72-84. Epub 2011 jul 20

PMID: 21773878

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Anniken Hamang

"Sudden Death-Genetic Risk" Living with the risk of serious arrhythmias and sudden cardiac death

Disputert: Mars 2012

Hovedveileder: Nina Øyen

Sluttrapport: Forskerutdanning - dr.grad 911444

Analyse av blandede DNA chromatogrammer og anvendelsen av dette i medisinsk mikrobiologi

Prosjektansvarlig: Øyvind Kommedal (oyvind.kommedal@isentio.com), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten.

Sammendrag av oppnådde resultater

Utviklet og validert et dataprogram for analyse av blandede DNA-chromatogrammer (Sanger sekvensering). Demonstrert nytten av direkte sekvensering i diagnostikken av polymikrobielle infeksjoner og demonstrert hvor lite pålitelig dyrkningsbasert diagnostikk kan være. Belyst og løst flere problemer knyttet til direkte 16S rRNA-gen sekvensering fra kliniske prøver fra infeksjonspasienter.

Konsekvenser for helsetjenesten

Utviklet og validert RipSeq mixed - et dataprogram for analyse av blandede Sanger-chromatogrammer. Programmet er kjøpt og i bruk av over 60 laboratorier i Europa og USA. Programmet bidrar til bedre diagnostikk av invasive infeksjoner og kan bidra til mer målrettet antibiotikaterapi.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2009 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	1	-	1
2011	1	-	-
2010	2	-	-
2009	1	-	-
Sum	5		1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12330>

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Kommedal Øyvind, Simmon Keith, Karaca Dilek, Langeland Nina, Wiker Harald G
Dual priming oligonucleotides for broad-range amplification of the bacterial 16S rRNA gene directly from human clinical specimens.

J Clin Microbiol 2012 Apr;50(4):1289-94. Epub 2012 jan 25

PMID: 22278843

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Øyvind Kommedal

A culture-independent approach for diagnosis of bacterial infections - with special focus on the poly-bacterial specimens

Disputert: Mai 2012

Hovedveileder: Harald Gotten Wiker

Sluttrapport: Forskerutdanning - dr.grad 911442

Kan hjertefunksjonen og kliniske symptomer hos hjertesviktpasienter bedres ytterligere ved optimalisering av pacemakerbehandling

Prosjektansvarlig: **Hans Morten Kristiansen** (hans_morten_kristiansen@hotmail.com), Helse Bergen HF

Sammendrag av oppnådde resultater

Rutinemessig behandling av pasienter med alvorlig hjertesvikt og intraventrikulære ledningsforstyrrelser er kardial resynkroniseringsbehandling (CRT).

I dette prosjektet ble høyre ventrikkels ledningsplassering randomisert til apeks eller septum hos 85 hjertesviktpasienter. Begge ledningsplasseringene resulterte i tilsvarende effekt av CRT med hensyn på hjertepumpefunksjon, revers remodelering og synkronisitet av hjertemuskelsammentrekningen. Begge ledningsplasseringene var assosiert med tilsvarende komplikasjoner og elektrofysiologisk stabilitet over 2 års oppfølging hos 235 CRT-pasienter, analysert i en retrospektiv studie.

Venstre ventrikkelledningsplassering ble plassert ved det seneste kontraherende segmentet uten tegn til store arrvev (konkordant plassering) bedømt ut i fra preoperative ultralydundersøkelser med speckle tracking. Pasientene der en oppnådde denne plasseringen, fikk langt bedre effekt av CRT, både med hensyn på hjertepumpefunksjon, revers remodelering og mekanisk synkronisitet.

Elektrisk forsinkelse mellom høyre og venstre ventrikkelledning ble målt under operasjonen. Vi fant tilsvarende ledningsforsinkelse i begge høyre ventrikkelplasseringene og mellom konkordant og ikke-konkordant plassering til venstre ventrikkel. Venstre ventrikkels ledningsplassering vurdert etter mekanisk forsinkelse resulterte i bedre effekt av CRT enn vurdert ut i fra elektrisk forsinkelse.

Konsekvenser for helsetjenesten

Dette prosjektet har studert betydningen av ledningsplasseringene til høyre og venstre ventrikkel hos pasienter med alvorlig hjertesvikt som får CRT.

Resultatene fra dette prosjektet viser at høyre ventrikkelledning vil gi tilsvarende effekt av CRT om den plasseres i høyre ventrikkels septum eller apeks. En kan dermed ikke forvente bedre effekt av behandlingen dersom en velger annen høyre ventrikkelplassering annet enn konvensjonell apeks-plassering ved CRT. De elektrofysiologiske egenskapene av disse to plasseringene vil også være tilsvarende.

Effekten av CRT ser i langt større grad være avhengig av ledningsplasseringen til venstre ventrikkel. Konkordant plassering av venstre ventrikkelledning, bedømt ut i fra ekkokardiografiske forundersøkelser med speckle tracking, oppnådde langt bedre resultater av behandlingen enn de ikke-konkordante. Denne type ekkokardiografi er nå implementert i den rutinemessige CRT-behandlingen ved Hjereteavdelingen på Haukeland Universitetssykehus. Hjertesviktpasienten som henvises til CRT får nå en mer individualisert behandling med bruk av avanserte forundersøkelser med ekkokardiografi.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2009 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	4	5	1
2011	-	3	-
2010	-	2	-
2009	-	2	-
Sum	4	12	1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12329>

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Kristiansen H M, Vollan G, Hovstad T, Keilegavlen H, Faerestrands S

The impact of left ventricular lead position on left ventricular reverse remodelling and improvement in mechanical dyssynchrony in cardiac resynchronization therapy.

Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2012 Dec;13(12):991-1000. Epub 2012 jun 7

PMID: 22677455

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Kristiansen Hm, Hovstad T, Vollan G, Faerestrands S

Right ventricular pacing and sensing function in high posterior septal and apical lead placement in cardiac resynchronization therapy.

Indian Pacing Electrophysiol J 2012 Jan;12(1):4-14. Epub 2012 jan 31

PMID: 22368376

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Kristiansen Hans Morten, Hovstad Thomas, Vollan Gaute, Keilegavlen Haavard, Faerestrands Svein

Clinical implication of right ventricular to left ventricular interlead sensed electrical delay in cardiac resynchronization therapy.

Europace 2012 Jul;14(7):986-93. Epub 2012 feb 2

PMID: 22308084

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Kristiansen H M, Vollan G, Hovstad T, Keilegavlen H, Faerestrands S

A randomized study of haemodynamic effects and left ventricular dyssynchrony in right ventricular apical vs. high posterior septal pacing in cardiac resynchronization therapy.

Eur J Heart Fail 2012 May;14(5):506-16. Epub 2012 jan 26

PMID: 22286156

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

5 forskningspublikasjoner i 2012

Kristiansen HM, Vollan G, Hovstad T, Keilegavlen H, Faerestrands S.

Left ventricular lead position at latest mechanical and electrical delay in cardiac resynchronization therapy. Submitted.

Kristiansen HM, Vollan G, Hovstad T, Keilegavlen H, Faerestrands S.

Electrical and Mechanical Delay in Cardiac Resynchronization Therapy.

Cardioestim 2012, Nice, France.

Kristiansen HM, Vollan G, Hovstad T, Keilegavlen H, Faerestrands S.

Left Ventricular Lead Position in Cardiac Resynchronization Therapy.

Cardioestim 2012, Nice, France.

Kristiansen HM, Vollan G, Hovstad T, Keilegavlen H, Faerestrands S.

Left Ventricular Lead Position at Latest Mechanical Activation Combined with a Long Interventricular Electrical Delay in CRT.

Heart Rhythm 2012, Boston, USA.

Kristiansen HM, Vollan G, Hovstad T, Keilegavlen H, Faerestrands S.

The Effect of Left Ventricular Lead Position on Left Ventricular Volume Reduction and Reverse Dyssynchrony in CRT.

Heart Rhythm 2012, Boston, USA.

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Hans Morten Kristiansen

Ventricular Lead Positions and Electrical Delay in Cardiac Resynchronization Therapy

Disputert: Juni 2012

Hovedveileder: Svein Færestrand

Sluttrapport: Forskerutdanning - dr.grad 911438

Kognitiv atferdsterapi som forberedelse til kirurgisk behandling av overvekt

Prosjektansvarlig: **Haldis Økland Lier** (haldis.okland.liер@helse-fonna.no), Helse Fonna HF

Sammendrag av oppnådde resultater

I denne studien kartlegges forekomst av psykisk lidelse og livskvalitet hos pasienter som gjennomfører kirurgisk behandling av overvekt. I tillegg undersøkes effekt av et pre- og postoperativt psykologisk behandlingsprogram med fokus på støtte til å etablere og vedlikeholde hensiktsmessig livsstil. Omtrent halvparten av pasientene som var på venteliste for fedmekirurgi hadde en psykisk lidelse. De som ikke ønsket å delta i forberedelsesprogrammet hadde høyere forekomst av sosial fobi og unnvikende personlighetsforstyrrelse. 18 % hadde psykisk lidelse ett år etter kirurgisk behandling. Pasienter som var uten psykisk lidelse ett år etter operasjon hadde oppnådd stor bedring i livskvalitet, og rapporterte et nivå som var sammenlignbart med nivået av livskvalitet i den generelle norske befolkningen. Pasienter som fortsatt hadde psykisk lidelse etter kirurgi, oppnådde liten bedring i livskvalitet og hadde fortsatt redusert livskvalitet sammenlignet med generell befolkning. Høyt nivå av skam og psykisk lidelse før operasjonen økte risikoen for å ha psykisk lidelse ett år etter behandlingen. Det var ingen forskjell i vekttap, spisevaner eller nivå av fysisk aktivitet mellom pasienter som hadde deltatt i forberedelsesprogrammet og pasienter som ikke hadde deltatt.

Funnene tyder på at overvektskirurgi har god effekt på psykisk helse og livskvalitet. Pasienter som har økt risiko for psykisk lidelse etter kirurgi har dårligere resultat og bør prioriteres for oppfølging

Konsekvenser for helsetjenesten

Funn i denne studien støtter ikke at det er behov for et pre- og postoperativt psykologisk behandlingsprogram for alle pasienter som behandles med fedmekirurgi.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2009 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	1	1	1
2011	3	1	-
2010	1	1	-
2009	-	1	-
Sum	5	4	1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12615>

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Lier Haldis Økland, Biringer Eva, Stubhaug Bjarte, Tangen Tone

Prevalence of psychiatric disorders before and 1 year after bariatric surgery: The role of shame in maintenance of psychiatric disorders in patients undergoing bariatric surgery.

Nord J Psychiatry 2012 May. Epub 2012 mai 16

PMID: 22587601

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

1 forskningspublikasjon i 2012

Lier H, Biringer E, Bjørkvik J, Rosenvinge J, Stubhaug B, Tangen T

Shame, Psychiatric Disorders and Health Promoting Life Style after Bariatric Surgery

J Obes Weig los Ther 2012, 2:1

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Haldis Økland Lier

Psychiatric disorders, quality of life and effect of preoperative counselling in patients who undergo bariatric surgery

Disputert: Februar 2012

Hovedveileder: Tone Tangen

Sluttrapport: Forskerutdanning - dr.grad 911634

Regression Probability Prediction in Patients with High Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN2-3)

Prosjektansvarlig: **Ane Cecilie Munk** (acmunk@lyse.net), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Sammendrag av oppnådde resultater

Målet for doktorgradsarbeidet har vært å identifisere faktorer som kan skille ut pasienter med høy sannsynlighet for spontan tilbakegang av celleforandringer.

Ved utredning av celleforandringer tas vevsprøver. Etter 4 måneders oppfølging viste studien at ved å bruke vevsmarkører (pRb og immunmarkører), kunne kvinner med celleforandringer deles inn i grupper med høy (53 %) og lav (6 %) sannsynlighet for spontan tilbakegang. Ved å bruke kondom ved samleie økte sannsynligheten for spontan tilbakegang til 67 %, og for kvinner med mindre kreftfremkallende virustyper til 73 %.

Konklusjon: Vevsmarkører og analyse av virus-undergrupper, kan skille ut pasienter med celleforandringer som har høyere sannsynlighet for spontan tilbakegang. Bruk av kondom kan øke sannsynligheten for spontan tilbakegang ytterligere. Studien har bidratt til bedre diagnostikk og økt forståelse av mekanismene bak celleforandringer på livmorhalsen, noe som igjen kan føre til færre operasjoner.

Konsekvenser for helsetjenesten

Vevsmarkører og analyse av virus-undergrupper, kan skille ut pasienter med celleforandringer som har høyere sannsynlighet for spontan tilbakegang. Bruk av kondom kan øke sannsynligheten for spontan tilbakegang ytterligere. Studien har bidratt til bedre diagnostikk og økt forståelse av mekanismene bak celleforandringer på livmorhalsen, noe som igjen kan føre til færre operasjoner.

Prosjektet skal vurderes for innovasjonspotensial.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2011 til 2012

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	3	1	1
2011	2	-	-
Sum	5	1	1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12333>

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Munk Ane Cecilie, Gudlaugsson Einar, Ovestad Irene Tveiteras, Lovslett Kjell, Fiane Bent, Hidle Bianca van Diermen, Kruse Arnold-Jan, Skaland Ivar, Janssen Emiel A M, Baak Jan P A
Interaction of epithelial biomarkers, local immune response and condom use in cervical intraepithelial neoplasia 2-3 regression. Gynecol Oncol 2012 Dec;127(3):489-94. Epub 2012 sep 24
PMID: 23017821

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Munk Ane Cecilie, Gudlaugsson Einar, Malpica Anais, Fiane Bent, Løvslett Kjell I, Kruse Arnold-Jan, Øvestad Irene Tveiterås, Voorhorst Feja, Janssen Emiel A M, Baak Jan P A
Consistent condom use increases the regression rate of cervical intraepithelial neoplasia 2-3. PLoS One 2012;7(9):e45114. Epub 2012 sep 13
PMID: 23028792

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Munk Ane Cecilie, Ovestad Irene Tveiterås, Gudlaugsson Einar, Løvslett Kjell, Fiane Bent, van Diermen-Hidle Bianca, Kruse Arnold-Jan, Skaland Ivar, Janssen Emiel Am, Baak Jan Pa

Consistent condom use increases spontaneous regression in high-risk non-HPV16 but not in HPV16 CIN2-3 lesions, a prospective population-based cohort study.

Infect Agent Cancer 2012;7(1):30. Epub 2012 nov 5

PMID: 23126423

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

1 forskningspublikasjon i 2012

Munk Ane Cecilie, Kruse Arnold-Jan, van Diermen Bianca, Janssen Emiel A M, Skaland Ivar, Gudlaugsson Einar, Nilsen Stein Tore, Baak Jan P A

Cervical intraepithelial neoplasia grade 3 lesions can regress

APMIS 2007 Dec.115(12):1409-14

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Munk, Ane Cecilie

Molecular biomarkers, human papillomavirus-genotypes and clinical factors in regression prediction of cervical intraepithelial n

Disputert: November 2012

Hovedveileder: Jan Baak

Sluttrapport: Forskerutdanning - dr.grad 911378

Identification of novel autoantigens in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I (APS I)

Prosjektansvarlig: **Bergithe Oftedal** (bergithe.oftedal@med.uib.no), Universitetet i Bergen

Sammendrag av oppnådde resultater

Autoimmun polyendokrint syndrom type I (APS-I) er en sjelden, arvelig, organ-spesifikk autoimmun sykdom hvor kronisk sopp, autoimmun ødeleggelse av binyrene og av biskjoldbruskkjertlene er de vanligste symptomene. Pasientene har ofte andre symptomer som diabetes type I, gonade-svikt og kronisk diare, og produserer antistoffer som reagerer mot mål-proteiner i egne celler, spesielt mot steroid hormoner og mot cytokiner. APS-I skyldes defekt i Autoimmun regulator (AIRE) genet som uttrykkes i tymus hvor T- celler modnes. AIRE er viktig for å lære disse cellene forskjell på eget og fremmed da AIRE uttrykker vevs-spesifikke proteiner og immuncellene som gjenkjenner disse og potensielt vil kunne føre til et immun-angrep på eget vev vil dø.

Oftedal har utført genetisk analyse av AIRE-genet i en stor gruppe norske pasienter med isolert autoimmun binyrebarksvikt, og fant ingen assosiasjon mellom defekter i AIRE og sykdommen. Ulike immunceller i pasienter med APS-I og deres slektninger ble studert, og pasientene hadde lavere nivå av regulatoriske immunceller som er viktig for å begrense immunreaksjonen og unngå vevsødeleggelse. Også celler som er viktig i immunforsvaret i slimhinner var redusert. Det er blitt utviklet diagnostiske analyser for å lette identifiseringen av denne pasientgruppen basert på tidligere funn av autoantistoffer mot cytokiner. Analysen utviklet for antistoffer mot interferon-omega er nå del av rutineanalysene ved Haukeland Universitetssykehus.

Konsekvenser for helsetjenesten

Oftedals avhandling har bidratt til å lette diagnostiseringen av nye APS-I pasienter, og har kartlagt genetiske og cellulære mekanismer som kan bidra til utviklingen av denne sykdommen. Et resultat av dette er analysen utviklet for antistoffer mot interferon-omega som nå er en del av rutineanalysene ved Haukeland Universitetssykehus.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2008 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	1	-	1
2011	2	-	-
2010	1	-	-
2009	-	-	-
2008	2	-	-
Sum	6		1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12328>

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Hapnes Liv, Willcox Nick, Oftedal Bergithe E V, Owe Jone F, Gilhus Nils Erik, Meager Anthony, Husebye Eystein S, Wolff Anette S Bøe

Radioiodine-binding assay reveals distinct autoantibody preferences for type I interferons in APS I and myasthenia gravis subgroups.

J Clin Immunol 2012 Apr;32(2):230-7. Epub 2011 nov 30

PMID: 22127461

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Bergithe E. V. Oftedal

Autoimmune Polyendocrine syndrome type I; Novel diagnostic assays and immune regulation

Disputert: Februar 2012

Hovedveileder: Eystein Husebye

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Organspesifikke autoimmune sykdommer ROAS

(Registeret er eneste datakilde.)

Sluttrapport: Forskerutdanning - dr.grad 911447

Apoptose og post-iskemisk myokardfunksjon

Prosjektansvarlig: **Pirjo-Riitta Salminen** (piri@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Sammendrag av oppnådde resultater

Gjenopprettingen av blodsirkulasjonen til hjertemuskelen medfører en irreversibel celledød og stimulerer programmert celledød. I dette dyreeksperimentelle prosjektet ville vi undersøke om behandling med insulin og insulinlignende vekstfaktor-2 reduserer hjerteskadene og bedrer hjertets pumpefunksjon.

Ved akutt hjerteinfarkt, utblokking av kransårer og hjerteoperasjoner vil deler av hjertet være uten sirkulasjon før sirkulasjonen og funksjonen gjenopprettes. I denne tiden må hjertemuskelen beskyttes mot skade. I disse situasjonene er det et mål å forhindre en irreversibel skade og infarktutvikling samt unngå varig eller forbigående funksjonsnedsettelse i hjertet. Dette danner bakgrunnen for prosjektet.

I isolerte rottehjerter har en funnet at lavdose insulin og insulinlignende vekstfaktorer IGF-1 og IGF-2 gitt ved gjenoppretting av blodstrømmen reduserer infarktutvikling og graden av programmert celledød (apoptose). I dyreeksperimentelle modeller med griser ønsket vi å undersøke om behandling med IGF-2/insulin bedrer hjertefunksjonen globalt og lokalt og reduserer utvikling av celledød og infarkt. Resultatene viser at tilsetning av insulin eller IGF-2 kan forhindre hjerteskaade i form av apoptose og bedre noe av lokal hjertefunksjon i protokoller med hjerte-lunge-maskin og utblokking av forsnevring av kransarterier, mens de ikke har effekt i modell av hjerteinfarkt som omfatter hele hjertemuskulveggen.

Konsekvenser for helsetjenesten

Disse dyremodellene vil kunne belyse betydningen av tilleggsbehandling med IGF-2/insulin i situasjoner som tilsvarer dagens behandling av pasienter som hjerteopereres, pasienter med akutt infarkt og pasienter der koronarkarene oppblokkes/stentes ved alvorlig koronarstenose/ustabil angina pectoris.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2009 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	-	3	-
2011	2	5	-
2010	-	1	-
2009	1	-	-
Sum	3	9	

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.i.helse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12406>

3 forskningspublikasjoner i 2012

Pirjo-Riitta Salminen, Geir Olav Dahle, Christian Arvei Moen, Anne Kristin Jonassen, Rune Haaverstad, Knut Matre, Ketil Grong. Insulin administered at reperfusion in an in vivo porcine model of acute severe coronary stenosis
Manus, inngår i PhD-arbeidet

Pirjo-Riitta Salminen, Geir Olav Dahle, Christian Arvei Moen, Anita Wergeland, Anne Kristin Jonassen, Rune Haaverstad, Knut Matre, Ketil Grong. Low-dose insulin and insulin-like growth factor-2 do not reduce infarct size in an in vivo porcine model of ischemia-reperfusion
Manus, inngår i PhD-arbeidet

Salminen, Pirjo-Riitta; Jonassen, Anne K.; Aarnes, Eva-Katrine; Moen, Christian Arvei; Stangeland, Lodve; Eliassen, Finn; Kongsvik, Ruth Elisabeth; Matre, Knut; Haaverstad, Rune; Grong, Ketil. Antiapoptotic Intervention in Repeated Blood Cardioplegia: A Porcine Study of Myocardial Function
Annals of Thoracic Surgery 2011 ;Volum 91.(3) s. 784-792. Inngår i PhD-arbeidet.

Sluttrapport: Forskerutdanning - dr.grad 911537

Metabolic side effects of antipsychotic drugs

Prosjektansvarlig: **Silje Skrede** (silje.skrede@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Sammendrag av oppnådde resultater

Vi har tatt flere viktige steg for å videreutvikle dyremodell for antipsykotikainduisert vektøkning og dyslipidemi. Blant annet har våre resultater understøttet at i rotte er medikamentindusert vektøkning forårsaket av økt appetitt. Økte serumnivåer kan likevel forekomme under medikamentbehandling når vektøkning er hindret gjennom begrenset matinntak. Dette er korrelert med direkte aktivisering av lipogent genuttrykk i fettvev.

Konsekvenser for helsetjenesten

For å kunne utvikle medikamenter med mindre alvorlige bivirkninger, er det essensielt å forstå de molekylære mekanismene som medierer metabolske bivirkninger. De komplekse molekylære mekanismene medfører likevel at medikamentutvikling ligger et stykke frem.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	3	-	2
2011	4	-	-
2010	-	-	-
Sum	7		2

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12331>

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Jassim Goran, Skrede Silje, Vázquez María Jesús, Wergedal Hege, Vik-Mo Audun O, Lunder Niclas, Diéguez Carlos, Vidal-Puig Antonio, Berge Rolf K, López Miguel, Steen Vidar M, Fernø Johan
Acute effects of orexigenic antipsychotic drugs on lipid and carbohydrate metabolism in rat.
Psychopharmacology (Berl) 2012 Feb;219(3):783-94. Epub 2011 jul 12
PMID: 21748251

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Skrede Silje, Fernø Johan, Bjørndal Bodil, Brede Wenche Rødseth, Bohov Pavol, Berge Rolf Kristian, Steen Vidar Martin
Lipid-lowering effects of tetradecylthioacetic Acid in antipsychotic-exposed, female rats: challenges with long-term treatment.
PLoS One 2012;7(11):e50853. Epub 2012 nov 30
PMID: 23226405

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Skrede Silje, Fernø Johan, Vázquez María Jesús, Fjær Sveinung, Pavlin Tina, Lunder Niclas, Vidal-Puig Antonio, Diéguez Carlos, Berge Rolf Kristian, López Miguel, Steen Vidar Martin
Olanzapine, but not aripiprazole, weight-independently elevates serum triglycerides and activates lipogenic gene expression in female rats.
Int J Neuropsychopharmacol 2012 Mar;15(2):163-79. Epub 2011 aug 19
PMID: 21854679

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

2 doktorgrader er avlagt i 2012

Goran Jassim
Metabolic effects of antipsychotic drugs
Disputert: Oktober 2012
Hovedveileder: Vidar Steen

Silje Skrede
Developing a rodent model for antipsychotic-induced metabolic adverse effects
Disputert: April 2012
Hovedveileder: Vidar Steen

Sluttrapport: Forskerutdanning - dr.grad 911455

Inflammatory mechanisms and T-cell function in occupationally related lung diseases with special reference to isocyanates

Prosjektansvarlig: **Lizhi Sun** (lizhi.sun@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Sammendrag av oppnådde resultater

Toluene diisocyanate (TDI) is one of the leading causes of occupational asthma. We compared dermal sensitization producing IgE-mediated pathophysiology in TDI and ovalbumin (OVA) murine models of asthma. Mice were randomly divided into four groups: TDI, acetone olive oil (AOO), OVA and saline (sal). The mice were epicutaneously sensitized and then were challenged intranasally with same reagent once daily. TDI-exposed mice exhibited neutrophil-dominant pulmonary inflammation, instead of the eosinophil-dominant inflammation presented in OVA mice. Similar results were also observed in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) differential cell counts. TDI and OVA mice had a significant increased airway hyper-responsiveness when evaluated by Penh, compared to respective controls. Augmented serum levels of IgG1 and IgE antibodies were observed. Moreover, from a large panel of cytokines, both groups displayed elevated serum protein interleukin-5 (IL-5) levels, and the only difference was found in OVA group showing significantly increased IL-1 β protein. In our epicutaneous mouse model, the neutrophil-dominant airway response to TDI differs from the eosinophil-dominant response to OVA, and inhaled allergen challenge will not increase Penh unlike in OVA mice. Our results suggest that dermal sensitization on its own could initiate pathophysiology of altered airway functions questioning the importance of intranasal challenge in TDI-induced bronchial hyperreactivity.

Konsekvenser for helsetjenesten

So far, the pathogenic mechanism of TDI-induced asthma is still far from clear. It has been commonly accepted that TDI sensitization involves binding of TDI to carrier molecules. Specific IgE to diisocyanate has been regarded to be helpful in the diagnosis of occupational asthma. Increased immunoglobulin IgG1 was suggested to be associated to TDI exposure and the protein-conjugated TDI can be a useful marker for progress of TDI-asthma. We established a TDI BALB/c mouse model by subcutaneous sensitization and intranasal challenge to investigate the inflammatory and immune responses that occurred in the development of TDI-induced asthma. The Th2 mode was involved since the TDI mice demonstrated Th2-like immune responses with significantly increased serum total IgE, IL-4 and decreased IFN- γ . Airway remodeling was initiated in the early phase of the development of the TDI asthma. However, neutrophil-dominant pulmonary inflammation in TDI-induced mouse model of asthma suggested a different inflammatory phenotype from the eosinophil-dominant allergic responses induced by OVA and OVA 323-339. The skin might function as one of most possible initiative site for sensitization, later on airways became hyper-sensitive and asthma occurred. Followed by exposure to TDI, increased airway hypersensitivity was observed when indicated by Penh. It seems that IgG1 may not be ignored as well as IgE in the development of TDI-induced asthma, at least in mouse model of asthma.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2009 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	-	-	1
2011	-	-	-
2010	1	-	-
2009	-	-	-
Sum	1		1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12616>

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Lizhi Sun

Toluene diisocyanate (TDI)-induced asthma / Inflammatory and immunological responses to TDI, ovalbumin (OVA) and ovalbumin peptide OVA 323-339 in mouse models

Disputert: Juni 2012

Hovedveileder: Erik Florvaag

Sluttrapport: Forskerutdanning - dr.grad 911371

Prospective study of endometrial cancer treatment in relation to molecular markers in curettage specimens

Prosjektansvarlig: **Jone Trovik** (jone.trovik@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Sammendrag av oppnådde resultater

Hovedmål: å evaluere om preoperative biomarkører kunne identifisere aggressiv endometriecancer, spesielt mht. om det forelå spredning til lymfeknuter i bekkenet, om man kunne finne biomarkører potensielt mulige for bruk mht. spesifikk tumorrettet behandling og studere endring av behandling og utkomme for endometriecancerpasienter siste 30-år.

Artikkel I: Stathminekspresjon i tumor korrelerte med aggressiv sykdom, dårlig overlevelse og PI3Kinase signalveisaktivering. AKT og phospho-AKT viste ingen signifikante korrelasjoner med kliniskpatologiske faktorer eller PI3Kinasesignalveisnivå.

Artikkel II: Stathmin i utskrap var en uavhengig prediktor for lymfeknutespredning og dårlig overlevelse, også fra hysterectomipreparat var Stathmin en uavhengig prediktor for dårlig prognose.

Artikkel III: Serummarkøren GDF-15 var en uavhengig prediktor av lymfeknutemetastaser og dårlig overlevelse.

Artikkel IV: Østrogen- og progesteronreseptortap i utskrap var en uavhengig prediktor av lymfeknutemetastaser og dårlig overlevelse mens TP53 korrelerte med tradisjonelle kliniskpatologiske faktorer men var ingen uavhengig markør av hverken lymfeknutemetastaser eller overlevelse.

Artikkel V: Antall pasienter med endometriecancer i en Hordalandskohort behandlet siste 30-år har vært stadig økende, det er utført stadig mer radikal kirurgi inkludert lymfeknutesampling, færre pasienter har fått strålebehandling mens overlevelsen har blitt stadig bedre.

Konsekvenser for helsetjenesten

Det er i samarbeid med BTO søkt patent mht. Stathmin som markør for prognostikk ved endometriecancer

Vi vil ihht MoMaTEC studiens resultater endre avdelingens behandlingsstrategi mht. å implementere preoperativ endometriebiopsi/utskrap skal undersøkes mht. hormonreceptorstatus for bedre risikostratifisering mht. om pasienten trenger lymfeknutesampling som ledd i den kirurgiske behandling eller om dette tryggere kan unngås.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2008 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	15	1	1
2011	9	-	-
2010	1	4	-
2009	3	3	-
2008	1	1	-
Sum	29	9	1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12327>

15 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Werner H M J, Trovik J, Marcickiewicz J, Tingulstad S, Staff A C, Engh M E, Oddenes K, Rokne J A, Tjugum J, Lode M S, Amant F, Salvesen H B

A discordant histological risk classification in preoperative and operative biopsy in endometrial cancer is reflected in metastatic risk and prognosis.

Eur J Cancer 2012 Oct. Epub 2012 okt 1
PMID: 23036850
- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Werner H M J, Trovik J, Marcickiewicz J, Tingulstad S, Staff A C, Amant F, Salvesen H B, eUtils.ItemsChoiceType2[]
Revision of FIGO surgical staging in 2009 for endometrial cancer validates to improve risk stratification.
Gynecol Oncol 2012 Apr;125(1):103-8. Epub 2011 nov 17
PMID: 22100838
- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Knappskog Stian, Trovik Jone, Marcickiewicz Janusz, Tingulstad Solveig, Staff Annetine C, eUtils.ItemsChoiceType2[],
Romundstad Pål, Hveem Kristian, Vatten Lars, Salvesen Helga B, Lønning Per E
SNP285C modulates oestrogen receptor/Sp1 binding to the MDM2 promoter and reduces the risk of endometrial but not
prostatic cancer.
Eur J Cancer 2012 Sep;48(13):1988-96. Epub 2011 nov 24
PMID: 22119201
- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Halle Mari Kylesø, Werner Henrica Maria Johanna, Krakstad Camilla, Birkeland Even, Wik Elisabeth, Trovik Jone, Salvesen
Helga B
Stratification based on high tumour cell content in fresh frozen tissue promotes selection of aggressive endometrial carcinomas.
Histopathology 2012 Feb;60(3):516-9. Epub 2011 des 14
PMID: 22168220
- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Trovik Jone, Mauland Karen K, Werner Henrica M J, Wik Elisabeth, Helland Harald, Salvesen Helga B
Improved survival related to changes in endometrial cancer treatment, a 30-year population based perspective.
Gynecol Oncol 2012 May;125(2):381-7. Epub 2012 feb 1
PMID: 22307064
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Krakstad C, Trovik J, Wik E, Engelsen I B, Werner H M J, Birkeland E, Raeder M B, Øyan A M, Stefansson I M, Kalland K H,
Akslen L A, Salvesen H B
Loss of GPER identifies new targets for therapy among a subgroup of ERa-positive endometrial cancer patients with poor
outcome.
Br J Cancer 2012 May;106(10):1682-8. Epub 2012 mar 13
PMID: 22415229
- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Long Jirong, Zheng Wei, Xiang Yong-Bing, Lose Felicity, Thompson Deborah, Tomlinson Ian, Yu Herbert, Wentzensen Nicolas,
Lambrechts Diether, Dörk Thilo, Dubrowinskaja Natalia, Goodman Marc T, Salvesen Helga B, Fasching Peter A, Scott Rodney
J, Delahanty Ryan, Zheng Ying, O'Mara Tracy, Healey Catherine S, Hodgson Shirley, Risch Harvey, Yang Hannah P, Amant
Frederic, Turmanov Nurzhan, Schwake Anita, Lurie Galina, Trovik Jone, Beckmann Matthias W, Ashton Katie, Ji Bu-Tian, Bao
Ping-Ping, Howarth Kimberly, Lu Lingeng, Lissowska Jolanta, Coenegrachts Lieve, Kaidarova Dilyara, Dürst Matthias,
Thompson Pamela J, Krakstad Camilla, Ekici Arif B, Otton Geoffrey, Shi Jiajun, Zhang Ben, Gorman Maggie, Brinton Louise,
Coosemans An, Matsuno Rayna K, Halle Mari K, Hein Alexander, Proietto Anthony, Cai Hui, Lu Wei, Dunning Alison, Easton
Douglas, Gao Yu-Tang, Cai Qiuyin, Spurdle Amanda B, Shu Xiao-Ou
Genome-wide association study identifies a possible susceptibility locus for endometrial cancer.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012 Jun;21(6):980-7. Epub 2012 mar 16
PMID: 22426144
- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Haldorsen Ingfrid S, Husby Jenny A, Werner Henrica M J, Magnussen Inger J, Rørvik Jarle, Helland Harald, Trovik Jone,
Salvesen Øyvind O, Espeland Ansgar, Salvesen Helga B
Standard 1.5-T MRI of endometrial carcinomas: modest agreement between radiologists.
Eur Radiol 2012 Jul;22(7):1601-11. Epub 2012 mar 28
PMID: 22453859
- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Knappskog Stian, Gansmo Liv B, Romundstad Pål, Bjørnslett Merete, Trovik Jone, Sommerfelt-Pettersen Jan, Løkkevik Erik,
eUtils.ItemsChoiceType2[], Tollenaar Rob A E M, Seynaeve Caroline, Devilee Peter, Salvesen Helga B, Dørum Anne, Hveem
Kristian, Vatten Lars, Lønning Per E
MDM2 promoter SNP344T>A (rs1196333) status does not affect cancer risk.
PLoS One 2012;7(4):e36263. Epub 2012 apr 30
PMID: 22558411
- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Haldorsen Ingfrid S, Berg Anna, Werner Henrica M J, Magnussen Inger J, Helland Harald, Salvesen Øyvind O, Trovik Jone,
Salvesen Helga B
Magnetic resonance imaging performs better than endocervical curettage for preoperative prediction of cervical stromal invasion
in endometrial carcinomas.
Gynecol Oncol 2012 Sep;126(3):413-8. Epub 2012 mai 15
PMID: 22609110
- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Salvesen Helga B, Haldorsen Ingrid S, Trovik Jone
 Markers for individualised therapy in endometrial carcinoma.
 Lancet Oncol 2012 Aug;13(8):e353-61.
 PMID: 22846840
 - Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Werner Henrica M J, Berg Anna, Wik Elisabeth, Birkeland Even, Krakstad Camilla, Kusonmano Kanthida, Petersen Kjell, Kalland Karl H, Oyan Anne M, Akslen Lars A, Trovik Jone, Salvesen Helga B
 ARID1A loss is prevalent in endometrial hyperplasia with atypia and low-grade endometrioid carcinomas.
 Mod Pathol 2012 Oct. Epub 2012 okt 19
 PMID: 23080032
 - Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Birkeland E, Wik E, Mjøs S, Hoivik E A, Trovik J, Werner H M J, Kusonmano K, Petersen K, Raeder M B, Holst F, Oyan A M, Kalland K-H, Akslen L A, Simon R, Krakstad C, Salvesen H B
 KRAS gene amplification and overexpression but not mutation associates with aggressive and metastatic endometrial cancer.
 Br J Cancer 2012 Dec;107(12):1997-2004. Epub 2012 okt 25
 PMID: 23099803
 - Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Delahanty Ryan, Xiang Yong-Bing, Spurdle Amanda B, Beeghly-Fadiel Alicia, Long Jirong, Thompson Deborah J, Tomlinson Ian, Yu Herbert, Lambrechts Diether, Dork Thilo, Goodman Marc T, Zheng Ying, Salvesen Helga, Bao Ping-Ping, Amant Frederic, Beckmann Matthias W, Coenegrachts Lieve, Coosemans An, Dubrowinskaja Natalia, Dunning Alison, Runnebaum Ingo B, Easton Douglas F, Ekici Arif B, Fasching Peter A, Halle Mari, Hein Alexander, Howarth Kimberley, Gorman Maggie, Kaydarova Dilyara, Krakstad Camilla, Lose Felicity A, Lu Lingeng, Lurie Galina, O'Mara Tracy, Matsuno Rayna K, Pharoah Paul, Risch Harvey A, Corssen Madeleine, Trovik Jone, Turmanov Nurzhan, Wen Wanjing, Lu Wei, Cai Qiuyin, Zheng Wei, Shu Xiao-Ou
 Polymorphisms in inflammation pathway genes and endometrial cancer risk.
 Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012 Dec. Epub 2012 des 5
 PMID: 23221126
 - Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Krakstad Camilla, Birkeland Even, Seidel Danila, Kusonmano Kanthida, Petersen Kjell, Mjøs Siv, Hoivik Erling A, Wik Elisabeth, Halle Mari Kylesø, Oyan Anne M, Kalland Karl-Henning, Werner Henrica Maria Johanna, Trovik Jone, Salvesen Helga
 High-Throughput Mutation Profiling of Primary and Metastatic Endometrial Cancers Identifies KRAS, FGFR2 and PIK3CA to Be Frequently Mutated.
 PLoS One 2012;7(12):e52795. Epub 2012 des 27
 PMID: 23300780
 - Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

1 forskningspublikasjon i 2012

Trovik J, Wik E, Werner HJM, Krakstad C, Helland H, Vandenput I, Njolstad TS, Stefansson IM, Marcickiewicz J, Tingulstad S, Staff AC, Amant F
 Hormone receptor loss in endometrial carcinoma curettage predicts lymph node metastases and poor outcome; Results From MoMaTEC
 Submitted to JNCI, inngår i avhandlingen

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Jone Trovik
 Endometrial carcinoma; can biomarkers aid in the prediction of aggressive disease?
 Disputert: Mai 2012
 Hovedveileder: Helga Salvesen

Sluttrapport: Forskerutdanning - dr.grad 911544

Nevroborreliose hos barn

Prosjektansvarlig: **Dag Tveitnes** (dag.tveitnes@lyse.net), Helse Stavanger HF

Sammendrag av oppnådde resultater

Formålet med prosjektet var å studere forekomst, symptomer og metoder for diagnostikk ved nevroborreliose, facialisparsese og hjernehinnebetennelse hos barn, for å bidra til bedret og tidlig diagnose av nevroborreliose.

Studien har vist at det er høy forekomst av nevroborreliose og av facialisparsese hos barn i Sør-Rogaland. Av alle tilfeller med facialisparsese skyldtes 2/3 nevroborreliose. Med få unntak hadde alle barn med nevroborreliose hjernehinnebetennelse, og nær 3/4 hadde facialisparsese. Kombinasjonen hjernehinnebetennelse og facialisparsese ble bare funnet hos barn med nevroborreliose. De resterende 1/4 av barna med nevroborreliose hadde bare milde symptom som hodepine og nakkestivhet som tegn på sykdom. Nevroborreliose er vanligst hos barn rundt skolestart og alle barna ble diagnostisert i perioden april til desember, den tiden flåttene er aktive.

Nevroborreliose var årsak til 2/3 av alle tilfeller av hjernehinnebetennelse i området, noe som ikke tidligere er vist for andre områder i verden. Dette skyldes høy forekomst av nevroborreliose i vårt område, men også lav forekomst av hjernehinnebetennelse forårsaket av andre mikrober.

Konsekvenser for helsetjenesten

Studien viser at vi ved hjelp av symptomer og analyse av ryggmargsvæsken i de fleste tilfeller kan skille nevroborreliose fra andre årsaker til hjernehinnebetennelse og facialisparsese hos barn i Sør-Rogaland. Videre viser funnene at en ved mistanke om nevroborreliose hos barn må ta med opplysninger om sykdomsvarighet ved evaluering av laboratoriefunn.

Prosjektets resultater har blitt implementert i nasjonal veileder for utredning og behandling av barnesykdommer i regi av Norsk barnelege forening.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	1	-	1
2011	-	-	-
2010	-	1	-
Sum	1	1	1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12332>

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Tveitnes Dag, Natås Olav Bjarte, Skadberg Øyvind, Øymar Knut

Lyme meningitis, the major cause of childhood meningitis in an endemic area: a population based study.

Arch Dis Child 2012 Mar;97(3):215-20. Epub 2012 jan 13

PMID: 22247243

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Dag Tveitnes

Neuroborreliosis in children. Epidemiological and clinical aspects

Disputert: Juni 2012

Hovedveileder: Knut Øymar

Sluttrapport: Forskerutdanning - dr.grad 911369

10 års oppfølging av førstegangs psykosepasienter i TIPS-prosjektet

Prosjektansvarlig: **Wenche ten Velden Hegelstad** (wtv@sus.no), Helse Stavanger HF

Sammendrag av oppnådde resultater

101 av 141 opprinnelige pasienter i tidlig intervensjonssektor (Rogaland), og 73 av 140 i kontrollsektor (Ullevål; Roskilde DK), ble undersøkt etter ti år på symptomer, funksjon og recovery (symptomfrihet + god funksjon). Dropouts i kontrollsektor hadde signifikant høyere symptomnivå ved siste måling, noe som kan ha hatt innflytelse på resultater. En fant ingen forskjeller i symptomnivå med unntak av symptomer på agitasjon, som i motsetning til forventningene viste høyere skårer i tidlig intervensjonssektor ($p=.001$). På grunn av frafallet av de sykeste pasientene i kontrollsektor ble data også analysert med en teknikk som korrigerer for frafall (Linear Mixed Effect Modelling), uten endret resultat.

Et signifikant høyere antall pasienter fra tidlig oppdagelsessektor var "recovered" (30.7 % vs. 15.1 %; $OR= 2.5$; $CI= 1.2 - 5.4$). Signifikant flere pasienter her hadde fulltidsarbeid (27.7 % vs. 11.0 %; $OR= 3.12$; $CI=1.3-7.3$). Det å komme fra tidlig oppdagelsessektor samt lavere nivå av negative symptomer ved oppstart predikerte recovery ($Exp(B) = .24$; $p= .050$ and $Exp(B) .914$; $p= .007$, resp).

50 % av alle pasienter, uansett sektor, var ved ti års oppfølging i symptomremisjon. En fant sammenheng mellom varighet og alvorlighet av positive symptomer i de to første årene med behandling og ti års ikke-remisjon.

Data viste betydelig variabilitet i VUP, som kan settes i sammenheng med tilstedeværelse på den ene, og nedtrapping på den andre siden, av informasjonskampanjene.

Konsekvenser for helsetjenesten

Et relevant spørsmål ved tolkningen av resultatene fra 10-årsoppfølgingen i TIPS er hva som bidro til det selektive frafallet hvor pasientene som uteble i kontrollsektor var både mer tallrike og hadde høyere symptomnivå. En mulig forklaring er bedre kontakt med pasienter har vært en spinoff-effekt av TIPS programmet og fokuset det siden 1997 har plassert på psykotiske lidelser og deres behandling i en hel region. Lett tilgjengelig helsehjelp går kanskje hånd i hånd med gode relasjoner og lettere tilgjengelige pasienter.

Tidlig oppdagelsespasienter hadde lavere symptomnivå frem til og med fem års oppfølging. En kan spekulere om de dermed tidligere har kunnet gjenoppta livene sine og gå i gang med arbeid og sosiale oppgaver, noe som igjen kan ha økt sjansene for recovery. Dette er et argument for å starte opp med psykososial rehabilitering tidlig i et sykdomsforløp.

Tidlig oppdagelse hadde ingen påviselig gunstig effekt på de pasientene som var mest preget av vedvarende positive symptomer i de første to årene etter, og til tross for, behandlingsstart. For disse pasientene bør det vurderes mer aktiv behandling i de første sykdomsfasene.

En vedvarende aktiv tilnærming synes også å være påkrevd dersom en ønsker varig å forkorte VUP. VUP var kortest i periodene med mest aktive og mest smalfokuserte informasjonskampanjer.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2008 til 2012

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	1	3	-
2011	-	-	-
2010	7	-	-
2009	-	-	-
2008	-	-	-
Sum	8	3	

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12623>

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Hegelstad Wenche Ten Velden, Larsen Tor K, Auestad Bjørn, Evensen Julie, Haahr Ulrik, Joa Inge, Johannessen Jan O, Langeveld Johannes, Melle Ingrid, Opjordsmoen Stein, Rossberg Jan Ivar, Rund Bjørn Rishovd, Simonsen Erik, Sundet Kjetil, Vaglum Per, Friis Svein, McGlashan Thomas

Long-term follow-up of the TIPS early detection in psychosis study: effects on 10-year outcome.

Am J Psychiatry 2012 Apr;169(4):374-80.

PMID: 22407080

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

3 forskningspublikasjoner i 2012

Hegelstad, Wenche ten Velden; Haahr, Ulrik; Larsen, Tor K.; Auestad, Bjørn; Barder, Helene; Evensen, Julie; Joa, Inge; et al.

Early Detection, early symptom progression and symptomatic remission after ten years in a first episode of psychosis study

Schizophrenia Research 2013, 143(1): 337-43.PMID 23219862

Hegelstad, Wenche ten Velden; Joa, Inge; Barder, Helene; Evensen, Julie; Haahr, Ulrik; Johannessen, Jan Olav; Langeveld, et al.

Variation in Duration of Untreated Psychosis in an 18-year perspective

Submitted

Hegelstad, Wenche ten Velden; Larsen, Tor K; Johannessen, Jan Olav; Melle, Ingrid; Simonsen, Erik; Friis, Svein; McGlashan, Thomas.

Response to Amos letter

American Journal of Psychiatry, 169(9): 992-3 (2012) PMID 22952081

Sluttrapport: Forskerutdanning - dr.grad 911445

Påvisning og kvantifisering av de- og remyelinisering ved bruk av magnetisk resonanstomografi i Cuprizone-modellen for multipel sklerose

Prosjektansvarlig: **Stig Wergeland** (stig.wergeland@gmail.com), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for Multipel sklerose.

Sammendrag av oppnådde resultater

Hovedmålet med prosjektet var å etablere en MRI-basert metode for påvisning av myelininnhold i hjernen, til bruk ved Vivariets smådyrs-MRI skanner. Dette er nå gjennomført, og arbeidet videreføres ved å benytte metoden til å vurdere effekt av ulike substanser i modellsykdommer for MS. Forsøk i den såkalte cuprizone-modellen for de- og remyelinisering er gjennomført, og manuskript forberedes for submittering. I forkant av hovedeksperimentet ble der gjennomført en histopatologisk studie av cuprizone-modellen, med fokus på tidsforløpet og regionale ulikheter i hjernen under sykdomsforløpet. Resultatene er publisert i februar 2012 i APMIS.

Det er også gjennomført en intervensjonsstudie med bruk av cuprizone-modellen, hvor det ble undersøkt om ulikt innhold av vitamin D3 i dietten påvirker utfallet av cuprizone-modellen. Under forsøket ble arbeidet med etablering og utprøving av gode MTI-protokoller videreført. Studien er publisert i online-tidsskriftet PLOS One.

Doktorgradsavhandling av Stig Wergeland ble levert 7. september 2012 og disputas gjennomført og godkjent 11. januar 2013.

Konsekvenser for helsetjenesten

Studien på effekten av vitamin D i cuprizone-modellen for MS var et viktig bidrag til å øke forståelsen av vitamin D sin rolle i sykdomsutviklingen ved MS. For tiden utføres kliniske studier hvor vitamin D gis til MS-pasienter, og hvor Nasjonalt kompetansesenter for MS bidrar.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2009 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	6	-	-
2011	1	3	-
2010	-	1	-
2009	-	2	-
Sum	7	6	

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12405>

6 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Myhr K M, Grytten N, Torkildsen O, Wergeland S, Bø L, Pugliatti M, Aarseth J H
A need for national registries and international collaborative research in multiple sclerosis.
Acta Neurol Scand Suppl 2012.
PMID: 23278648

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Wergeland S, Torkildsen O, Bø L, Myhr K-M
Polyunsaturated fatty acids in multiple sclerosis therapy.
Acta Neurol Scand Suppl 2012.
PMID: 23278660

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Løken-Amsrud Kristin I, Myhr Kjell-Morten, Bakke Søren J, Beiske Antonie G, Bjerne Kristian S, Bjørnarå Bård T, Hovdal Harald, Lilleås Finn, Midgard Rune, Pedersen Tom, Benth Jurate Saltyte, Torkildsen Oivind, Wergeland Stig, Holmøy Trygve
Retinol levels are associated with magnetic resonance imaging outcomes in multiple sclerosis.

Mult Scler 2012 Aug. Epub 2012 aug 20

PMID: 22907941

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Wergeland Stig, Torkildsen Øivind, Myhr Kjell-Morten, Mørk Sverre Jarl, Bø Lars

The cuprizone model: regional heterogeneity of pathology.

APMIS 2012 Aug;120(8):648-57. Epub 2012 feb 24

PMID: 22779688

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Løken-Amsrud Kristin I, Holmøy Trygve, Bakke Søren J, Beiske Antonie Giaever, Bjerne Kristian S, Bjørnarå Bård T, Hovdal Harald, Lilleås Finn, Midgard Rune, Pedersen Tom, Benth Jurate Saltyte, Sandvik Leiv, Torkildsen Oivind, Wergeland Stig, Myhr Kjell-Morten

Vitamin D and disease activity in multiple sclerosis before and during interferon- β treatment.

Neurology 2012 Jul;79(3):267-73. Epub 2012 jun 13

PMID: 22700809

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Torkildsen Oivind, Wergeland Stig, Bakke Søren, Beiske Antonie G, Bjerne Kristian S, Hovdal Harald, Midgard Rune, Lilleås Finn, Pedersen Tom, Bjørnarå Bård, Dalene Frøydis, Kleveland Grethe, Schepel Jan, Olsen Inge Christoffer, Myhr Kjell-Morten
?-3 fatty acid treatment in multiple sclerosis (OFAMS Study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

Arch Neurol 2012 Aug;69(8):1044-51.

PMID: 22507886

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Sluttrapport: Forskerutdanning - postdoc 911464

Can imaging markers predict the clinical course in early Parkinson's disease and cognitive impairment?

Prosjektansvarlig: **Mona K Beyer** (mona.beyer@lyse.net), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

Sammendrag av oppnådde resultater

Hovedmålet vårt var å bruke nye bildeanalyseteknikker for å måle regionale og globale forandringer på MR bilder av hjernen. Vi har målt sykdomsspesifikke forandringer relatert til Parkinson's sykdom ved analyse av hippocampus som et regionalt mål og hjernens sideventrikler som et globalt mål.

I tillegg til volummål så vi regionale forskjeller i hippocampus. Det vil si at vi kunne også se hvor i hippocampus disse endringene er lokalisert.

Gjennom tre artikler har vi studert disse regionale forskjellene i hippocampus. Noen hovedfunn er; Parkinson pasienter med mild kognitiv svikt har områder med atrofi av hippocampus sammenlignet med friske eldre. I den 3. artikkelen så vi at prestasjoner på en test av verbal hukommelse er assosiert med fokal atrofi av hippocampus hos pasienter med Parkinson.

For å måle globale forandringer i hjernen brukte vi en metode som studerer volumet av hjernens sideventrikler, samt et mål på lokalisasjonen av regionale forandringer på ventrikkelenes overflate. Vi fant at det ved Parkinson og mild kognitiv svikt er økt størrelse av alle deler av sideventriklene sammenlignet med friske kontrollpersoner. Vi fant også assosiasjoner mellom nivået av CSF amyloid-beta markører og t-tau, og ventrikkelstørrelse ved Parkinsons sykdom.

Vi har altså funnet både globale og regionale markører for hjerneforandringer ved Parkinson's sykdom på diagnosetidspunktet.

Konsekvenser for helsetjenesten

Vi fant at atrofi av hippocampus og forstørrelse av hjernens sideventrikler er lovende strukturelle biomarkører for utvikling av kognitiv svikt ved Parkinson's sykdom. Både CSF og MR markører kan derfor bidra til å identifisere pasienter med økt risiko for utvikling av kognitiv svikt. Longitudinelle analyser vil måtte gjøres for å vurdere hvordan de strukturelle forandringene endres over tid, og hvordan de relaterer seg til klinikk og andre biomarkører.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2009 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	3	2	-
2011	3	4	-
2010	1	-	-
2009	-	-	-
Sum	7	6	

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12414>

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Apostolova Liana, Alves Guido, Hwang Kristy S, Babakchian Sona, Bronnick Kolbjorn S, Larsen Jan Petter, Thompson Paul M, Chou Yi-Yu, Tysnes Ole B, Vefring Hege K, Beyer Mona K
Hippocampal and ventricular changes in Parkinson's disease mild cognitive impairment.
Neurobiol Aging 2012 Sep;33(9):2113-24. Epub 2011 aug 3
PMID: 21813212

Oppedal K, Aarsland D, Firbank M J, Sonnesyn H, Tysnes O B, O'Brien J T, Beyer M K
 White matter hyperintensities in mild lewy body dementia.
 Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2012 Jan;2(1):481-95. Epub 2012 nov 9
 PMID: 23189084

Damangir Soheil, Manzouri Amirhossein, Oppedal Ketil, Carlsson Stefan, Firbank Michael J, Sonnesyn Hogne, Tysnes Ole-Bjørn, O'Brien John T, Beyer Mona K, Westman Eric, Aarsland Dag, Wahlund Lars-Olof, Spulber Gabriela
 Multispectral MRI segmentation of age related white matter changes using a cascade of support vector machines.
 J Neurol Sci 2012 Nov;322(1-2):211-6. Epub 2012 aug 24
 PMID: 22921728

2 forskningspublikasjoner i 2012

Beyer MK, Bronnick KS, Hwang KS, Bergsland N, Tysnes OB, Larsen JP, Somme JH, Apostolova LG
 Verbal memory is associated with structural hippocampal changes in newly diagnosed Parkinson's disease.
 J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013 Jan;84(1):23-8. Epub 2012 nov 15 PMID: 23154124

Beyer MK, Alves G, Hwang KS, Babakchian S, Bronnick KS, Chou YY, Dalaker TO, Kurz MW, Larsen JP, Somme JH, Thompson PM, Tysnes OB, Apostolova LG
 CSF A β LEVELS CORRELATE WITH STRUCTURAL BRAIN CHANGES IN PARKINSON'S DISEASE
 Movement Disorders, in press

Sluttrapport: Forskerutdanning - postdoc 911467

Estrogen Receptor Coactivators in Breast Cancer

Prosjektansvarlig: **Ingvild Sveinsgjerd Fenne** (ingvild.fenne@med.uib.no), Helse Bergen HF

Sammendrag av oppnådde resultater

Målet med prosjektet var å få auka kunnskap om dei molekylære mekanismane som regulerer aktiviteten til østrogenreseptor-koaktivatorar med fokus på østrogenreseptor-regulert transkripsjon og vekst av brystkreftceller.

SRC-2/GRIP1 er ein steroid reseptorkoaktivator som er essensiell for aktivering av østrogenreseptor. Men funksjonen til denne koaktivatoren i utvikling av brystkreft er lite kjend. Vi har kartlagt i detalj den intracellulære signalvegen for korleis SRC-2/GRIP1 vert brote ned i celler og dermed hemmar verknaden av ulike kjernereseptorar, inkludert østrogenreseptor. Vi har vist at aktivering av protein kinase A, PKA, hemmar koaktivatorfunksjonen til SRC-2/GRIP1 ved å indusera proteasom-mediert degradering av proteinet. I tillegg viser resultata våre at transkripsjonsfaktoren CREB er involvert i degraderingsprosessen av SRC-2/GRIP1 ved å binde til koaktivatoren. Vi har også studert korleis nedbryting av SRC-2/GRIP1 påverkar genuttrykket i brystkreftceller. Vi har funne at uttrykket til fleire gen som er sentrale i utvikling av brystkreft vert sterkt endra som følgje av nedbryting av SRC-2/GRIP1. I tillegg ser vi at nivået av SRC-2/GRIP1 i brystkreftceller har betydning for østrogen-avhengig brystkreftcellevekst. Dette er ny kunnskap om rolla til SRC-2/GRIP1 som regulator av spesifikke østrogen-responsive gen i brystkreftceller og proliferasjon av brystkreftceller.

Konsekvenser for helsetjenesten

Dei molekylære mekanismane som bidreg til utvikling av resistens mot anti-hormonell behandling av brystkreft er per i dag ikkje kjende. Men nylege studiar har vist at det intracellulære nivået av steroid reseptorkoaktivatorar har betydning for effekten av anti-hormonell behandling og for utvikling av behandlingsresistens. Det er difor avgjerande å forstå mekanismar som regulerer aktiviteten til- og nivået av desse koaktivatorproteina i brystkreftceller. I prosjektet har vi kartlagt den molekylære signalvegen for korleis ein sentral østrogenreseptorkoaktivator, SRC-2/GRIP1, blir nedbroten i brystkreftceller. Vi har også kartlagt gen i brystkreftceller som blir regulerte av SRC-2/GRIP1 og som har betydning for brystkreftcellevekst. Dette er kunnskap som på sikt kan bidra til betre- og meir målretta behandling av brystkreft.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2009 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	-	-	-
2011	-	2	-
2010	-	-	-
2009	-	4	-
Sum		6	

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

Ingen forskningsproduksjon er registrert for 2012. For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12455>

Sluttrapport: Forskerutdanning - postdoc 911272

Fetal size and growth

Prosjektansvarlig: **Synnøve Lian Johnsen** (sljo@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Sammendrag av oppnådde resultater

Vi har undersøkt hvordan fosterets størrelse i andre trimester virker inn på svangerskapslengden ved fødselen, og fant at friske fostre med langsom vekst har lengre svangerskap enn fostre med stor vekst. Vi har sammenlignet norske referanseverdier for aldersbestemmelse av fosteret med tilsvarende referanseverdier utarbeidet hos to ulike etniske befolkningsgrupper i Kamerun, og fant at raseforskjellenes innflytelse på aldersbestemmelse er minimal og uten klinisk betydning i andre trimester. Vi fant også at mors høyde, vekt, alder og BMI har minimal innflytelse på fosterbiometri i andre trimester. Vekst av lårben i barne- og ungdomsår følger ofte sin egen persentil. 625 fostre med serielle målinger av lårben ble analysert. Veksten av lårbenet i fosterlivet viste stor variasjon gjennom svangerskapet og fra individ til individ. Mors vektøkning i svangerskapet er assosiert til fostervekst og fosterstørrelse ved fødsel. Det er tidligere vist at hos tynne kvinner med lave fettlagre og hos kvinner med lav vektøkning i svangerskapet, øker kompensatorisk placentablodstrømmen til fosterleveren, noe som påvirker leverens fysiologi og stimulerer proliferasjon og vekst i resten av kroppen. Fosterets abdominalomkrets (AC) representerer i stor grad leverstørrelsen. Ved undersøkelse hos 515 lavrisikosvangerskap fant vi en positiv assosiasjon mellom mors vektøkning i svangerskapet og fosterets abdominalomkrets i svangerskapsuke 15-25.

Konsekvenser for helsetjenesten

Våre funn har bidratt til økt forståelse av biologisk variasjon knyttet til fostervekst og svangerskapslengde, sammenhenger mellom mors ernæringsstatus og fosterets veksthastighet og svangerskapslengde. Det er av allmenn interesse å få sikker kunnskap om fundamentale forhold i svangerskapet; som biologisk variasjon i vekst og svangerskapslengde. Det vil sikre en bedre forståelse og riktigere tolkning av metodene for alders- og terminbestemmelse og fostervekst. Kvinneklinnikkens forskningsgruppe tidligere har etablert de eneste norske vekstkurvene som er internasjonalt anerkjent for høy kvalitet og videreutvikler dette til beste for hele befolkningen. Det øker også kompetansen innen obstetrikk og fostermedisin. Kunnskap om mors ernæring og aktivitetens betydning for barnets utvikling allerede fra unnfangelsen har konsekvenser for folkehelsearbeidet.

Funnene har videre dannet grunnlag for nye pågående studier som har som siktemål å kartlegge biologisk variasjon knyttet til befruktning- implantasjonsintervallet og hvordan denne variasjonen er knyttet til svangerskapets lengde, fosterets vekst og maternelle faktorer.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2006 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	-	-	-
2011	1	-	-
2010	-	2	-
2009	2	1	-
2008	2	-	-
2007	-	-	-
2006	-	4	-
Sum	5	7	

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

Ingen forskningsproduksjon er registrert for 2012. For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12410>

Sluttrapport: Forskerutdanning - postdoc 911383

Functional assessment of solid tumours and treatment strategies using MR imaging biomarkers

Prosjektansvarlig: **Cecilie Brekke Rygh** (cecilie.brekke@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen

Sammendrag av oppnådde resultater

Prosjektet har hatt eit todelt hovudmål: i) å utvikle og evaluere behandlingsformer som er spesifikt retta mot spesifikke patofysiologiske eigenskapar til ein kreftsvulst og ii) å utvikle og validere ikkje-invasive imaging- og dataprosesseringsmetodar for å karakterisere fysiologiske prosessar som er sentrale i sjukdomsutviklinga. Vi har brukt metodar som MRI (magnetisk resonans imaging) og PET/CT (positron emisjons tomografi/computer tomografi) for å undersøke vevsperfusjon og karpermeabilitet og korleis desse parametra endrar seg i ulike faser i sjukdomsprosessen hos svulstar og i inflammasjon. Metodane er kvantitative, sensitive og spesifikke dersom ein nyttar rett opptaksteknikk og robuste databehandlingsmetodar.

Endring i fysiologiske eigenskapar til ein tumor opptre i mange tilfelle før ein ser ei endring i t.d. tumorstorleik. Utvikling av metodar for å analysere og kvantitere patofysiologiske parametre kan forbetre diagnosen, samt predikere effekten av behandlinga, og er difor av stor nytteverdi for utprøving av ny behandling. Vi har brukt dyremodellar for glioblastoma multiforme og cancer mamma i prosjektet. Både MRI og PET/CT brukt både på preklinisk og klinisk side og har difor stor translasjonell verdi, slik at erfaringar vi har gjort i dette prosjektet kan ha stor nytteverdi også for behandling av pasientar i framtida.

Postdoktorperioden finansiert av Helse Vest har resultert i 5 publikasjonar, samt i ytterlegare 5 artiklar som er under bearbeiding.

Konsekvenser for helsetjenesten

Trass i utvikling av nye behandlingsformer er kreft framleis ein leiande dødsårsak i den vestlege verda, og var årsaka til 13 % av alle dødsfall på verdsbasis i 2008 (http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/cancer_text/en/index.html). Det er eit behov for å utvikle nye diagnostiske metodar som kan identifisere dei ulike undergruppene av kreftformene, samt karakterisere korleis eigenskapane til svulsten endrar seg over tid. Personleg, eller individuell kreftbehandling, vil mest sannsynleg forbetre utbyttet av dei ulike behandlingsformene då behandlinga her er basert på dei spesifikke patofysiologiske eigenskapane til den enkelte svulsten, og har som mål å finne den riktige terapiforma til rett person til rett tid. For å kunne karakterisere svulsten og monitorere endringar over tid, må ein bruke ikkje-invasive metodar som er sensitive og kvantitative. Både MRI og PET/CT er viktige forskings- og diagnostiske verktøy, og kan gi kvantitativ informasjon om underliggende patofysiologiske prosessar. Sidan metabolske og fysiologiske endringar oppstår raskare enn morfologiske endringar som t.d. tumorstorleik, kan fysiologisk imaging forbetre diagnostikk, prognose og predikere utfall av ulike behandlingsstrategiar.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2008 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	-	-	-
2011	4	3	-
2010	2	2	-
2009	-	1	-
2008	-	-	-
Sum	6	6	

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

Ingen forskningsproduksjon er registrert for 2012. For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12411>

Sluttrapport: Forskerutdanning - postdoc 911269

Karakterisering av paraneoplastiske autoantistoffer

Prosjektansvarlig: **Anette Storstein** (astt@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Sammendrag av oppnådde resultater

Undertegnede har hatt 50 % postdoc i 6 år. Finansiering ble avsluttet 1.6.2012. Prosjektet "Karakterisering av paraneoplastiske autoantistoffer" tok utgangspunkt i 3700 pasientprøver (serum) fra pasienter med nevrologiske symptomer, hvor det ble mistenkt en sammenheng med underliggende kreftsykdom. I løpet av prosjektperioden er alle sera fra pasienter hvor kobling med Kreftregisteret viste at kreft var diagnostisert i forkant av, eller innen tre år etter nevrologiske symptomer, blitt reanalysert og kliniske opplysninger er blitt innhentet og gjennomgått på ny. Resultatene fra hovedprosjektet ble publisert i 2011-12. Med utgangspunkt i denne studien har vi gått videre med andre kliniske og laboratorierelaterte prosjekter. Ett av disse inngår i et nytt doktorgradsprosjekt (midler tildelt høsten 2012) og sammenligner klinikk og overlevelse hos lungekreftpasienter med og uten antistoffer. Med utgangspunkt i serummaterialet i forskningsbiobanken pågår det nå også flere laboratorieprosjekter for nærmere karakterisering av antistoffenes binding til nerveceller og påvirkning av disse. Hovedprosjektet førte også til samarbeid med den europeiske databanken for paraneoplastiske sykdommer i nervesystemet på to kliniske prosjekter, ett manuskript ferdigstilles for publisering vinteren 2012-13 og det andre prosjektet startes samtidig (inngår i doktorgradsprosjekt, se over)

Konsekvenser for helsetjenesten

Den viktigste konsekvensen av det kliniske prosjektet er øket kunnskap om den store gruppen med pasienter med nevrologiske paraneoplastiske syndromer UTEN antistoffer (seronegative pasienter) og deres kliniske bilde. Vi har vist at den nåværende formen for laboratediagnostikk ikke er tilstrekkelig for å påvise antistoffene hos ca. 1/3 av syke pasienter.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2006 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	-	-	-
2011	2	-	-
2010	1	-	-
2009	5	-	-
2008	1	-	-
2007	3	-	-
2006	4	1	-
Sum	16	1	

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

Ingen forskningsproduksjon er registrert for 2012. For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12409>

Sluttrapport: Forskerutdanning - postdoc 911458

Function of Flt3 signalling in a murine bone marrow transplant model

Prosjektansvarlig: **Line Wergeland** (line.wergeland@med.uib.no), Helse Bergen HF

Sammendrag av oppnådde resultater

I 2012 har arbeidet med å uttrykke modifiserte varianter av Flt3 i musebeinmargsceller blitt ytterligere raffinert. Metoden er imidlertid svært krevende, det er vanskelig å få nok celler som uttrykker det ønskede proteinet. Vi har imidlertid funnet ut at vi kan fryse ned og oppbevare beinmarg fra musene, for deretter å ha store mengder celler som utgangspunkt for transduksjonene. Dessverre, siden p53-/-, mdm2-/- musene avler sent, vil ikke disse resultatene foreligge ved prosjektets utløp. Men forsøkene vil bli videreført og vi forventer å publisere dem i løpet av 2013

Vi har også laget et panel med Ba/F3 celler som uttrykker ulike former for Flt3, disse har vi nå begynt å bruke in vitro, og in vivo. Resultatene her bekrefter dataene fra sekvenseringen av Flt3; at det er en forskjell i overlevelse mellom de to Flt3 variantene. Et siste in vivo forsøk gjenstår før vi kan endelig konkludere.

Sekvenseringen av Flt3 i materialet fra Nederland er ferdig og dataene bekrefter de funnene vi har fra sekvensering av våre egne prøver fra biobanken. Dette vil også bli publisert i løpet av 2013.

For å konkludere; vi har bekreftet en del av våre hypoteser, men har også generert nye spørsmål. Arbeidet med å finne svar på disse vil bli videreført av nye stipendiater i fremtiden.

Konsekvenser for helsetjenesten

Det er så vidt vi vet første gang at den direkte sekvensen av Flt3-ITD har vist seg å ha prognostisk betydning. Videre analyser vil kunne vise om disse resultatene kan implementeres i diagnostikken til AML-pasienter.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2009 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	1	-	-
2011	-	-	-
2010	-	-	-
2009	2	-	-
Sum	3		

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12413>

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Oveland Eystein, Wergeland Line, Hovland Randi, Lorens James B, Gjertsen Bjørn Tore, Fladmark Kari E
Ectopic expression of Flt3 kinase inhibits proliferation and promotes cell death in different human cancer cell lines.
Cell Biol Toxicol 2012 Aug;28(4):201-12. Epub 2012 mar 16
PMID: 22422053

Sluttrapport: Forskningsprosjekt 911569

Inflammasjon og mikrobiologi ved KOLS

Prosjektansvarlig: **Per Sigvald Bakke** (per.bakke@med.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for hjemmerespiratorbehandling.

Sammendrag av oppnådde resultater

Dette prosjektet har vist at sykdomsutviklingen ved KOLS ikke er så ille som man tidligere har fryktet. Emfysem i lungene er en risikofaktor for en verre sykdomsutvikling også etter at man har tatt hensyn til lungefunksjon og røykevaner.

Det klart viktigste resultatet fra denne studien er at KOLS sykdommer hos enkelte ikke er så ille som man lenge har trodd. Økt emfysem innebærer økt risiko for økt dødelighet både av KOLS, men også for å dø av hjertesykdom. Studien har videre vist at fortykkete luftveisvegger i seg selv ikke sier mer om sykdomsutviklingen enn det man kan vurdere ved hjelp av pustepøver (spirometri), men hos pasienter med langt kommet emfysem, er økt luftveistykkelse et ekstra dårlig tegn med tanke på dødelighet. Den økte veggtykkelsen kan gjenspeile økt betennelse med hevelse i bronkieveggen. Studien har videre bidratt til å vise at en blodprøve med registrering av ulike betennelsesstoffer i blodet gir en økt mulighet til å forutsi dårligere sykdomsutvikling ved KOLS ut over det man kan forutsi ved bare bruk av lungefunksjon. Dette er generelle betennelsesstoffer samt betennelsesstoffer som reflekterer sykdomsaktivitet i lungene. Man kan derfor snakke om en ny undergruppe av KOLS (såkalt phenotype) som representerer en egen undergruppe på lik linje med emfysem.

Konsekvenser for helsetjenesten

En egen undergruppe av KOLS med særlig økt betennelsesstoffer kan danne grunnlag for en økt individualisering av behandlingen av pasienter med KOLS.

Dette danner grunnlag for intervensjonsstudier som kan dempe ned disse betennelsene for å i neste omgang se om det kan påvirke sykdomsutviklingen av KOLS.

Studiens resultat vil bidra til en annen og bedre prognosevurdering av KOLS pasienter.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	8	-	-
2011	13	-	1
2010	19	-	-
Sum	40		1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12505>

8 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Gjerde Bjarte, Bakke Per S, Ueland Thor, Hardie Jon A, Eagan Tomas M L

The prevalence of undiagnosed renal failure in a cohort of COPD patients in western Norway.

Respir Med 2012 Mar;106(3):361-6. Epub 2011 nov 29

PMID: 22129490

Johannessen Ane, Bakke Per S, Hardie Jon A, Eagan Tomas M L

Association of exposure to environmental tobacco smoke in childhood with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory symptoms in adults.

Respirology 2012 Apr;17(3):499-505.

PMID: 22248329

Celli Bartolome R, Locantore Nicholas, Yates Julie, Tal-Singer Ruth, Miller Bruce E, Bakke Per, Calverley Peter, Coxson Harvey, Crim Courtney, Edwards Lisa D, Lomas David A, Duvoix Annelyse, Macnee William, Rennard Stephen, Silverman Edwin, Vestbo Jørgen, Wouters Emiel, Agustí Alvar, eUtils.ItemsChoiceType2[]
 Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease.
 Am J Respir Crit Care Med 2012 May;185(10):1065-72. Epub 2012 mar 15
 PMID: 22427534

Waatevik Marie, Johannessen Ane, Hardie Jon A, Bjordal Jan Magnus, Aukrust Pål, Bakke Per S, Eagan Tomas M L
 Different COPD disease characteristics are related to different outcomes in the 6-minute walk test.
 COPD 2012 Jun;9(3):227-34. Epub 2012 apr 12
 PMID: 22497532

Agustí Alvar, Edwards Lisa D, Rennard Stephen I, Macnee William, Tal-Singer Ruth, Miller Bruce E, Vestbo Jørgen, Lomas David A, Calverley Peter M A, Wouters Emiel, Crim Courtney, Yates Julie C, Silverman Edwin K, Coxson Harvey O, Bakke Per, Mayer Ruth J, Celli Bartolome, eUtils.ItemsChoiceType2[]
 Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype.
 PLoS One 2012;7(5):e37483. Epub 2012 mai 18
 PMID: 22624038

Albert Paul, Agustí Alvar, Edwards Lisa, Tal-Singer Ruth, Yates Julie, Bakke Per, Celli Bartolome R, Coxson Harvey O, Crim Courtney, Lomas David A, Macnee William, Miller Bruce, Rennard Stephen, Silverman Edwin K, Vestbo Jørgen, Wouters Emiel, Calverley Peter
 Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease.
 Thorax 2012 Aug;67(8):701-8. Epub 2012 jun 13
 PMID: 22696176

Eagan Tomas M L, Gabazza Esteban C, D'Alessandro-Gabazza Corina, Gil-Bernabe Paloma, Aoki Shinya, Hardie Jon A, Bakke Per S, Wagner Peter D
 TNF- α is associated with loss of lean body mass only in already cachectic COPD patients.
 Respir Res 2012;13():48. Epub 2012 jun 18
 PMID: 22708547

Persson Louise Jeanette Pauline, Aanerud Marianne, Hiemstra Pieter Sicco, Hardie Jon Andrew, Bakke Per Sigvald, Eagan Tomas Mikal Lind
 Chronic obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin D.
 PLoS One 2012;7(6):e38934. Epub 2012 jun 21
 PMID: 22737223

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

KOLS register
 (Registeret gir kun supplerende opplysninger.)

Sluttrapport: Forskningsprosjekt 911561

Pharmacological targeting of leukemic stem cells in human acute myelogenous leukemia

Prosjektansvarlig: Øystein Bruserud (oystein.bruserud@haukeland.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon.

Sammendrag av oppnådde resultater

Prosjektet har bidratt til tre doktorgrader alle utgående fra Hematologisk seksjon; i tillegg har prosjektet bidratt til publikasjoner angitt nedenfor.

EFFET AV NYE MEDIKAMENTER VED AKUTT MYELOGEN LEUKEMI (AML)

Vi har gjennomført en kartlegging av nye medikamenter spesielt rettet mot signalveien PI3K-Akt-mTOR. Dette har gitt flere publikasjoner og Håkon Reikvams doktorgrad. Andre medikamenter er også undersøkt, inkludert marine toksin der en publikasjon er akseptert. To publikasjoner er innsendt for vurdering, 2 publikasjoner er under utarbeidelse.

TERAPI MOT AML-STAMCELLER

Vi har bidratt til studier av p53 rettet behandling som var sentralt i Ingvild Hålands doktorgrad. Studier er gjort i dyremodeller og in vitro modeller. I tillegg har vi utviklet en modell for langtidskultur av leukemiske stamceller med endotelceller som støtteceller.

BIVIRKNINGER AV TERAPI PÅ NORMALE CELLER

Vi har spesielt studert effekt på T lymfocytter og på cytokinnettverket, flere publikasjoner er innsendt, normale hematopoietiske celler er også inkludert i disse studiene.

Konsekvenser for helsetjenesten

Prosjektet har bidratt til utprøving av en ny lavtoksisk medikamentkombinasjon hos eldre pasienter med akutt leukemi som av medisinske grunner ikke kan få konvensjonell intensiv cytostatikaterapi. Denne behandlingen er nå etablert som en del av rutinebehandlingen ved vår seksjon for denne pasientgruppen, og den blir også benyttet ved enkelte andre norske sykehus.

Delprosjektet om marine toksiner videreføres med tanke på mulig klinisk anvendelse i framtiden.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	12	-	3
2011	14	-	-
2010	20	1	1
Sum	46	1	4

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12497>

12 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Ånensen N, Hjelle S M, Van Belle W, Haaland I, Silden E, Bourdon J-C, Hovland R, Taskén K, Knappskog S, Lønning P E, Bruserud Ø, Gjertsen B T

Correlation analysis of p53 protein isoforms with NPM1/FLT3 mutations and therapy response in acute myeloid leukemia.

Oncogene 2012 Mar;31(12):1533-45. Epub 2011 aug 22

PMID: 21860418

Tsykunova G, Reikvam H, Hovland R, Bruserud Ø

The surface molecule signature of primary human acute myeloid leukemia (AML) cells is highly associated with NPM1 mutation status.

Leukemia 2012 Mar;26(3):557-9. Epub 2011 sep 9

PMID: 21904378

Reikvam Håkon, Mosevoll Knut Anders, Melve Guro Kristin, Günther Clara-Cecilie, Sjø Malvin, Bentsen Pål-Tore, Bruserud Øystein

The pretransplantation serum cytokine profile in allogeneic stem cell recipients differs from healthy individuals, and various profiles are associated with different risks of posttransplantation complications.

Biol Blood Marrow Transplant 2012 Feb;18(2):190-9. Epub 2011 okt 20

PMID: 22019725

McCormack E, Haaland I, Venås G, Forthun R B, Huseby S, Gausdal G, Knappskog S, Micklem D R, Lorens J B, Bruserud O, Gjertsen B T

Synergistic induction of p53 mediated apoptosis by valproic acid and nutlin-3 in acute myeloid leukemia.

Leukemia 2012 May;26(5):910-7. Epub 2011 nov 8

PMID: 22064349

Reikvam Håkon, Hatfield Kimberley J, Ersvaer Elisabeth, Hovland Randi, Skavland Jørn, Gjertsen Bjørn T, Petersen Kjell, Bruserud Oystein

Expression profile of heat shock proteins in acute myeloid leukaemia patients reveals a distinct signature strongly associated with FLT3 mutation status--consequences and potentials for pharmacological intervention.

Br J Haematol 2012 Feb;156(4):468-80. Epub 2011 des 13

PMID: 22150087

Fredly Hanne, Reikvam Håkon, Gjertsen Bjørn Tore, Bruserud Oystein

Disease-stabilizing treatment with all-trans retinoic acid and valproic acid in acute myeloid leukemia: serum hsp70 and hsp90 levels and serum cytokine profiles are determined by the disease, patient age, and anti-leukemic treatment.

Am J Hematol 2012 Apr;87(4):368-76. Epub 2012 feb 28

PMID: 22374841

Tsykunova Galina, Reikvam Håkon, Ahmed Aymen Bushra, Nepstad Ina, Gjertsen Bjørn Tore, Bruserud Øystein

Targeting of polo-like kinases and their cross talk with Aurora kinases--possible therapeutic strategies in human acute myeloid leukemia?

Expert Opin Investig Drugs 2012 May;21(5):587-603. Epub 2012 mar 17

PMID: 22424119

Lång Emma, Grudic Amra, Pankiv Serhiy, Bruserud Oystein, Simonsen Anne, Bjerkvig Rolf, Bjørås Magnar, Bøe Stig Ove

The arsenic-based cure of acute promyelocytic leukemia promotes cytoplasmic sequestration of PML and PML/RARA through inhibition of PML body recycling.

Blood 2012 Jul;120(4):847-57. Epub 2012 jun 12

PMID: 22692509

Hatfield Kimberley J, Evensen Lasse, Reikvam Håkon, Lorens James B, Bruserud Øystein

Soluble mediators released by acute myeloid leukemia cells increase capillary-like networks.

Eur J Haematol 2012 Dec;89(6):478-90. Epub 2012 okt 26

PMID: 23046151

Bruserud Oystein, Reikvam Håkon, Kittang Astrid Olsnes, Ahmed Aymen Bushra, Tvedt Tor Henrik Anderson, Sjø Malvin, Hatfield Kimberley Joanne

High-dose etoposide in allogeneic stem cell transplantation.

Cancer Chemother Pharmacol 2012 Dec;70(6):765-82. Epub 2012 okt 6

PMID: 23053272

Ryningen Anita, Reikvam Håkon, Nepstad Ina, Paulsen Rye Kristin, Bruserud Oystein

Inhibition of Mammalian target of rapamycin in human acute myeloid leukemia cells has diverse effects that depend on the environmental in vitro stress.

Bone Marrow Res 2012;2012():329061. Epub 2012 okt 2

PMID: 23082251

McCormack Emmet, Mujic Maja, Osdal Tereza, Bruserud Oystein, Gjertsen Bjørn Tore

Multiplexed monoclonal antibodies: a new strategy in preclinical time domain imaging of acute myeloid leukemia.

Blood 2012 Dec. Epub 2012 des 12

PMID: 23243270

3 doktorgrader er avlagt i 2012

Ingvild Haaland

p53 activating therapy in acute myeloid leukemia

Disputert: August 2012

Hovedveileder: Bjørn Tore Gjertsen

Rakel Brendsdal Forthun

Phosphoproteomics in disease stratification and therapy design of acute myeloid leukemia

Disputert: November 2012
Hovedveileder: Bjørn Tore Gjertsen

Håkon Reikvam
New therapeutic targets in human acute myeloid leukemia
Disputert: Mars 2012
Hovedveileder: Øystein Bruserud

Sluttrapport: Forskningsprosjekt 911493

High resolution whole genome association study of aseptic loosening after total hip arthroplasty

Prosjektansvarlig: **Ove Furnes** (ove.furnes@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd.

Sammendrag av oppnådde resultater

Den regionale finansieringen har resultert i innsamling av 3008 spyttprøver fra pasienter med løse hofteproteser og kontrollpasienter med faste hofteproteser. Det er etablert database med opplysninger fra Leddproteseregisteret og innhentede pasientrapporterte utkommemål. Det er etablert biobank. Prosjektet er nå utvidet til et prosjekt som har søkt EU finansiering (Helse Vest nummer 980005) med flere samarbeidspartnere fra Norge, Finland, Danmark, England og Nederland. Et delmål i EU prosjektet er å sikre finansiering av genanalysene.

Konsekvenser for helsetjenesten

Prosjektet har foreløpig ført til en EU søknad som har kommet til andre runde med søknadsfrist februar 2013.

Målsetningen med prosjektet er å lage et verktøy som kan predikere den beste type protese for en pasient, inkludert denne pasientens immunologiske reaksjon på slitasjeprodukter bedømt med genetiske analyser. Dette vil kunne redusere reoperasjonene ved hofteproteser, med potensielt store økonomiske besparelser for samfunnet.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2009 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	-	-	-
2011	6	-	-
2010	7	-	-
2009	2	-	-
Sum	15		

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

Ingen forskningsproduksjon er registrert for 2012. For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12649>

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Leddproteser
(Registeret er en vesentlig datakilde.)

Sluttrapport: Forskningsprosjekt 911574

Role of tunneling nanotube-dependent cell-to-cell communication between bone marrow-derived stem cells

Prosjektansvarlig: **Hans-Hermann Gerdes** (hans-hermann.gerdes@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

Sammendrag av oppnådde resultater

Recent data claim that the tumor suppressor gene p53 is the master gene for the induction of tunneling nanotubes (TNTs). We have performed in collaboration with Prof. B.T. Gjertsen a comprehensive investigation on the inductive role of p53 in TNT formation by focusing on p53-positive and -negative mesenchymal stem cells (MSCs). This clearly showed that the formation of TNTs in MSCs is p53-independent and thus, p53 is not a master gene for TNT induction.

We now found that electrical signals can be transmitted between distant bone marrow stem cells by means of TNTs. This finding opens new concepts and perspectives for cell-to-cell communication between bone marrow stem cells and highlights the potential importance of long-distance electrical signalling in the bone marrow niche, where key differentiation processes of stem cells take place.

MSCs have been shown to participate in the development of breast cancer through the secretion of molecules. We here showed that MSCs communicate with breast cancer cells by transferring endocytic organelles via TNTs. The level of organelle transfer increased 2-fold when cells were treated with tamoxifen, an estrogen receptor analogue. This suggests that the ability of receiving endocytic organelles increases when MCF-7 cells are under apoptosis stress. This novel type of interaction of MSCs and cancer cells and may provide new clues for cancer treatment.

Konsekvenser for helsetjenesten

Mesenchymal stem cells (MSCs) can differentiate into a variety of different cell types and are thus of special interest for regenerative medicine. Furthermore, they are central in the regulation of the renewal capability of certain blood stem cells, which involves a complex crosstalk between the latter and mesenchymal stem cells in the bone marrow niche. In addition, it has been shown that the bone marrow niche is the primary site of metastasis of prostate and breast cancer cells and it emerges that this niche is providing a survival milieu for the metastatic cells during chemotherapy.

Our study clearly shows that stem cells of the bone marrow niche can communicate via a TNT-dependent mechanism(s), i.e. by transferring endocytic organelles and electrical signals. In particular the transfer of endosomes from MSCs to breast cancer cells is striking. Furthermore, the increase of this transfer upon apoptotic stress of cancer cells is consistent with the hypothesis that MSCs connected via TNTs to cancer cells play a role in the survival of these malignant cells. This concept in conjunction with the evidence that metastatic breast cancer cells are chemo-resistant in the bone marrow niche, opens innovative follow-up projects on the TNT-dependent transfer of endosomes and its effect on cancer cells. Eventually, this may provide new clues for improved chemotherapy of cancer treatment.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	-	-	-
2011	1	2	-
2010	1	1	-
Sum	2	3	

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

Ingen forskningsproduksjon er registrert for 2012. For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12509>

Sluttrapport: Forskningsprosjekt 911488

Hypotermi-indusert inflammasjon med øket kapillær permeabilitet og organdysfunksjon: Effekt av anti-inflammatorisk intervensjon i en dyremodell med etablert hypotermi.

Prosjektansvarlig: **Paul Husby** (paul.husby@kir.uib.no), Helse Bergen HF

Sammendrag av oppnådde resultater

Hypotermi ledsages av væske- og protein-ekstravasering som resulterer i ødem i ulike organsystemer og vev (1). Slik ødemdannelse påvirker organfunksjon etter oppvarming og har vært relatert til mulig kuldeindusert inflammasjon. I forbindelse med våre inflammasjonsstudier har vi implementert en ny vevssentrifugeringsteknikk for sampling av interstitiell væske til studier av vevsinflammasjon (2). Vi har studert inflammasjon under nedkjøling/stabil hypotermi (3), men finner ikke holdepunkter for kuldeindusert inflammasjon da TNF- α , IL-1 β og IL-6 forblir uendret (3).

I den videre kartleggingen av kuldeindusert væske-ekstravasering har vi studert ulike farmakologiske intervensjoner med tanke på å minimalisere av lekkasje og ødemdannelse. β 2-adrenergic stimulering kan teoretisk bidra til stabilisering av endothelet med hemmet lekkasje via cAMP generering, men ble funnet uten effekt i våre eksperimentelle modeller (4). I en avsluttende serie har vi testet effekten av ulike anestesiprosedyrer (5) hvor propofol synes spesielt fordelaktig sammenlignet med isoflurane i forhold til utvikling av peroperativt ødem. Samtlige arbeider er avsluttet og danner grunnlaget for en PhD-avhandling som leveres til bedømming primo 2013 med basis i arbeidene 1-5.

1. Resuscitation 2008;79, 292-300
2. Manuscript, ready for submission)
3. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010; 299: H1546-53
4. Perfusion 2012, 27(5) 426-434
5. Anesthesiology 2012;revision in review (2013)

Konsekvenser for helsetjenesten

Aktuelle studier danner grunnlaget for endring av anesthesiologiske rutiner i forhold til langvarig kirurgi med bruk av hypotermi og hjerte-lungemaskin hvor utsatte pasientgrupper vil profitere på intravenøse anestesiteknikker i forhold til tradisjonelle inhalasjonsteknikker med bruk av spesielt isoflurane som ifølge våre studier bidrar til øket mikrovaskulær permeabilitet for væske og proteiner. Videre kliniske studier er under planlegging.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2009 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	1	2	-
2011	-	-	-
2010	2	2	1
2009	2	-	-
Sum	5	4	1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12645>

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Husby P, Brekke H K, Mongstad A, Farstad M, Haugen O, Kvalheim V L

Does β 2-adrenergic stimulation attenuate fluid extravasation during hypothermic cardiopulmonary bypass? An experimental study in pigs.

Perfusion 2012 Sep;27(5):426-34. Epub 2012 jun 17

PMID: 22711715

2 forskningspublikasjoner i 2012

Brekke HK, Lundemoen S, Kvalheim V, Husby P.

Propofol may reduce fluid loading and fluid extravasation during tepid CPB, compared to isoflurane. An experimental study in pig

ESICM proceedings 2012; p188: 0947

Brekke HK, Husby P, Kvalheim VL.

Does beta-2 adrenergic stimulation attenuate fluid extravasation during hypothermic cardiopulmonary bypass? An experimental stud

Proceedings of Euroanesthesia 2012; 4AP7-11.

Sluttrapport: Forskningsprosjekt 911498

Translational research in autoimmune Addison's disease

Prosjektansvarlig: **Eystein S. Husebye** (eyhu@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Sammendrag av oppnådde resultater

Vi har publisert verdens hittil største register og biobank med pasienter med Addisons sykdom. Det gjorde oss i stand til å identifisere en rekke nye immunrelaterte gener som er assosiert med sykdommen, blant annet vevstypegener HLA. Fellesnevneren for disse genene er at de er involvert i immunregulering. Et dypsekvenseringsprosjekt av 150 pasienter med Addisons sykdom er også gjennomført; analyse av data og påfølgende replikeringsstudier i større pasientmaterialer er under gjennomføring.

Vi har vist at autoimmune T celler er involvert i ødeleggelse av binyrebarken og at 21-hydroksylase – et enzym som lager steroidhormoner – er angrepsmålet for T cellene. Vi har også kunnet vise at binyrebarkcellene selv er aktive medspillere i destruksjonsprosessen. Virusinfeksjoner trigger binyrebarkcellene til å produsere signalmolekyler (blant annet IP-10) som tiltrekker seg T celler som igjen kan ødelegge binyrebarken. Binyrebarkcellene har med andre ord en suicidal opptreden. Vi har tidligere utviklet og validert av et helt nytt livskvalitetsskjema for AAD som nå er i bruk rundt om i Europa. En stor kortisolkumpestudie er nå avsluttet og under publisering. Preliminære data tyder på bedret livskvalitet ved kumpebehandling, noe som har direkte innvirkning på klinisk praksis. Kumpebehandling tilbys nå til pasienter som fungerer dårlig på konvensjonell behandling.

Konsekvenser for helsetjenesten

Resultatene og kompetanseoppbyggingen som er resultat av dette prosjektet har vært avgjørende for at Register for organspesifikke autoimmune sykdommer i 2012 fikk status som Nasjonalt medisinsk kvalitetsregister, og har ført til at Helse Bergen gir et behandlingstilbud til binyrebarksviktpasientene som er i verdensklasse.

Det Addison-spesifikke livskvalitetsskjemaet (AddiQoL) utviklet i prosjektet er nå i klinisk bruk er tatt i bruk i en rekke land, blant annet Sverige, England og Tyskland.

Gjennom prosjektet er kontinuerlig infusjonsbehandling med hydrokortison etablert som behandlingsmetode ved binyrebarksvikt. Metoden muliggjør en mer fysiologisk steroidbehandling, der den diurnale variasjonen i serum-kortisol kan gjenskapes. Behandlingen er nå etablert i klinikken og vi behandler pasienter fra hele landet, også internasjonale pasienter. De unikt sensitive og spesifikke steroidanalysene utviklet på metabolemikkplattformen ved UiB/Helse Bergen vil benyttes til å videreutvikle dette behandlingsprinsippet med intermittert kumpebehandling og for å personalisere substitusjonsbehandlingen.

Prosjektet har vist at pasienter med autoimmun Addisons sykdom har autoreaktive T celler mot 21-hydroksylase, autoantigenet ved denne sykdommen og har vist at binyrebarkcellen selv spiller en aktiv rolle i vevsdestruksjonen.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2009 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	6	-	2
2011	10	-	-
2010	10	-	2
2009	16	-	1
Sum	42		5

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12550>

6 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Øksnes Marianne, Bensing Sophie, Hulting Anna-Lena, Kämpe Olle, Hackemann Annika, Meyer Gesine, Badenhoop Klaus, Betterle Corrado, Parolo Anna, Giordano Roberta, Falorni Alberto, Papierska Lucyna, Jeske Wojciech, Kasperlik-Zaluska Anna A, Chatterjee V Krishna K, Husebye Eystein S, Løvås Kristian
Quality of life in European patients with Addison's disease: validity of the disease-specific questionnaire AddiQoL.
J Clin Endocrinol Metab 2012 Feb;97(2):568-76. Epub 2011 nov 16
PMID: 22090270

Hapnes Liv, Willcox Nick, Oftedal Bergithe E V, Owe Jone F, Gilhus Nils Erik, Meager Anthony, Husebye Eystein S, Wolff Anette S Bøe
Radioligand-binding assay reveals distinct autoantibody preferences for type I interferons in APS I and myasthenia gravis subgroups.
J Clin Immunol 2012 Apr;32(2):230-7. Epub 2011 nov 30
PMID: 22127461

Meloni Antonella, Willcox Nick, Meager Anthony, Atzeni Michela, Wolff Anette S B, Husebye Eystein S, Furcas Maria, Rosatelli Maria Cristina, Cao Antonio, Congia Mauro
Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an extensive longitudinal study in Sardinian patients.
J Clin Endocrinol Metab 2012 Apr;97(4):1114-24. Epub 2012 feb 16
PMID: 22344197

Nermoen Ingrid, Brønstad Ingeborg, Fougner Kristian J, Svartberg Johan, Øksnes Marianne, Husebye Eystein S, Løvås Kristian
Genetic, anthropometric and metabolic features of adult Norwegian patients with 21-hydroxylase deficiency.
Eur J Endocrinol 2012 Oct;167(4):507-16. Epub 2012 jul 16
PMID: 22802425

Husebye Eystein Sverre, Erichsen Martina Moter, Myhre Anne-Grethe, Bratke Heiko, Jørgensen Anders Palmstrøm, Dahlqvist Per, Løvås Kristian
[In Process Citation].
Tidsskr Nor Lægeforen 2012 Oct;132(18):2043-4.
PMID: 23038193

Bratland Eirik, Magitta Ng'weina Francis, Bøe Wolff Anette Susanne, Ekern Trude, Knappskog Per Morten, Kämpe Olle, Haavik Jan, Husebye Eystein Sverre
Autoantibodies against aromatic amino acid hydroxylases in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1 target multiple antigenic determinants and reveal regulatory regions crucial for enzymatic activity.
Immunobiology 2012 Oct. Epub 2012 okt 26
PMID: 23182718

2 doktorgrader er avlagt i 2012

Beate Skiningsrud
Genetic mapping in Addison's disease and other autoimmune disorders.
Disputert: Februar 2012
Hovedveileder: Dag Undlien

Bergithe Oftedal
Autoimmune polyendocrine syndrome type I –novel diagnostic assays and immune regulation
Disputert: Februar 2012
Hovedveileder: Eystein Husebye

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Organspesifikke autoimmune sykdommer ROAS
(Registeret er en vesentlig datakilde.)

Sluttrapport: Forskningsprosjekt 911555

Genome-wide RNA Interference Screen for Molecular Therapeutic Targets of Prostate Carcinogenesis and Metastasis

Prosjektansvarlig: **Xisong Ke** (Xisong.Ke@gades.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Sammendrag av oppnådde resultater

1. Identification of the miR-203 and miR-182 as critical regulators in prostate cancer metastasis.
2. Establishment of a novel prostate tumor initiating cell model.
3. Identification of IL6/STAT3 signaling pathway as a therapeutic target of prostate carcinogenesis and metastasis.
4. Four scientific papers were published as follows:
 - Yi Qu, Wencheng Li, Margrete Hellem, Kari Rostad, Emmet McCormack, Anne Margrete Oyan, Karl-Henning Kalland, Xisong Ke. MiR-182 and miR-203 induce mesenchymal to epithelial transition and self-sufficiency of growth signals via repressing SNAI2 in prostate cells. International Journal of Cancer (in press, 2013).
 - Ke XS, et.al.(2011), Reprogramming of cell junction modules during stepwise epithelial to mesenchymal transition and accumulation of malignant features in vitro in a prostate cell model. Experimental Cell Research, 317, 234–247.
 - Ke XS, Qu Y, Cheng Y, Li WC, Rotter V, Oyan AM, Kalland KH. (2010), Global Profiling of Histone and DNA Methylation Reveals Epigenetic-based Regulation of Gene Expression during Epithelial to Mesenchymal Transition in Prostate Cells, BMC Genomics, 11,669.
 - Ke XS, et al. (2009). Genome-Wide Profiling of Histone H3 Lysine 4 and Lysine 27 Trimethylation Reveals an Epigenetic Signature in Prostate Carcinogenesis. PLoS ONE, e4687.

Konsekvenser for helsetjenesten

Based on the project, we have found 1) mir-182 induced mesenchymal to epithelial transition (MET) features and inhibited tumor metastasis. 2) SNAI2 is a common target of miR-182 and miR-203. 3) Dual roles of miR-182 and miR-203 in induction of MET features and self-sufficiency of growth signals in non-transformed prostate cells were revealed. Our findings shed new light on the roles of miR-182/203 based on non-transformed cells and prostate cancer cells. The dual functions of miR-182/203 indicate their complex mechanisms in tumor progression and warrant careful assessment concerning potential therapeutic benefits.

Additionally, we have developed complete malignant transformation in a prostate cell model, in which Wnt signaling and interleukin 6 (IL6)/Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signaling activities are much higher than other widely used prostate cancer cell lines (PC3 and DU145), which provide an extremely valuable model for discovery and development of anti-cancer drug specially targeting these signaling pathways.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	-	-	-
2011	1	-	-
2010	1	-	-
Sum	2		

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

Ingen forskningsproduksjon er registrert for 2012. For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12491>

Sluttrapport: Forskningsprosjekt 911562

Genetiske og epigenetiske forandringer i p53 / MDM2 / MDM4 pathwayen samt BRCA1 relaterte gener med tanke på kjemoterapi effekter ved brystkreft samt kreftrisiko

Prosjektansvarlig: **Per Eystein Lønning** (per.lonning@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Sammendrag av oppnådde resultater

Gruppen har i mange år arbeidet med årsakene til resistens mot antracycliner, den mest brukte form for cellegift, ved brystkreft. Vi har tidligere vist at mutasjoner i "vaktmestergen" p53 er assosiert med behandlingsresistens mot antracycliner. I senere år har vi og kunnet vise at mutasjoner i andre gen, som arbeider tett opp til p53, kan gi de samme effektene.

Gjennom hele prosjektperioden har vi arbeidet med genforandringer relatert spesielt til terapi-resistens, men og risiko for sykdomsutvikling, ved kreft. Samlet har prosjektleder i løpet av denne perioden publisert mer enn 40 publikasjoner; hovedtema har ligget innen aktuelle prosjekt. Hovedarbeidet har vært konsentrert rundt gener med nøkkelfunksjon innen apoptose / vekstarrest med spesiell vekt på p53, MDM2, ATM, samt retinoblastomgenet. For disse genene har vi kunnet knytte så vel mutasjoner som splice-varianter opp mot kjemoresistens; i tillegg har vi kunnet vise at normal-variasjoner i regulering av MDM2-genet påvirker risiko for så vel bryst- som eggstokk og livmorkreft hos kvinner. I en stor studie som publiseres tidlig i 2011 i en internasjonal toppjournal (Cancer Cell) kunne vi vise disse endringene i risiko for bryst- samt eggstokkreft, og i en oppfølgingsstudie vist risikopåvirkning for livmorkreft men ikke for kreft i prostata. Vi har nå funn som viser at endring i kreftrisiko knyttet opp mot en annen variant i samme gen.

Konsekvenser for helsetjenesten

Konsekvenser av aktuelle funn antas å bli store for helsevesenet på noen års sikt. Kjemoresistens er den viktigste årsak til behandlingssvikt, og død, hos kreftpasienter, og våre funn her har brakt oss betydelig nærmere en forståelse av resistensmekanismene mot antracycliner, et hoved-medikament ved så vel brystkreft som en rekke andre kreftformer. Betydningen av en slik kartlegging ligger i første omgang på det prediktive plan; pasienter kan bedre velges ut med tanke på effektiv terapi. I neste omgang åpner funnene sannsynligvis for utvikling av nye terapeutiske strategier spesifikt rettet mot resistensmekanismene.

Hva gjelder funnene rundt MDM2 polymorfismene, er vi nå i ferd med å utvikle en «haplotype-inndeling» som i betydelig grad kan forutsi risiko for utvikling av eggstokk- samt livmorkreft; i tillegg antar vi at den nye genvarianten vi nå arbeider med, vil kunne ha stor betydning med tanke på risiko også for andre kreftformer. Screening med tanke på tidlig diagnostikk er et aktuelt tema med tanke på mange kreftformer, men det er allmenn enighet om at slike strategier må rettes mot utvalgte risikogrupper dersom de skal gi rimelig uttelling i forhold til innsats. Våre funn med tanke på genetisk risiko kan åpne for slik identifisering og dermed legge grunnlag for rasjonelle screeningprogrammer, kan hende allerede i løpet av få år.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	19	-	1
2011	16	-	-
2010	16	1	2
Sum	51	1	3

Arsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12498>

19 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Berge Elisabet O, Huun Johanna, Lillehaug Johan R, Lønning Per E, Knappskog Stian
Functional characterisation of p53 mutants identified in breast cancers with suboptimal responses to anthracyclines or mitomycin.

Biochim Biophys Acta 2012 Dec. Epub 2012 des 13

PMID: 23246812

Skotheim Rolf I, Meza-Zepeda Leonardo A, Hovig Eivind, Lønning Per E, Lothe Ragnhild A, Myklebost Ola
[In Process Citation].

Tidsskr Nor Lægeforen 2012 Nov;132(21):2406-8.

PMID: 23160594

Lønning Per E, Knappskog Stian

Chemosensitivity and p53; new tricks by an old dog.

Breast Cancer Res 2012 Nov;14(6):325. Epub 2012 nov 6

PMID: 23131146

Bjørnslett Merete, Knappskog Stian, Lønning Per Eystein, Dørum Anne

Effect of the MDM2 promoter polymorphisms SNP309T>G and SNP285G>C on the risk of ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers.

BMC Cancer 2012;12():454. Epub 2012 okt 5

PMID: 23039163

Mathiesen Randi R, Borgen Elin, Renolen Anne, Løkkevik Erik, Nesland Jahn M, Anker Gun, Ostenstad Bjørn, Lundgren Steinar, Risberg Terje, Mjaaland Ingvil, Kvalheim Gunnar, Lønning Per Eystein, Naume Bjørn

Persistence of disseminated tumor cells after neoadjuvant treatment for locally advanced breast cancer predicts poor survival.

Breast Cancer Res 2012 Aug;14(4):R117. Epub 2012 aug 14

PMID: 22889108

Schuster Cornelia, Eikesdal Hans P, Puntervoll Hanne, Geisler Jürgen, Geisler Stephanie, Heinrich Daniel, Molven Anders, Lønning Per E, Akslen Lars A, Straume Oddbjørn

Clinical efficacy and safety of bevacizumab monotherapy in patients with metastatic melanoma: predictive importance of induced early hypertension.

PLoS One 2012;7(6):e38364. Epub 2012 jun 15

PMID: 22719881

Lønning Per E

Poor-prognosis estrogen receptor- positive disease: present and future clinical solutions.

Ther Adv Med Oncol 2012 May;4(3):127-37.

PMID: 22590486

Knappskog Stian, Gansmo Liv B, Romundstad Pål, Bjørnslett Merete, Trovik Jone, Sommerfelt-Pettersen Jan, Løkkevik Erik, eUtils.ItemsChoiceType2[], Tollenaar Rob A E M, Seynaeve Caroline, Devilee Peter, Salvesen Helga B, Dørum Anne, Hveem Kristian, Vatten Lars, Lønning Per E

MDM2 promoter SNP344T>A (rs1196333) status does not affect cancer risk.

PLoS One 2012;7(4):e36263. Epub 2012 apr 30

PMID: 22558411

Knappskog Stian, Chrisanthar Ranjan, Løkkevik Erik, Anker Gun, Østenstad Bjørn, Lundgren Steinar, Risberg Terje, Mjaaland Ingvil, Leirvaag Beryl, Miletic Hrvoje, Lønning Per E

Low expression levels of ATM may substitute for CHEK2 /TP53 mutations predicting resistance towards anthracycline and mitomycin chemotherapy in breast cancer.

Breast Cancer Res 2012;14(2):R47. Epub 2012 mar 15

PMID: 22420423

Knappskog Stian, Lønning Per Eystein

P53 and its molecular basis to chemoresistance in breast cancer.

Expert Opin Ther Targets 2012 Mar;16 Suppl 1():S23-30. Epub 2012 feb 8

PMID: 22313396

Straume Anne Hege, Løvås Kristian, Miletic Hrvoje, Gravdal Karsten, Lønning Per Eystein, Knappskog Stian

Elevated levels of the steroidogenic factor 1 are associated with over-expression of CYP19 in an oestrogen-producing testicular Leydig cell tumour.

Eur J Endocrinol 2012 May;166(5):941-9. Epub 2012 feb 1

PMID: 22301800

Cao Maria D, Döpkens Mailin, Krishnamachary Balaji, Vesuna Farhad, Gadiya Mayur M, Lønning Per E, Bhujwalla Zaver M, Gribbestad Ingrid S, Glunde Kristine

Glycerophosphodiester phosphodiesterase domain containing 5 (GDPD5) expression correlates with malignant choline phospholipid metabolite profiles in human breast cancer.

NMR Biomed 2012 Sep;25(9):1033-42. Epub 2012 jan 26
PMID: 22279038

Cao Maria D, Giskeødegård Guro F, Bathen Tone F, Sitter Beathe, Bofin Anna, Lønning Per E, Lundgren Steinar, Gribbestad Ingrid S

Prognostic value of metabolic response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy.

BMC Cancer 2012;12():39. Epub 2012 jan 25
PMID: 22277092

Knappskog Stian, Trovik Jone, Marcickiewicz Janusz, Tingulstad Solveig, Staff Annetine C, eUtils.ItemsChoiceType2[], Romundstad Pål, Hveem Kristian, Vatten Lars, Salvesen Helga B, Lønning Per E

SNP285C modulates oestrogen receptor/Sp1 binding to the MDM2 promoter and reduces the risk of endometrial but not prostatic cancer.

Eur J Cancer 2012 Sep;48(13):1988-96. Epub 2011 nov 24
PMID: 22119201

Bliss Judith M, Kilburn Lucy S, Coleman Robert E, Forbes John F, Coates Alan S, Jones Stephen E, Jassem Jacek, Delozier Thierry, Andersen Jørn, Paridaens Robert, van de Velde Cornelis J H, Lønning Per E, Morden James, Reise Justine, Cisar Laura, Menschik Thomas, Coombes R Charles

Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study.

J Clin Oncol 2012 Mar;30(7):709-17. Epub 2011 okt 31
PMID: 22042946

Arnes Jarle B, Stefansson Ingunn M, Straume Oddbjørn, Baak Jan P, Lønning Per E, Foulkes William D, Akslen Lars A

Vascular proliferation is a prognostic factor in breast cancer.

Breast Cancer Res Treat 2012 Jun;133(2):501-10. Epub 2011 sep 27
PMID: 21947750

Straume Anne Hege, Knappskog Stian, Lønning Per Eystein

Effect of CYP19 rs6493497 and rs7176005 haplotype status on in vivo aromatase transcription, plasma and tissue estrogen levels in postmenopausal women.

J Steroid Biochem Mol Biol 2012 Jan;128(1-2):69-75. Epub 2011 sep 16
PMID: 21939764

Ånensen N, Hjelle S M, Van Belle W, Haaland I, Silden E, Bourdon J-C, Hovland R, Taskén K, Knappskog S, Lønning P E, Bruserud Ø, Gjertsen B T

Correlation analysis of p53 protein isoforms with NPM1/FLT3 mutations and therapy response in acute myeloid leukemia.

Oncogene 2012 Mar;31(12):1533-45. Epub 2011 aug 22
PMID: 21860418

Cao Maria D, Sitter Beathe, Bathen Tone F, Bofin Anna, Lønning Per E, Lundgren Steinar, Gribbestad Ingrid S

Predicting long-term survival and treatment response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy by MR metabolic profiling.

NMR Biomed 2012 Feb;25(2):369-78. Epub 2011 aug 8
PMID: 21823183

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Anne Hege Straume

A genetic perspective on estrogen metabolism in cancer: The potential role of alterations affecting CYP19, 17β-HSD2 and 17β-HSD7.

Disputert: Oktober 2012

Hovedveileder: Per Eystein Lønning

Sluttrapport: Forskningsprosjekt 911564

Betydning av variasjoner i østrogenomsetningen for behandlingseffekt samt risiko for brystkreft

Prosjektansvarlig: **Per Eystein Lønning** (per.lønning@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Sammendrag av oppnådde resultater

Østrogen spiller en nøkkelrolle både som risikofaktor og vekststimulator for brystkreft, og anti-hormonbehandling har stor klinisk effekt på brystkreft. Vi har arbeidet spesielt med de såkalte aromatasehemmere, medikamenter som hemmer østrogenproduksjonen hos kvinner etter overgangsalder, og som har vist seg meget effektive ved behandling av brystkreft. De siste årene har vi kommet opp med nye funn med tanke på regulering av østrogennivåene hos pasienter.

Et viktig spørsmål med tanke på videre utvikling av slik behandling har vært spørsmålet om hvilken betydning lokal østrogenproduksjon (i normalt brystvev samt kreftvevet) har for svulstcellenes vekst versus østrogen levert gjennom blodbanen. Gjennom aktuelle prosjekt har vi kunnet vise at hovedmekanismen er sirkulerende østrogen. Betydning av dette funnet er at man dermed ikke har muligheten for å utvikle lokale hemmere av østrogenproduksjonen, og vi vet at funnene har ført til at en rekke slike utviklingsprogrammer nå har blitt stoppet og man har unngått utprøving av ineffektiv behandling i pasienter.

Et annet aktuelt problem er at aromatasehemmere synes å ha dårlig effekt hos kraftig overvektige pasienter. Vi har nå innsendt et arbeid der vi på ved å analysere data fra de siste årene har kunnet komme opp med både alternative forklaringer men og direkte behandlingsråd på dette grunnlag.

Konsekvenser for helsetjenesten

Endokrin behandling er samlet bedømt av like stor betydning med tanke på helbredelse av brystkreft som behandling med cellegift. Vår gruppe har gjennom mange år vært sentral innen translasjonell forskning som har lagt forståelsen for virkningsmekanismene av de såkalte aromatasehemmere, som er de medikamentene man i dag rutinemessig benytter ved anti-hormonell behandling av kvinner etter overgangsalder. I dag mottar mellom 1 og 2 millioner kvinner over hele verden til enhver tid behandling med slike medikamenter for brystkreft.

Resultatene av vår forskning de siste årene har vært av stor betydning med tanke på videre utvikling av denne typen behandling, i det den har lagt et nytt grunnlag for vår forståelse av østrogenproduksjon og østrogentilgang til kreftcellene. I data som nå er innsendt til publisering viser vi spesielt at det er forskjeller mellom de ulike medikamentene med tanke på effektiv østrogenhemning hos overvektige kvinner. Data som indikerer dårligere behandlingseffekt hos overvektige har vakt betydelig bekymring de siste par årene, men man har ikke kunnet påvise noen entydig forklaring på funnene. Våre funn nå med tanke på senkning av østrogennivåene under behandling med aromatasehemmere og, spesielt, den forskjell som framkommer mellom ulike preparat, vil sannsynligvis i fortsettelsen få konkrete konsekvenser med tanke på medikamentvalg og igjen medføre at man ikke trenger å frykte at behandlingen ikke virker optimalt hos overvektige pasienter.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	19	-	1
2011	16	-	-
2010	16	1	2
Sum	51	1	3

Arsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12500>

19 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Berge Elisabet O, Huun Johanna, Lillehaug Johan R, Lønning Per E, Knappskog Stian
Functional characterisation of p53 mutants identified in breast cancers with suboptimal responses to anthracyclines or mitomycin.

Biochim Biophys Acta 2012 Dec. Epub 2012 des 13

PMID: 23246812

Skotheim Rolf I, Meza-Zepeda Leonardo A, Hovig Eivind, Lønning Per E, Lothe Ragnhild A, Myklebost Ola
[In Process Citation].

Tidsskr Nor Lægeforen 2012 Nov;132(21):2406-8.

PMID: 23160594

Lønning Per E, Knappskog Stian

Chemosensitivity and p53; new tricks by an old dog.

Breast Cancer Res 2012 Nov;14(6):325. Epub 2012 nov 6

PMID: 23131146

Bjørnslett Merete, Knappskog Stian, Lønning Per Eystein, Dørum Anne

Effect of the MDM2 promoter polymorphisms SNP309T>G and SNP285G>C on the risk of ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers.

BMC Cancer 2012;12():454. Epub 2012 okt 5

PMID: 23039163

Mathiesen Randi R, Borgen Elin, Renolen Anne, Løkkevik Erik, Nesland Jahn M, Anker Gun, Ostenstad Bjørn, Lundgren Steinar, Risberg Terje, Mjaaland Ingvil, Kvalheim Gunnar, Lønning Per Eystein, Naume Bjørn

Persistence of disseminated tumor cells after neoadjuvant treatment for locally advanced breast cancer predicts poor survival.

Breast Cancer Res 2012 Aug;14(4):R117. Epub 2012 aug 14

PMID: 22889108

Schuster Cornelia, Eikesdal Hans P, Puntervoll Hanne, Geisler Jürgen, Geisler Stephanie, Heinrich Daniel, Molven Anders, Lønning Per E, Akslen Lars A, Straume Oddbjørn

Clinical efficacy and safety of bevacizumab monotherapy in patients with metastatic melanoma: predictive importance of induced early hypertension.

PLoS One 2012;7(6):e38364. Epub 2012 jun 15

PMID: 22719881

Lønning Per E

Poor-prognosis estrogen receptor- positive disease: present and future clinical solutions.

Ther Adv Med Oncol 2012 May;4(3):127-37.

PMID: 22590486

Knappskog Stian, Gansmo Liv B, Romundstad Pål, Bjørnslett Merete, Trovik Jone, Sommerfelt-Pettersen Jan, Løkkevik Erik, eUtils.ItemsChoiceType2[], Tollenaar Rob A E M, Seynaeve Caroline, Devilee Peter, Salvesen Helga B, Dørum Anne, Hveem Kristian, Vatten Lars, Lønning Per E

MDM2 promoter SNP344T>A (rs1196333) status does not affect cancer risk.

PLoS One 2012;7(4):e36263. Epub 2012 apr 30

PMID: 22558411

Knappskog Stian, Chrisanthar Ranjan, Løkkevik Erik, Anker Gun, Østenstad Bjørn, Lundgren Steinar, Risberg Terje, Mjaaland Ingvil, Leirvaag Beryl, Miletic Hrvoje, Lønning Per E

Low expression levels of ATM may substitute for CHEK2 /TP53 mutations predicting resistance towards anthracycline and mitomycin chemotherapy in breast cancer.

Breast Cancer Res 2012;14(2):R47. Epub 2012 mar 15

PMID: 22420423

Knappskog Stian, Lønning Per Eystein

P53 and its molecular basis to chemoresistance in breast cancer.

Expert Opin Ther Targets 2012 Mar;16 Suppl 1():S23-30. Epub 2012 feb 8

PMID: 22313396

Straume Anne Hege, Løvås Kristian, Miletic Hrvoje, Gravdal Karsten, Lønning Per Eystein, Knappskog Stian

Elevated levels of the steroidogenic factor 1 are associated with over-expression of CYP19 in an oestrogen-producing testicular Leydig cell tumour.

Eur J Endocrinol 2012 May;166(5):941-9. Epub 2012 feb 1

PMID: 22301800

Cao Maria D, Döpkens Mailin, Krishnamachary Balaji, Vesuna Farhad, Gadiya Mayur M, Lønning Per E, Bhujwalla Zaver M, Gribbestad Ingrid S, Glunde Kristine

Glycerophosphodiester phosphodiesterase domain containing 5 (GDPD5) expression correlates with malignant choline phospholipid metabolite profiles in human breast cancer.

NMR Biomed 2012 Sep;25(9):1033-42. Epub 2012 jan 26
PMID: 22279038

Cao Maria D, Giskeødegård Guro F, Bathen Tone F, Sitter Beathe, Bofin Anna, Lønning Per E, Lundgren Steinar, Gribbestad Ingrid S

Prognostic value of metabolic response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy.

BMC Cancer 2012;12():39. Epub 2012 jan 25
PMID: 22277092

Knappskog Stian, Trovik Jone, Marcickiewicz Janusz, Tingulstad Solveig, Staff Annetine C, eUtils.ItemsChoiceType2[], Romundstad Pål, Hveem Kristian, Vatten Lars, Salvesen Helga B, Lønning Per E

SNP285C modulates oestrogen receptor/Sp1 binding to the MDM2 promoter and reduces the risk of endometrial but not prostatic cancer.

Eur J Cancer 2012 Sep;48(13):1988-96. Epub 2011 nov 24
PMID: 22119201

Bliss Judith M, Kilburn Lucy S, Coleman Robert E, Forbes John F, Coates Alan S, Jones Stephen E, Jassem Jacek, Delozier Thierry, Andersen Jørn, Paridaens Robert, van de Velde Cornelis J H, Lønning Per E, Morden James, Reise Justine, Cisar Laura, Menschik Thomas, Coombes R Charles

Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study.

J Clin Oncol 2012 Mar;30(7):709-17. Epub 2011 okt 31
PMID: 22042946

Arnes Jarle B, Stefansson Ingunn M, Straume Oddbjørn, Baak Jan P, Lønning Per E, Foulkes William D, Akslen Lars A

Vascular proliferation is a prognostic factor in breast cancer.

Breast Cancer Res Treat 2012 Jun;133(2):501-10. Epub 2011 sep 27
PMID: 21947750

Straume Anne Hege, Knappskog Stian, Lønning Per Eystein

Effect of CYP19 rs6493497 and rs7176005 haplotype status on in vivo aromatase transcription, plasma and tissue estrogen levels in postmenopausal women.

J Steroid Biochem Mol Biol 2012 Jan;128(1-2):69-75. Epub 2011 sep 16
PMID: 21939764

Ånensen N, Hjelle S M, Van Belle W, Haaland I, Silden E, Bourdon J-C, Hovland R, Taskén K, Knappskog S, Lønning P E, Bruserud Ø, Gjertsen B T

Correlation analysis of p53 protein isoforms with NPM1/FLT3 mutations and therapy response in acute myeloid leukemia.

Oncogene 2012 Mar;31(12):1533-45. Epub 2011 aug 22
PMID: 21860418

Cao Maria D, Sitter Beathe, Bathen Tone F, Bofin Anna, Lønning Per E, Lundgren Steinar, Gribbestad Ingrid S

Predicting long-term survival and treatment response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy by MR metabolic profiling.

NMR Biomed 2012 Feb;25(2):369-78. Epub 2011 aug 8
PMID: 21823183

1 doktorgrad er avlagt i 2012

Anne Hege Straume

A genetic perspective on estrogen metabolism in cancer: The potential role of alterations affecting CYP19, 17β-HSD2 and 17β-HSD7.

Disputert: Oktober 2012

Hovedveileder: Per E Lønning

Sluttrapport: Forskningsprosjekt 911407

Oppfølging av risikobarn

Prosjektansvarlig: **Trond Markestad** (trond.markestad@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Sammendrag av oppnådde resultater

Hovedmålet med prosjektet var å undersøke kort- og lang tids konsekvenser av å være født med tilstander som gir økt risiko for å dø eller leve opp med forskjellige typer funksjonsnedsettelse. Barn av rusmisbrukere, barn med hjerneskader og særlig flere grupper barn som er født for tidlig og med veksthemning i fosterlivet er fulgt fra fødsel og fram til 11 og 25 år med tanke på fysisk og psykisk helse, livskvalitet, skoleprestasjoner og sosial fungering. Et viktig spørsmål har vært hvordan senere funksjon kan forutsis ut fra forhold ved svangerskapet, fødsel, tidlig sykdom og tidlig utvikling. Vi har vist at fødsel før 26 svangerskapsuker medfører betydelig høyere risiko for senere funksjonsnedsettelse enn fødsel ved 26 og 27 svangerskapsuker og at det er visse komplikasjoner i nyfødtp perioden som er avgjørende for at barna får alvorlige nevrologiske og sansemessige funksjonshemninger. For barn som ikke har opplevd alvorlige komplikasjoner, er det vanskelig å forutsi senere funksjonsnivå annet enn at sosial bakgrunn har stor betydning. Dette er barn som ofte har alvorlig lungesykdom som nyfødte. Resultatene viser at barna får betydelig færre lungeplager i løpet av de første par årene, at lungefunksjonen bedrer seg på samme måten som hos kontrollbarn gjennom barneårene og ung voksen alder, men at den hele tiden er nedsatt sammenlignet med barn født til ventet tid. Den generelle helsen og livskvalitet er imidlertid god.

Konsekvenser for helsetjenesten

Studiene har betydning for revisjon av strategier for behandling og oppfølging av barn med økt risiko for funksjonsnedsettelse. For for-tidlig fødte barn gjelder dette overvåking før fødsel, fødselsmåte, behandling i nyfødtp perioden, veiledning for foreldre, helsepersonell og pedagogisk personell i PP-tjeneste, barnehage og skole.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2008 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	13	-	2
2011	5	-	1
2010	11	1	-
2008	4	2	-
Sum	33	3	3

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.i.helse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12538>

13 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Frøisland Dag Helge, Markestad Trond, Wentzel-Larsen Tore, Skrivarhaug Torild, Dahl-Jørgensen Knut, Graue Marit
Reliability and validity of the Norwegian child and parent versions of the DISABKIDS Chronic Generic Module (DCGM-37) and Diabetes-Specific Module (DSM-10).
Health Qual Life Outcomes 2012;10():19. Epub 2012 feb 2
PMID: 22300248

Haugen Olav H, Nepstad Lise, Standal Odd Arne, Elgen Irene, Markestad Trond
Visual function in 6 to 7 year-old children born extremely preterm: a population-based study.
Acta Ophthalmol 2012 Aug;90(5):422-7. Epub 2010 nov 2
PMID: 21044277

Leversen Katrine Tyborg, Sommerfelt Kristian, Elgen Irene Bircow, Eide Geir Egil, Irgens Lorentz M, Júlíusson Pétur B, Markestad Trond

Prediction of outcome at 5 years from assessments at 2 years among extremely preterm children: a Norwegian national cohort study.

Acta Paediatr 2012 Mar;101(3):264-70. Epub 2011 nov 22
PMID: 22026562

Clemm Hege, Røksund Ola, Thorsen Einar, Eide Geir Egil, Markestad Trond, Halvorsen Thomas
Aerobic capacity and exercise performance in young people born extremely preterm.

Pediatrics 2012 Jan;129(1):e97-e105. Epub 2011 des 26
PMID: 22201154

Mikalsen Ingvild B, Halvorsen Thomas, Øymar Knut
The outcome after severe bronchiolitis is related to gender and virus.

Pediatr Allergy Immunol 2012 Jun;23(4):391-8. Epub 2012 mar 22
PMID: 22435682

Mikalsen Ingvild Bruun, Halvorsen Thomas, Eide Geir Egil, Oymar Knut
Severe bronchiolitis in infancy: Can asthma in adolescence be predicted?

Pediatr Pulmonol 2012 Sep. Epub 2012 sep 13
PMID: 22976850

Elgen I B, Holsten F, Odberg M D

Psychiatric disorders in low birthweight young adults. Prevalence and association with assessments at 11 years.

Eur Psychiatry 2012 Sep. Epub 2012 sep 19
PMID: 22999438

Duric Nezla S, Assmus Jørg, Gundersen Doris, Elgen Irene B

Neurofeedback for the treatment of children and adolescents with ADHD: a randomized and controlled clinical trial using parental reports.

BMC Psychiatry 2012;12():107. Epub 2012 aug 10
PMID: 22877086

Bjorgaas H M, Hysing M, Elgen I

Psychiatric disorders among children with cerebral palsy at school starting age.

Res Dev Disabil 2012 Jul-Aug;33(4):1287-93. Epub 2012 mar 22
PMID: 22502856

Satrell Emma, Røksund Ola, Thorsen Einar, Halvorsen Thomas

Pulmonary gas transfer in children and adolescents born extremely preterm.

Eur Respir J 2012 Nov. Epub 2012 nov 22
PMID: 23180590

Elgen Silje Katrine, Leversen Katrine Tyborg, Grundt Jacob Holter, Hurum Jørgen, Sundby Anne Berit, Elgen Irene Bircow, Markestad Trond

Mental health at 5 years among children born extremely preterm: a national population-based study.

Eur Child Adolesc Psychiatry 2012 Oct;21(10):583-9. Epub 2012 jun 30
PMID: 22752364

Vederhus Bente Johanne, Eide Geir Egil, Natvig Gerd Karin, Markestad Trond, Graue Marit, Halvorsen Thomas

Pain tolerance and pain perception in adolescents born extremely preterm.

J Pain 2012 Oct;13(10):978-87.
PMID: 23031397

Torsvik Ingrid Kristin, Markestad Trond, Ueland Per Magne, Nilsen Roy M, Midttun Oivind, Bjørke Monsen Anne-Lise

Evaluating iron status and the risk of anemia in young infants using erythrocyte parameters.

Pediatr Res 2012 Nov. Epub 2012 nov 20
PMID: 23168578

2 doktorgrader er avlagt i 2012

Katrine Tyborg Leversen

Neurodevelopmental outcome at two and five years of age, and prediction of outcome in children born extremely preterm

Disputert: November 2012

Hovedveileder: Trond Markestad

Ola Drange Røksund

Larynx in exercising humans

Disputert: Juni 2012

Hovedveileder: Thomas Halvorsen

Sluttrapport: Forskningsprosjekt 911570

CARDIAC-GEN

Prosjektansvarlig: **Ottar Nygård** (ottar.nygard@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Sammendrag av oppnådde resultater

CARDIAC-GEN har studert betydningen av gener og ernæringsrelaterte faktorer for utvikling av store folkesykdommer som koronar hjertesykdom, diabetes og kreft. Grunnleggende for studien var også å validere viktige genfunn fra tidligere studier. Vi har videreført primærfokus tilknyttet 1-karbonmetabolismen, der vi studerer betydningen av et samspill mellom genetisk disposisjon og livsstil for utvikling av livsstilssykdom. Prosjektet har vært basert på de to store randomiserte kliniske studiene NORVIT og WENBIT med til sammen 6.800 hjertepasienter som har vært fulgt opp med tanke på senere utvikling av ny livsstilssykdom. Prosjektet har møtt store problemer, men også gitt oppløftende resultater. Det viste seg at kvalitet på opprinnelig rensset DNA og organisering av tilknyttede datafiler ikke var tilfredsstillende, og prosjektet har benyttet betydelige ressurser for å rette opp dette. Videre har det blitt avdekket inkonsistente resultater med sterke nye genetiske funn tilknyttet MTHFD1 genet utelukkende i WENBIT. Siden pasienter med akutt hjerteinfarkt (NORVIT), i motsetning til ved stabil angina (WENBIT), i stor grad endrer livsstil, understreker funnene trolig at livsstilen kan ha stor betydning også for genetiske studier. Dette medfører at nye valideringsstudier nå må gjennomføres for at resultatene skal publiseres. Slike studier planlegges gjennomført med tilknytning til KG Jebsen senter for diabetesforskning og Forskningscenter for klinisk ernæring (se nedenfor).

Konsekvenser for helsetjenesten

Analysen basert på WENBIT har avdekket at en genotype i promotorregionen av MTHFD1 genet kan ha stor betydning for utvikling av livsstilssykdom. MTHFD1 genet er knyttet til produksjon av byggestener i RNA og DNA og epigenetisk regulering via metylering. Våre resultater indikerer at den fokuserte genotypen kan ha stor betydning for om livsstilsvaner som røyking, usunt kosthold, overvekt og diabetes bidrar til økt risiko for blant annet hjerteinfarkt. Funnene planlegges nå validert i tilleggssstudier basert på ytterligere 1600 pasienter med stabil angina pectoris fra biobanken ved Haukeland Universitetssykehus, samt basert på en stor kohort (n=7000) fra befolkningsundersøkelse i Hordaland. Nytt DNA er rensset fra deltakerne i disse populasjonene. Siden vi har indirekte data som knytter MTHFD1 genotypen også til osteoporose (beinskjørhet), vil videre studiefokus også omfatte denne livsstilssykdommen.

De planlagte nye studiene vil kunne avgjøre om fokuserte analyser av gener og biomarkører som cholin og dimethylglycin vil kunne benyttes til å gi personbasert kostveiledning eller andre livsstilsråd for å forebygge store folkesykdommer.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	3	-	-
2011	5	-	-
2010	10	-	1
Sum	18		1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.i.helse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12506>

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Christensen M H E, Pedersen E K R, Nordbø Y, Varhaug J E, Midttun Ø, Ueland P M, Nygård O K, Mellgren G, Lien E A
Vitamin B6 status and interferon- γ -mediated immune activation in primary hyperparathyroidism.

J Intern Med 2012 Dec;272(6):583-91. Epub 2012 aug 5
PMID: 22757621

Ulvik Arve, Midttun Øivind, Pedersen Eva Ringdal, Nygård Ottar, Ueland Per M
Association of plasma B-6 vitamers with systemic markers of inflammation before and after pyridoxine treatment in patients with stable angina pectoris.
Am J Clin Nutr 2012 May;95(5):1072-8. Epub 2012 apr 4
PMID: 22492365

Nilsen Roy M, Bjørke-Monsen Anne-Lise, Midttun Oivind, Nygård Ottar, Pedersen Eva R, Ulvik Arve, Magnus Per, Gjessing Håkon K, Vollset Stein Emil, Ueland Per Magne
Maternal tryptophan and kynurenine pathway metabolites and risk of preeclampsia.
Obstet Gynecol 2012 Jun;119(6):1243-50.
PMID: 22617590

Sluttrapport: Forskningsprosjekt 911558

Molecular and functional characterisation of malignant melanoma metastasis

Prosjektansvarlig: **Frits Thorsen** (frits.thorsen@biomed.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Sammendrag av oppnådde resultater

In 2012, we have had a very good progress in the project: We have finished a project, where we show that tumor cells prelabeled with iron oxide particles (SPIONS) can be visualized with T2* weighted MRI. In vivo, several SPION positive cell lines displayed similar cerebral imaging and histological features. MRI-based automated quantification of labeled cells in the brain showed a sigmoid association between metastasis frequency and doses of inoculated cells. This is a highly reproducible animal model that can improve the predictive value of mechanistic and therapeutic studies of melanoma brain metastasis. The results have been accepted for publication in Cancer Research.

In a review article, we describe the currently available animal models for brain metastases, and their perspectives and pitfalls (Thorsen F et al, Clin Exp Met 2013, In Press).

In a genomic study, we sorted out tumor cells from brain, bone, ovaries and adrenals of female mice, 6 weeks after tumor cell injections. We performed RNA sequencing on the tumor cells, and we are now looking at differentially expressed genes in the different organs. The aim of 2013 is to validate candidate genes responsible for tumor cell dissemination to the brain, and knock out the genes to study their importance in brain metastasis.

We have also performed an imaging study where the blood brain barrier have been studied in detail in experimental metastases. We are currently preparing a manuscript on this.

Konsekvenser for helsetjenesten

The genetic study will likely give us candidate genes that are important in tumor spread to the brain. By knocking out these genes, we will likely find potential new targets for therapy.

The imaging studies have shown that micrometastases could be detected by high field MRI (7T). We have also shown that large molecules leak out of the blood-brain barrier late in tumor development. These results will likely affect current treatment strategies for such patients.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	-	-	-
2011	1	5	-
2010	-	1	-
Sum	1	6	

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

Ingen forskningsproduksjon er registrert for 2012. For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12494>

Sluttrapport: Forskningsprosjekt 911491

Paraneoplastiske neurologiske sykdommer

Prosjektansvarlig: **Christian A. Vedeler** (christian.vedeler@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Sammendrag av oppnådde resultater

- Vi har utvidet det diagnostiske repertoar av paraneoplastiske (onkonevrale) antistoffer.
- Vi har utviklet en meget sensitiv teknikk (RIA) for å undersøke slike antistoffer.
- Vi har rettet forskningen spesielt mot Yo antistoff som er knyttet til paraneoplastisk cerebellær degenerasjon og ovarie-/brystkreft.
- Vi har vist at Yo antistoff har høyere aviditet enn andre paraneoplastiske antistoffer. Dette tyder på patogen effekt av disse antistoffene.
- Vi har vist at Yo antistoff reagerer med «cerebellar degeneration-related (CDR) antigen", CDR2 og CDR2L. Begge antigener er lokalisert cytoplasmatiske, men CDR2L er også membranbundet. Dette indikerer at CDR2L er det primære antigen for Yo antistoff.
- Vi har vist at Yo antistoff påvirker Ca^{++} influks i Purkinje celler i kultur. Vår hypotese er at dette fører til tap av Purkinje celler som er karakteristisk ved paraneoplastisk cerebellær degenerasjon ("dark cell degeneration").
- Vi har avdekket flere interessante interaksjonsproteiner til CDR2 og CDR2L både pre og postsynaptisk.
- Videre studier går ut på å finne de funksjonelle egenskaper ved CDR2 og CDR2L.
- Vi studerer også et annet CDR relatert antigen, CDR1. Dette arbeidet er i startfasen.

Konsekvenser for helsetjenesten

Paraneoplastiske neurologiske sykdommer er meget viktige da de manifesterer seg oftest hos pasienter før kreft er diagnostisert. Paraneoplastiske (onkonevrale) antistoffer er sentrale i diagnostikk av paraneoplastiske neurologiske sykdommer. Disse sykdommene er modell for autoimmune sykdommer. Konsekvenser for helsetjenesten er at Nevrologisk Forskningslaboratorium har innført stadig flere slike analyser som rekvireres fra hele landet. Vi har videre vist at antistoffene er knyttet til ulike paraneoplastiske neurologiske sykdommer, hvor limbisk encefalitt, cerebellær degenerasjon og perifer nevropati er de vanligste. Vi deltar aktivt i et europeisk samarbeid omkring paraneoplastiske neurologiske sykdommer og har laget internasjonale retningslinjer for utredning og behandling av slike pasienter.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2009 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	3	3	-
2011	6	1	1
2010	5	1	-
2009	7	1	-
Sum	21	6	1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12544>

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Vedeler Christian

Difficult treatment--many options.

Tidsskr Nor Lægeforen 2012 Oct;132(19):2185.

PMID: 23076490

Trier Nicole Hartwig, Hansen Paul Robert, Vedeler Christian A, Somnier Finn Engeborg, Houen Gunnar
 Identification of continuous epitopes of HuD antibodies related to paraneoplastic diseases/small cell lung cancer.
 J Neuroimmunol 2012 Feb;243(1-2):25-33. Epub 2012 jan 20
 PMID: 22264992

Giometto Bruno, Vitaliani Roberta, Lindeck-Pozza Elisabeth, Grisold Wolfgang, Vedeler Christian
 Treatment for paraneoplastic neuropathies.
 Cochrane Database Syst Rev 2012;12():CD007625. Epub 2012 des 12
 PMID: 23235647

3 forskningspublikasjoner i 2012

Raspotnig M, Haugen M, Vedeler C, Storstein A.
 Paraneoplastic neurological manifestations in patients with lung cancer without onconeural antibodies
 ISNI, Boston Nov, 2012

Eichler TW, Totland C, Haugen M, Qvale TH, Mazengia K, Storstein A, Haukanes BI, Vedeler CA.
 Characterization of Yo antibodies
 ISNI, Boston Nov, 2012

Qvale T, Storstein A, Mazengia K, Eagan TM, Bakke PS, Vedeler CA
 Hu antibodies are present in smokers with chronic obstructive pulmonary disease without cancer or neurological disease
 ISNI, Boston Nov, 2012

Sluttrapport: Strategiske midler - billeddiagnostikk 911597

Illustrated ultrasound - Supporting communication

Prosjektansvarlig: **Ivan Viola** (Ivan.Viola@ii.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for gastroenterologisk ultrasonografi.

Sammendrag av oppnådde resultater

In our project we have developed new visualization technology for ultrasound imaging.

The biggest achievements are 3D high-quality ultrasound visualization, real-time image based ultrasound tracking, ultrasound feature segmentation and clipping using B-Mode and CEUS imaging, ultrasound smoothing filter, visual guidance in ultrasound sequences, and Couinaud segmentation overlay in live ultrasound stream. These results have been attractive for Norwegian and international ultrasound industries, who are starting two spin-off research projects through the BIA funding program based on the research done in the context of the MedViz project P11 - IllustraSound.

The project has further resulted into 2 finished PhDs, 1 PhD is finishing in Q1 2013. So far 16 research papers have been published at various prestigious scientific venues, two popular-science reports were published one survey paper has been written to consolidate the research work in ultrasound visualization, and one patent was filed. We have gained a reputation of an expert group on ultrasound visualization worldwide and recently we have submitted collection of our work to Eurographics Visual Computing Medical Prize.

Konsekvenser for helsetjenesten

The research project is of interdisciplinary character: medicine researchers work together with technologists in imaging and visualization, and additional competence has been obtained by expert advisory in scientific illustration. The project has also various partners along the value creation chain: research partners, innovation partners, company partners, and clinical partners as the users of proposed technology. Throughout the project we have cooperated with various international partners from University of Magdeburg, Vienna University of Technology, n22 Competence Center, Austria, Technical University Munich.

The Helse Vest funding was primarily used for financing implementation of medical software prototypes, communication between ultrasound scanner and the medical workstation, research travels, research visits, Forskningsdagene in Bergen installations, clinical personnel, and scanner rental.

We have managed to establish a cooperation within two BIA projects with GE Vingmed Ultrasound which is an important medical company. And also we have managed to file a patent (DOFI).

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	1	8	2
2011	-	4	-
2010	1	4	-
Sum	2	16	2

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12591>

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Øye Ola Kristoffer, Wein Wolfgang, Ulvang Dag Magne, Matre Knut, Viola Ivan
Real time image-based tracking of 4D ultrasound data.

Med Image Comput Comput Assist Interv 2012;15(Pt 1):447-54.
PMID: 23285582

8 forskningspublikasjoner i 2012

Helljesen LES, Nylund K, Hausken T, Dimceviski G, Gilja OH
Contrast-Enhanced Ultrasonography of liver lesions in patients referred after inconclusive findings on CT - Preliminary Data
Poster presented at the EUROSON Conference 2012

Helljesen LES, Nylund K, Hausken T, Dimceviski G, Gilja OH
Contrast-Enhanced Ultrasonography of liver lesions in patients referred after inconclusive findings on CT - Preliminary Data
Poster presented at the EUROSON Conference 2012

Helljesen LES, Kotopoulos S, Nylund K, Viola I, Hausken T, Gilja OH
Klinisk bruk av 3D-ultralyd
Kirurgen 2:118-120

Birkeland A, Soltészová V, Hönigmann D, Gilja OH, Brekke S, Ropinski T, Viola I
The Ultrasound Visualization Pipeline - A Survey
<http://arxiv.org/abs/1206.3975>

Šoltészová V, Helljesen LES, Wein W, Gilja OH, Viola I
Lowest-Variance Streamlines for Filtering of 3D Ultrasound
In Eurographics Workshop on Visual Computing for Biology and Medicine (VCBM 2012)

Šoltészová V, Turkay C, Price M, Viola I
A Perceptual-Statistics Shading Model
IEEE Transaction on Visualization and Computer Graphics, 18(12):2265-2274

Birkeland A, Bruckner S, Brambilla A, Viola I
Illustrative Membrane Clipping
EG Computer Graphics Forum 31(3):905-914

Šoltészová V, Patel R, Hauser H, Viola I
Stylized Volume Visualization of Streamed Sonar Data
In Proceedings of ACM Spring Conference on Computer Graphics (SCCG 2012)

2 doktorgrader er avlagt i 2012

Paolo Angelelli
Visual Exploration of Human Physiology: Visualizing Perfusion, Blood Flow and Aging
Disputert: April 2012
Hovedveileder: Helwig Hauser

Veronika Šoltészová
Perception-Augmenting Illumination
Disputert: August 2012
Hovedveileder: Ivan Viola

Sluttrapport: Strategiske midler - psykisk helse 911680

Psychotic Symptoms in Mild Dementia: Frequency, course and brain correlates

Prosjektansvarlig: **Jeanette Bjørke-Bertheussen** (bjje@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM).

Sammendrag av oppnådde resultater

Me har sett på forekomst og symptomprofil av nevropsykiatriske symptomer ved mild demens ved Alzheimer demens og demens med Lewy lekamer. Resultatet er publisert i eit internasjonalt tidsskrift.

Konsekvenser for helsetjenesten

Me har vist at nevropsykiatriske symptomer er til stades i eit tidleg forløp av demens, særskilt ved demens med Lewy lekamar. Det kan få betydning for behandlingstilbod, både farmakologiske og ikkje-farmakologiske tiltak.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2011 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	1	-	-
2011	-	-	-
Sum	1		

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12611>

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Bjoerke-Bertheussen J, Ehrt U, Rongve A, Ballard C, Aarsland D
Neuropsychiatric symptoms in mild dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease.
Dement Geriatr Cogn Disord 2012;34(1):1-6. Epub 2012 jul 31
PMID: 22854420

Sluttrapport: Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt 911506

The relation between cognitive functioning and daily life functioning in Major Depressive Disorder – an eight to ten year follow up study

Prosjektansvarlig: **Asa Hammar** (aasa.hammar@uib.no), Universitetet i Bergen

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Sammendrag av oppnådde resultater

Prosjektets hovedmål var å kartlegge den nevrokognitive profilen og livskvalitet gjennom å reteste en pasientgruppe som være diagnostisert med en alvorlig depresjon for 8-10 år siden. Funn i studien viser at noen aspekter av den kognitive svikten som var til stede ved akutt fase vedvarte etter 8-10 år, mens noen kognitive funksjoner var normalisert over tid. I tillegg rapporterte pasientgruppen signifikant bedring av livskvalitet over tid, men viste fremdeles signifikant dårligere livskvalitet sammenlignet med den friske kontroll gruppen.

Konsekvenser for helsetjenesten

Det er viktig å ta hensyn til foreliggende funn når det planlegges videre behandling, tilbakeføring til arbeidsliv og for å videre undersøke om vedvarende kognitiv svikt i remisjon kan lede til øket risiko ved tilbakefall.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2009 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	4	3	-
2011	3	2	-
2010	2	1	-
2009	2	2	-
Sum	11	8	

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12653>

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2012

Hammar Asa, Ardal Guro

Effortful information processing in patients with major depression - a 10-year follow-up study.

Psychiatry Res 2012 Aug;198(3):420-3. Epub 2012 mar 23

PMID: 22445703

Strand Mari, Sætrevik Bjørn, Lund Anders, Hammar Asa

The relationship between residual symptoms of depression and emotional information processing.

Nord J Psychiatry 2012 Aug. Epub 2012 aug 21

PMID: 22906121

Hammar Åsa, Kildal Anna B, Schmid Marit

Information processing in patients with first episode major depression.

Scand J Psychol 2012 Dec;53(6):445-9.

PMID: 23170862

Ardal Guro, Lund Anders, Hammar Asa

Health-related quality of life in recurrent major depressive disorder-A 10-year follow-up study.

Nord J Psychiatry 2012 Dec. Epub 2012 des 17

PMID: 23245634

3 forskningspublikasjoner i 2012

Årdal, G. Lund, A. & Hammar, Å

Cognitive inhibition and general functioning in depression – a study of patients in remission.
25th Norwegian Research Conference on Mental Health, Quality Hotel, Hafjell. February 6. – 8. 2012.

Schmid, M. & Hammar, Å.
Executive Functioning in patients with First episode Major Depressive Disorder - a 1 year follow up.
25th Norwegian Research Conference on Mental Health, Quality Hotel, Hafjell. February 6. – 8. 2012

Hansson, P. Murison, B. & Hammar, Å
Major depression, Cortisol and cognitive functioning
Quality Hotel, Hafjell. February 6. – 8. 2012.

Sluttrapport: Strategiske midler - rus 911592

Alkoholproblemer i allmennpraksis

Prosjektansvarlig: **Sverre Nesvåg** (sverre.martin.nesvaag@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

Sammendrag av oppnådde resultater

Prosjektet er en medfinansiering til første fase av prosjektet "Tverrfaglig intervensjon i primærhelsetjenesten" med prosjektleder Kristian Oppedal (se egen rapportering). I denne fasen ble det gjennomført en fokusgruppestudie om fastlegers erfaringer med og ønsker om samarbeid om oppfølging av alkoholpasienter etter innleggelser i somatiske sykehusavdelinger. Studien viste at fastleger opplever at det gis lite informasjon om disse pasientenes alkoholrelaterte lidelser og hvordan dette har vært et tema under sykehusinnleggelsen. Videre viste studien at det er et stort ønske om og potensial for samarbeid om disse pasientene før og etter sykehusinnleggelser.

Konsekvenser for helsetjenesten

Studien ga grunnlag for utviklingen av neste fase av prosjektet "Tverrfaglig intervensjon i primærhelsetjenesten". Videre har prosjektet bidratt til å skape ytterligere oppmerksomhet om denne gruppen pasienter og hvordan disse bedre kan identifiseres og behandles både i sykehus og i allmennpraksis.

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2012.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2012	1	-	-
2011	-	3	-
2010	-	-	-
Sum	1	3	

Årsrapport for forskningsproduksjon 2012

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=12608>

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2012

Lid Torgeir Gilje, Oppedal Kristian, Pedersen Bolette, Malterud Kirsti

Alcohol-related hospital admissions: missed opportunities for follow up? A focus group study about general practitioners' experiences.

Scand J Public Health 2012 Aug;40(6):531-6. Epub 2012 aug 16

PMID: 22899559

Del 5: Lister og registre

- **Tematisk oversikt over forskningsprosjektene**
- **Medisinske kvalitetsregistre knyttet til nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre**
- **Nasjonale medisinske kvalitetsregistre godkjent av HOD pr. desember 2012**
- **Forskningsbiobanker knyttet til nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre**
- **Avlagte doktorgrader 2012**
- **Manglende rapportering**

Tematisk oversikt over forskningsprosjektene

Blood	Side
Bruserud, Øystein: Pharmacological targeting of leukemic stem cells in human acute myelogenous leukemia (Forskningsprosjekt - 911561)	503
Døskeland, Stein: Perturbation of cAMP signaling to improve drug delivery and cancer cell death (Forskningsprosjekt - 911740)	280
Gerdes, Hans-Hermann: Role of tunneling nanotube-dependent cell-to-cell communication between bone marrow-derived stem cells (Forskningsprosjekt - 911574)	507
Kristoffersen, Ann-Helen: Evidensbasert bruk og nytte av koagulasjonsanalyser (Forskerutdanning - dr.grad - 911457)	160
Ryningen, Anita: Post-transplant adoptive t-cell immunotherapy (Forskningsprosjekt - 911566)	335
Sylte, Marit: Usikkerhetsbudsjett for preanalytiske variabler i klinisk kjemi (Korttidsstipend - 911725)	212
Wergeland, Line: Function of Flt3 signalling in a murine bone marrow transplant model (Forskerutdanning - postdoc - 911458)	500
Cancer	Side
Barczyk, Malgorzata: Role of integrins in epithelial mesenchymal transition in cancer (Forskerutdanning - postdoc - 911584)	215
Beisland, Christian: Randomized trial to evaluate the benefit of nephrectomy in patients with metastatic renal cell treated with antiangiogenics - The CARMENA Study (Forskningsprosjekt - 911620)	262
Biermann, Martin: Multimodal utredning av cancer thyreoideae (Forskningsprosjekt - 911494)	266
Biermann, Martin: Multimodal utredning av differensiert thyreoideacancer (Strategiske midler - billediagnostikk - 911595)	392
Birkeland, Einar: Undersøkelser av resistensmekanismer mot taxaner med spesiell vekt på gener involvert i "BRCA1/2-kaskaden" hos brystkreftpasienter (Forskerutdanning - dr.grad - 911704)	125
Bjerkvig, Rolf: Targeting metabolic pathways in malignant brain tumours (Forskningsprosjekt - 911683)	268
Dahl, Olav: Betydning av naturlige genvarianter for bivirkninger og effekt av kjemoterapi ved testikkelkreft (Forskningsprosjekt - 911502)	274
Dahl, Olav: Gastrointestinal kreft, kliniske og molekylarbiologiske studier (Forskningsprosjekt - 911728)	276
Dahl, Olav: Klinisk kreftforskning med translasjonsstudier av molekylære markører for terapirespons. (Forskningsprosjekt - 911230)	272
Drageset, Sigrunn: Mestring, sosial støtte og psykologiske reaksjoner i den preoperative fase av brystkreft (Korttidsstipend - 911656)	210
Enger, Per: Stroma-induced drug resistance in brain tumors (Forskningsprosjekt - 911739)	281
Ersvør, Elisabeth: Disease- and treatment-induced immunomodulation in acute myeloid leukemia (AML) (Forskningsprosjekt - 911565)	282

Fenne, Ingvild: Estrogen Receptor Coactivators in Breast Cancer (Forskerutdanning - postdoc - 911467)	496
Flågeng, Marianne: Growth-Factor Signalling and Estrogen Receptor Coactivators during Endocrine Treatment of Breast Cancer (Forskerutdanning - postdoc - 911652)	224
Foyn, Håvard: NATs - deres betydning for tumorigenese og utvikling av inhibitorer (Forskerutdanning - dr.grad - 911639)	138
Gansmo, Liv: Betydning av de ulike promotorer samt promotor-polymorfismer for ekspresjon av ulike splice-varianter og hemning / stimulering av nedstrømsgener for MDM2 (Forskerutdanning - dr.grad - 911535)	139
Gerdes, Hans-Hermann: Cell-cell interactions during apoptosis of cancer cells (Forskningsprosjekt - 911623)	283
Gjertsen, Bjørn: Risk stratification and surveillance of targeted therapy in blood cancer through proteomics (Forskningsprosjekt - 911730)	288
Gravdal, Karsten: Angiogenese og molekylærbiologiske markører ved aggressiv prostatakrefte (Forskerutdanning - dr.grad - 911260)	471
Gunnes, Maria: Long-term medical and social consequences of cancer in childhood and adolescence (Forskerutdanning - dr.grad - 911612)	141
Haldorsen, Ingrid: Functional imaging of endometrial cancer angiogenesis for monitoring tumor response to targeted therapy (Strategiske midler - billediagnostikk - 911596)	394
Haldorsen, Ingrid: Functional imaging of endometrial cancer angiogenesis for monitoring tumor response to targeted therapy. (Forskerutdanning - postdoc - 911462)	226
Hatfield, Kimberley: Benmargendotelceller i utviklingen av akutt myelogen leukemi (Forskerutdanning - postdoc - 911465)	228
Herfindal, Lars: Novel approaches in the treatment of AML: Nanoparticles as a delivery tool for both promising drug candidates and conventional drugs (Forskerutdanning - postdoc - 911463)	230
Husby, Jenny: Functional imaging to promote individualized and targeted therapy in endometrial cancer. (Forskerutdanning - dr.grad - 911702)	148
Hysing, Liv: Robust planning of pelvic intensity-modulated radiotherapy to spare the small bowel (Forskerutdanning - postdoc - 911718)	232
Jebesen, Nina: Strålebehandling ved bløtvevssarkom - betydning for lokal kontroll og prognose. (Forskerutdanning - dr.grad - 911379)	152
Jonsdottir, Kristin: Early breast cancer prognostication by genomics and proteomics (Forskerutdanning - dr.grad - 911450)	155
Kalland, Karl-Henning: Molecular marker and target discovery in prostate cancer by transcriptional reprogramming of prostate cells (Forskningsprosjekt - 911626)	305
Ke, Xisong: Genome-wide RNA Interference Screen for Molecular Therapeutic Targets of Prostate Carcinogenesis and Metastasis (Forskningsprosjekt - 911555)	512
Ke, Xisong: Screening of Natural Compounds Inhibiting Wnt/ β -catenin Activity in Prostate Cancer Stem Cells (Forskningsprosjekt - 911747)	307
Kittang, Astrid: Cellular immunological functions in patients with myelodysplasia (Forskningsprosjekt - 911567)	309
Knutsvik, Gøril: Nye biologiske markører for aggressiv brystkreft, med vekt på molekylær klassifikasjon og tumor-vaskulær interaksjon (Forskerutdanning - dr.grad - 911637)	159
Leiss, Lina: Stroma-induced drug resistance in brain tumors (Forskerutdanning - dr.grad - 911711)	168

Lien, Ernst: Endocrine therapy of Breast Cancer (Forskningsprosjekt - 911625)	316
Lorens, James: The Axl receptor is an essential regulator of breast cancer metastasis and patient survival: Diagnostic and therapeutic development (Forskningsprosjekt - 911559)	317
Lønning, Per: Betydning av variasjoner i østrogeinomsetningen for behandlingseffekt samt risiko for brystkreft (Forskningsprosjekt - 911564)	561
Lønning, Per: Genetiske og epigenetiske forandringer i p53 / MDM2 / MDM4 pathwayen samt BRCA1 relaterte gener med tanke på kjemoterapi effekter ved brystkreft samt kreftrisiko (Forskningsprosjekt - 911562)	513
Mannsåker, Bård: Betydning av MDM2 splicevarianter for induksjon av apoptose/senescence i normalvev og brystkreftsvulster samt respons på genotoksisk stress (cytostatika og strålebehandling) (Forskerutdanning - dr.grad - 911636)	171
Pavlin, Tina: Novel MRI diffusion method for characterization of malignant brain tumor microstructure and assessment of early treatment response (Forskerutdanning - postdoc - 911576)	241
Reigstad, Inga: Extracellular matrix as determinant of tumor properties (Forskerutdanning - dr.grad - 911708)	182
Rostad, Kari: The transcription factor p63 - its transcriptome and counteraction of prostate carcinogenesis (Forskerutdanning - postdoc - 911582)	243
Ræder, Maria: Molecular alterations for targeted therapy in metastatic gynecologic cancer (Forskerutdanning - postdoc - 911577)	244
Salvesen, Helga: Molecular alterations for targeted therapy in metastatic gynecologic cancer (Forskningsprosjekt - 911624)	340
Salvesen, Helga: Molecular alterations for targeted therapy in metastatic gynecologic cancer (Utenlandsstipend - 911751)	371
Stefansson, Ingunn: Angiogenese og tumor-vaskulære interaksjoner ved endometrieccancer (Forskerutdanning - postdoc - 911327)	247
Straume, Oddbjørn: Vekstfaktorer involvert i sårtilheling etter akutte brannskader og deres betydning for progresjon av kreft (Kortidsprosjekt - 911749)	365
Sundstrøm, Terje: Molecular biology of melanoma brain metastasis: Potential new therapeutic targets (Forskerutdanning - dr.grad - 911645)	190
Thorsen, Frits: Molecular and functional characterisation of malignant melanoma metastasis (Forskningsprosjekt - 911558)	523
Trovik, Jone: Individualized therapy based on molecular alterations in gynecologic cancer (Forskerutdanning - postdoc - 911717)	254
Trovik, Jone: Prospective study of endometrial cancer treatment in relation to molecular markers in curettage specimens (Forskerutdanning - dr.grad - 911371)	486
Varhaug, Jan: Skjoldbruskkjertelkreft (Forskningsprosjekt - 911563)	350
Wagner, Marek: Role of the extracellular microenvironment and lymphatics in disease development and progression (Forskerutdanning - dr.grad - 911532)	203
Waage, Jo: Real Time Elastografi og høyfrekvent B-Mode ultralyd til diagnostikk og stadielinndeling av endetarms svulster (Forskerutdanning - dr.grad - 911548)	206
Ytre-Hauge, Kristian: Measurements of Radiation Dose outside the Treatment Volume in Radiation Therapy with Photons, Protons and Ions (Forskerutdanning - dr.grad - 911541)	208

Cardiovascular	Side
Bortoli, Alessandro: Three-dimensional mapping of complex fractionated atrial electrograms for radiofrequency ablation of chronic (longstanding persistent) atrial fibrillation (Forskerutdanning - dr.grad - 911633)	128
Butt, Noreen: Micros (Forskerutdanning - dr.grad - 911697)	130
Cramariuc, Dana: Cardiac dysfunction in pressure overload - links to overt heart failure (Forskerutdanning - postdoc - 911615)	218
Dahle, Geir: Adrenerg blokkade ved kardioplegi og reperfusjon (Forskerutdanning - dr.grad - 911543)	132
Davidson, Einar: Cardiac mechanic response to pressure overload (Forskerutdanning - postdoc - 911649)	220
Dickstein, Kenneth: BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration -2 (BOOST-2) (Forskningsprosjekt - 911302)	278
Gerdts, Eva: FEMALEHEART (Forskningsprosjekt - 911736)	284
Guthe, Hans: Transkapillær væskebalanse hos barn- metodeutvikling og kliniske studier (Forskerutdanning - dr.grad - 911441)	142
Hamang, Anniken: Plutselig død-genetisk risiko: Å leve med økt familiær risiko for hjertesykdom (Forskerutdanning - dr.grad - 911154)	472
Husby, Paul: Hypotermi-indusert inflammasjon med øket kapillær permeabilitet og organdysfunksjon: Effekt av anti-inflammatorisk intervensjon i en dyremodell med etablert hypotermi. (Forskningsprosjekt - 911488)	508
Husby, Paul: Studier på endringer i kapillær permeabilitet og mikrosirkulasjon ved A: pulsatile sammenlignet med non-pulsatile perfusjon under kardiopulmonal bypass (CPB) med bruk av IABP (intraaortal ballong pumpe) under CPB; B: abdominal sepsis med abdominalt komp (Forskningsprosjekt - 911737)	298
Haaverstad, Rune: Myokardproteksjon og post-iskemisk hjertefunksjon ved reperfusjon etter kardioplegisk hjertestans, etter akutt hjerteinfarkt og ved ustabilt koronarsyndrom (Forskningsprosjekt - 911689)	301
Isaksen, Kjetil: Exercise Training to Reduce Ventricular Arrhythmia in Patients with Ischemic Heart disease and ICD- The Ethic Study (Forskerutdanning - dr.grad - 911706)	151
Kristiansen, Hans: Kan hjertefunksjonen og kliniske symptomer hos hjertesviktpasienter bedres ytterligere ved optimalisering av pacemakerbehandling (Forskerutdanning - dr.grad - 911442)	475
Larsen, Alf: Exercise Training to Reduce Ventricular Arrhythmia in Patients with Ischemic Heart disease and ICD- The Ethic Study (Forskningsprosjekt - 911748)	313
Midtbø, Helga: Subklinisk kardiovaskulær endeorganskade ved inflammatorisk artropati (Forskerutdanning - dr.grad - 911700)	173
Nygård, Ottar: CARDIAC-GEN (Forskningsprosjekt - 911570)	521
Nygård, Ottar: Fedme, ernæring og komorbiditet (Strategiske midler - fedme, ernæring, kirurgi - 911601)	383
Oterhals, Kjersti: Patient-reported outcomes in patients with aortic stenosis with and without aortic valve replacement (Forskerutdanning - dr.grad - 911712)	180
Reed, Rolf: Løse bindevev og transkapillær væskebalanse (Forskningsprosjekt - 911685)	333
Salminen, Pirjo-Riitta: Apoptose og post-iskemisk myokardfunksjon (Forskerutdanning - dr.grad - 911447)	482

Slettom, Grete: Comparisation of Percutaneous Catheter Based Intracoronary Pharmacological and Ischemic Induced Postconditioning Protocols Evaluated by Novel MRI Methods of Assessing Myocardial Infarct Size (Forskerutdanning - dr.grad - 911609) **187**

Ueland, Per: Target Metabolite Profiling Tailored to Establish Novel Biomarkers of Common Diseases (Forskningsprosjekt - 911733) **347**

Valborgland, Torstein: Study of Myocardial Recovery after Exercise Training in Heart Failure(SmartEx) (Forskerutdanning - dr.grad - 911715) **197**

Congenital Disorders

Side

Houge, Gunnar: Epigenetisk dysfunksjon og genomisk ubalanse ved autisme og utviklingshemning (Forskningsprosjekt - 911744) **295**

Sivertsen, Åse: Stress-related exposures, glucocorticoid receptor variants and risk of oral clefts. (Forskerutdanning - postdoc - 911381) **246**

Skuladottir, Hildur: Leppe-, kjeve-, ganespalte: en studie av årsaksforhold og behandlingsforløp. (Forskerutdanning - dr.grad - 911710) **186**

Tjora, Erling: Bukspyttkjertelfunksjon og insulinrespons hos pasienter med CEL-MODY og relaterte MODY-former (Forskerutdanning - dr.grad - 911452) **195**

Øyen, Nina: Folic acid supplementation in pregnancy - prevention of congenital heart defects? (Forskningsprosjekt - 911734) **358**

Øyen, Nina: Is maternal folic acid supplementation beneficial for the newborn, but unsafe for the mother? (Forskningsprosjekt - 911629) **357**

Ear

Side

Aarstad, Anne: Livskvalitet og psykososiale faktorer hos hode/hals kreftpasienter (Strategiske midler - helsefag - 911604) **390**

Eye

Side

Bredrup, Cecilie: Identifisering av gener assosiert med arvelig øyesykdom (Forskerutdanning - postdoc - 911466) **217**

Bredrup, Cecilie: Identifisering av molekylære mekanismer ved arvelige øyesykdommer (Forskningsprosjekt - 911688) **271**

Hartveit, Espen: Regulation of AMPA receptors by hyperglycemia in the retina (Forskningsprosjekt - 911349) **293**

Krohn, Jørgen: Spektroskopi av okulære svulster (Forskningsprosjekt - 911486) **310**

Rødahl, Eyvind: Translasjonell øyeforskning (Forskningsprosjekt - 911746) **337**

Generic Health Relevance

Side

Biringer, Eva: Validering av måleverktøy til evaluering av koordinering og samhandling innan helsetenestene (Strategiske midler, samhandlingsforskning - 911669) **451**

Gjertsen, Bjørn: Kjernefasilitet for væskestrømscytometri og celle-sortering (Forskningsprosjekt - 911505) **286**

Haugen, Arvid: Impacts of a standardized checklist in surgery on patient safety, morbidity and mortality (Forskerutdanning - dr.grad - 911635) **145**

Klausen, Olav: Behandlingslinjer og samhandling i helsetenesta (Strategiske midler - mindre foretak - 911518) **401**

Laugaland, Kristin: Quality and safety within elderly health and care services - the role of transitions and interactions (Forskerutdanning - dr.grad - 911642)	165
Lundervold, Arvid: Quantitative brain MR imaging in aging and neurodegenerative disorders (Strategiske midler - billediagnostikk - 911593)	397
Nortvedt, Monica: Regional helsefaglig forskningssatsing (Strategiske midler - helsefag - 911510)	463
Ranhoff, Anette: Aldring og helse (Strategiske midler - mindre foretak - 911516)	403
Storesund, Anette: Checklists and Checklist Systems in Multidisciplinary Surgical Care, an Evaluation of Present Knowledge, Patient Data and A Comprehensive Checklist System (Strategiske midler - helsefag - 911755)	389
Støve, Svein: Defekt N-terminal acetylering som årsak til sykdomsutvikling (Forskerutdanning - dr.grad - 911707)	189

Infection	Side
Berggreen, Ellen: Lymphangiogenesis and its role in periapical disease development (Forskningsprosjekt - 911684)	263
Kommedal, Øyvind: Analyse av blandede DNA chromatogrammer og anvendelsen av dette i medisinsk mikrobiologi (Forskerutdanning - dr.grad - 911444)	474
Langeland, Nina: Human immune response to Giardia lamblia infection and its implications for development of long term sequelae (Forskningsprosjekt - 911571)	312
Löhr, Iren: Multiresistent Klebsiella pneumoniae hos nyfødte. (Forskerutdanning - dr.grad - 911640)	169
Munk, Ane: Regression Probability Prediction in Patients with High Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN2-3) (Forskerutdanning - dr.grad - 911634)	478
Tveitnes, Dag: Nevroborreliose hos barn (Forskerutdanning - dr.grad - 911544)	489

Inflammatory and Immune System	Side
Berg, Åse: Immunologisk og inflammatorisk respons ved malaria og HIV infeksjon (Forskerutdanning - dr.grad - 911539)	122
Bjånesøy, Trine: Changes in DNA Methylation in the Development of Autoimmune Addison's disease (Forskerutdanning - dr.grad - 911646)	127
Hellesen, Alexander: Immuno-endocrine interactions in autoimmune Addison's disease (Forskerutdanning - dr.grad - 911701)	147
Johnsen, Svein: Maligne blodsykdommer ved primært Sjögrens syndrom (Forskerutdanning - dr.grad - 911695)	153
Larssen, Eivind: A proteomic approach to mechanisms for chronic fatigue (Forskerutdanning - dr.grad - 911613)	164
Lauvsnes, Maria: Kognitiv svikt ved revmatisk sykdom (Forskerutdanning - dr.grad - 911453)	167
Mella, Olav: Patogenese og biomarkører ved kronisk utmattelsessyndrom (Forskningsprosjekt - 911557)	324
Oftedal, Bergithe: Identification of novel autoantigens in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I (APS I) (Forskerutdanning - dr.grad - 911378)	480
Sun, Lizhi: Inflammatory mechanisms and T-cell function in occupationally related lung diseases with special reference to isocyanates (Forskerutdanning - dr.grad - 911455)	484

Svendsen, Øyvind: Humorale og cellulære responser på inflammasjon (Forskerutdanning - postdoc - 911721)	248

Injuries and Accidents

Side

Hammar, Åsa: The relation between cognitive functioning and daily life functioning in Major Depressive Disorder – an eight to ten year follow up study (Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt - 911506)	529
Young, Sven: HIV og pasientsikkerhet ved ortopedisk skadekirurgi (Forskerutdanning - dr.grad - 911638)	207

Mental Health

Side

Biringer, Eva: Community outreach teams as a means of improving inter-sectorial collaboration around service users with substance abuse and mental disorders (Strategiske midler, samhandlingsforskning - 911668)	450
Bjørngaas, Hanne: Livskvalitet og psykisk helse hos barn med cerebral parese i et langtidsperspektiv (Forskerutdanning - dr.grad - 911443)	126
Bjørke-Bertheussen, Jeanette: Psychotic Symptoms in Mild Dementia: Frequency, course and brain correlates (Strategiske midler - psykisk helse - 911680)	528
Bramham, Clive: Translational Psychiatry - genetic variation and dysfunction of human Arc (Forskningsprosjekt - 911690)	270
Dhawan, Raman: Associations between anxiety and the calcium regulation system in the elderly (Strategiske midler - psykisk helse - 911681)	405
Egenberg, Kjersti: Familieinvolvering i rusbehandling (Strategiske midler - rus - 911529)	434
Enoksen, Espen: Nettverk og stimuleringsmidler (Strategiske midler - rus - 911521)	436
Flo, Elisabeth: Søvn, skiftarbeid og helse hos sykepleiere - en longitudinell studie - SUSSH (Forskerutdanning - dr.grad - 911540)	137
Gunnarshaug, Kari: Oppmerksomhetstrening i behandling av benzodiazepin-avhengige (Strategiske midler - rus - 911589)	437
Hafting, Marit: Barn som pårørende i fastlegetjenesten (Forskningsprosjekt - 911743)	292
Hammar, Åsa: The neurocognitive profile in remitted MDD patients (Strategiske midler - psykisk helse - 911436)	406
Hartveit, Miriam: Interface between primary care and specialist mental health care - the referral letters (Strategiske midler - mindre foretak - 911599)	400
Haug, Thomas: Behandling av sosial fobi og panikktilstand med en trinnvis behandlingsmodell (Forskerutdanning - dr.grad - 911320)	143
Havik og Einar Heiervang, Odd: Kartlegging og behandling - angst hos barn og voksne (Strategiske midler - psykisk helse - 911366)	410
Havik, Odd: Regionalt forskningsnettverk - angst (Strategiske midler - psykisk helse, nettverksmidler - 911253)	407
Hellard, Stephanie: Genome wide imaging genetics on the Betula cognition sample (Forskningsprosjekt - 911554)	294
Henriksen, Tone: Virtual darkness as additive treatment in acute mania – a randomized controlled trial (Strategiske midler - psykisk helse - 911678)	413
Hugdahl, Kenneth: Auditory hallucinations in schizophrenia: Functional and structural MR imaging (Forskningsprosjekt - 911490)	297

Haak-Siepel, Françoise: [123I]FP-CIT SPECT in Dementia with Lewy bodies: Predictive power and clinical correlates (Forskerutdanning - dr.grad - 911714)	149
Håland, Kjell: Barn eksponert for rus i svangerskapet (Strategiske midler - rus - 911528)	440
Håland, Kjell: Når omsorgen svikter: Barn i risiko for utvikling av psykiske vansker (Strategiske midler - rus - 911525)	438
Haavik, Jan: Clinical and translational studies on impulsivity related disorders with emphasis on persistent ADHD (Forskningsprosjekt - 911686)	303
Johannessen, Jan: Primary prevention of psychosis through interventions in the symptomatic prodromal phase (Strategiske midler - psykisk helse - 911508)	418
Johannessen, Jan: Regionalt forskningsnettverk - psykose (Strategiske midler - psykisk helse, nettverksmidler - 911313)	414
Johnsen, Erik: Bergen psykoseprosjekt 2 (Strategiske midler - psykisk helse - 911679)	419
Jøsendal, Ola: Benzodiazepin-avhengighet og kognitiv fungering (Strategiske midler - rus - 911526)	441
Kessler, Ute: The effect of electroconvulsive therapy on cognitive functioning - a randomized controlled trial in bipolar depression. (Forskerutdanning - dr.grad - 911648)	158
Kessler, Ute: Treatment resistant depression in bipolar disorder - a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy (Forskningsprosjekt - 911399)	308
Kessler, Ute: Treatment resistant depression in bipolar disorder – a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy (Strategiske midler - psykisk helse - 911367)	421
Kvale, Gerd: Gruppebehandling for OCD: Kan vi bedre effekten? (Strategiske midler - psykisk helse - 911754)	423
Larsen, Tor: TIPS III – rus og psykoser (Strategiske midler - psykisk helse - 911368)	424
Lier, Haldis: Kognitiv atferdsterapi som forberedelse til kirurgisk behandling av overvekt (Forskerutdanning - dr.grad - 911438)	477
Lund, Anders: Regionalt forskningsnettverk - stemningslidelser (Strategiske midler - psykisk helse, nettverksmidler - 911361)	425
Lundervold, Astri: Aging - cognition, imaging and genetics (Forskningsprosjekt - 911687)	319
Lybæk, Helle: Epigenetisk dysregulering og mosaisme som årsak til medfødte utviklingsavvik (Forskerutdanning - postdoc - 911459)	238
Løberg, Else-Marie: Amfetamin og psykose (Strategiske midler - rus - 911617)	443
Mavroconstanti, Thegna: Molecular pathology of candidate proteins involved in mental disorders (Forskerutdanning - dr.grad - 911542)	172
Moltu, Christian: The Art and Science of Conducting Psychotherapy (Forskerutdanning - postdoc - 911719)	239
Nesvåg, Sverre: Alkohol og folkehelse (Strategiske midler - rus - 911758)	446
Nesvåg, Sverre: Alkoholproblemer i allmennpraksis (Strategiske midler - rus - 911592)	531
Nesvåg, Sverre: Barn , rus og vold (Strategiske midler - rus - 911530)	444
Nesvåg, Sverre: Nevrobiologiske/ -psykologiske normaliseringsprosesser etter russtopp (Strategiske midler - rus - 911590)	445

Oppedal, Kristian: Tverrfaglig alkoholintervensjon i primærhelsetjenesten – et potensial for samhandling? (Strategiske midler, samhandlingsforskning - 911674)	457
Osland, Teresa: A study of circadian clock genes in chronotypes and bipolar disorder (Forskerutdanning - dr.grad - 911644)	179
Plessen, Kerstin: Regulation of emotion in children with ADHD - A longitudinal study (Strategiske midler - psykisk helse - 911435)	428
Posserud, Maj-Britt: Autistic problems from childhood to adolescence (Forskerutdanning - postdoc - 911723)	242
Røthing, Merete: Å leve med Huntingtons sykdom; en studie av pårørendes hjelpebehov, mestringsstrategier og erfaringer med helsetjenesten (Forskerutdanning - dr.grad - 911670)	183
Skrede, Silje: Metabolic side effects of antipsychotic drugs (Forskerutdanning - dr.grad - 911537)	483
Skutle, Arvid: ADHD blant rusmiddelavhengige (Strategiske midler - rus - 911527)	447
Stubhaug, Bjarte: A transdiagnostic approach to anxiety, depression and CFS/ME: Biological markers, psychological features and treatment effects (Strategiske midler - psykisk helse - 911608)	430
Sørensen, Lin: Regulation of emotion in children with ADHD - a longitudinal study (Forskerutdanning - postdoc - 911460)	249
Trædal, Finn: Brukermedvirkning i tjenesteutvikling (Strategiske midler - rus - 911523)	448
Vederhus, Bente: Helserelatert livskvalitet hos ekstremt for tidlig fødte barn (Forskerutdanning - dr.grad - 911451)	198
Velden Hegelstad, Wenche: 10 års oppfølging av førstegangs psykosepasienter i TIPS-prosjektet (Forskerutdanning - dr.grad - 911369)	490
Veseth, Marius: Subjective experiences of recovery in mood disorders: an empirical investigation within the framework of user involved research (Strategiske midler - psykisk helse - 911437)	431
Wehling, Eike: The contribution of olfactory assessment in the examination of cognitive decline (Forskerutdanning - postdoc - 911461)	259
Wergeland, Gro: Kognitiv atferdsterapi ved behandling av angstforstyrrelser hos barn og ungdom. (Forskerutdanning - dr.grad - 911375)	204
Ødegaard, Ketil: A Whole Genome Association Study of Bipolar Disorder and Co-morbid Migraine: Analyses from the NIMH Bipolar Genome Study (BIGS) and Replication Analyses in a Norwegian Sample of Patients with ADHD (Strategiske midler - psykisk helse - 911507)	432
Ødegaard, Ketil: Pharmacogenomics of Mood Stabilizer response I Bipolar Disorder (Strategiske midler - psykisk helse - 911676)	433
Ødegaard, Ketil: Samhandling om psykiatriske pasienter på tvers av tjenestenivå - en prospektiv kohortstudie av 6000 pasienter innlagt i akuttpsykiatrien i Helse Bergen (Strategiske midler, samhandlingsforskning - 911671)	459
Ødegaard, Ketil: The Norwegian randomized controlled trial of electroconvulsive therapy in treatment resistant depression in bipolar disorder (Forskningsprosjekt - 911627)	355
Aakerholt, Amund: Kvalitetsregister for rusbehandling (Strategiske midler - rus, infrastruktur - 911514)	449

Metabolic and Endocrine	Side
Andersen, Janice: Psykososial helse og livskvalitet ved akutt intermitterende porfyri og porphyria cutanea tarda (Forskerutdanning - dr.grad - 911696)	121
Aukrust, Ingvild: Phenotypic heterogeneity of human glucokinase (MODY2) mutations. Structure, function and regulatory mechanisms (Forskerutdanning - postdoc - 911385)	213
Biermann, Martin: Kontrast-ultral lyd for ikke-invasiv diagnostikk av biskjoldbruskkjertel-adenomer (Kortidsprosjekt - 911663)	359
Bolstad, Jon: Multidisciplinær tilnærming til behandling, oppfølging og rehabilitering av mennesker med sykelig overvekt (Strategiske midler - mindre foretak - 911517)	399
Gundersen, Lise: A translational approach to targeted treatment of diabetes: a node on structural and functional aspects of diabetes-associated proteins (Forskningsprosjekt - 911572)	291
Husebye, Eystein: Immunopathology of autoimmune Addison's disease: Development of novel diagnostics and predictive biomarkers (Forskningsprosjekt - 911735)	299
Husebye, Eystein: Translational research in autoimmune Addison's disease (Forskningsprosjekt - 911498)	510
Irgens, Henrik: A whole-genome approach to monogenic and type 1 diabetes in children: Copy-number variation and exome screening (Forskerutdanning - dr.grad - 911531)	150
Iversen, Marjolein: DiaFoto - Effekten av telemedisinsk oppfølging av diabetesrelaterte fotsår i kommunehelsetjenesten på sårtilhelingstid sammenlignet med tradisjonell oppfølging i spesialisthelsetjenesten - en klynge ("cluster") randomisert kontrollert studie. (Forskerutdanning - postdoc - 911716)	233
Iversen, Marjolein: Effekten av telemedisinsk oppfølging av diabetesrelaterte fotsår i kommunehelsetjenesten sammenlignet med tradisjonell oppfølging i spesialisthelsetjenesten (Strategiske midler, samhandlingsforskning - 911605)	456
Lewis, Aurelia: Characterisation of altered biomolecular interaction networks in insulin resistance and their evaluation as potential therapeutic targets (Forskningsprosjekt - 911682)	315
Madsen, André: Adipose tissue metabolism and relevance to obesity and diabetes (Forskerutdanning - dr.grad - 911692)	170
Markestad, Trond: Overvekt hos barn (Strategiske midler - fedme, ernæring, kirurgi - 911602)	381
Mellgren, Gunnar: Growth factor signalling and nuclear receptor coactivators in breast cancer (Forskningsprosjekt - 911568)	325
Mellgren, Gunnar: Laboratorium for analyse av små molekyler (Forskningsprosjekt - 911622)	326
Mellgren, Gunnar: Patofysiologi ved fedme (Strategiske midler - fedme, ernæring, kirurgi - 911519)	387
Mohn, Jannike: Diabetesrelated psychosocial health, developing and implementing an evidence-based intervention in adults with type 1 diabetes 18-55 yrs (Forskerutdanning - dr.grad - 911545)	174
Njølstad, Pål: Exome Sequencing in Monogenic Diabetes (Forskningsprosjekt - 911741)	330
Njølstad, Pål: Exome Sequencing in Monogenic Diabetes (Utenlandsstipend - 911752)	368

Ræder, Helge: Clinical and molecular studies of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction (Forskerutdanning - postdoc - 911578)	245
Ræder, Helge: Protein signatures in pancreatic juice (Forskningsprosjekt - 911731)	336
Sagen, Jørn: Adipose tissue metabolism and relevance to obesity and diabetes (Forskningsprosjekt - 911691)	339
Søfteland, Eirik: The diabetic gut (Forskerutdanning - dr.grad - 911538)	192
Ulvik, Rune: Hemokromatose - evaluering av kriterier for diagnostikk og behandling (Korttidsprosjekt - 911664)	366
Våge, Villy: Effekter av overvektskirurgi (Strategiske midler - fedme, ernæring, kirurgi - 911600)	384

Musculoskeletal	Side
Berg, Linda: MR av kandidater for lumbal skiveprotese: reliabilitet, relasjon til plager og endringer over tid (Forskerutdanning - dr.grad - 911693)	123
Engesæter, Ingvild: Hofteladdsdysplasi hos unge voksne (Forskerutdanning - dr.grad - 911547)	134
Furnes, Ove: A Systems Examination and Quantitation of the Immune Reactions to Implanted Joint Technologies (Posisjoneringmidler - 980005)	375
Furnes, Ove: High resolution whole genome association study of aseptic loosening after total hip arthroplasty (Forskningsprosjekt - 911493)	506
Hove, Leiv: Vitamin D - betydning for forekomst av radiusbrudd og osteoporose (Korttidsprosjekt - 911550)	362
Kadar, Thomas: En randomisert studie av sementerte hofteproteser med 5 ulike artikulasjoner (Forskerutdanning - dr.grad - 911534)	122
Laborie, Lene: Radiological indices of hip dysplasia and osteoarthritis at skeletal maturity in the 1989 Bergen Birth Cohort: associations with neonatal hip dysplasia, childhood growth and genetic predisposition (Forskerutdanning - dr.grad - 911449)	162
Schrama, Johannes: Deep infection after prosthetic joint surgery in patients with rheumatoid arthritis (Forskerutdanning - dr.grad - 911641)	185
Øyen, Jannike: Hip fracture and cardiovascular disease: shared etiology? The Hordaland Health Study (Forskerutdanning - postdoc - 911651)	261
Neurological	Side
Berven, Frode: Clinical proteomics studies of multiple sclerosis (Forskningsprosjekt - 911560)	264
Beyer, Mona: Can imaging markers predict the clinical course in early Parkinson's disease and cognitive impairment? (Forskerutdanning - postdoc - 911464)	494
Bindoff, Laurence: Using pluripotent stem cells (iPSC) to model mitochondrial disease (Forskningsprosjekt - 911729)	267
Bjørkblom, Benny: Characterization of protein complexes in brains from patients with Parkinson's disease - a functional analysis of neuronal death and development of clinical biomarkers of the disease (Forskerutdanning - postdoc - 911575)	216
Doitsidou, Maria: Identifying molecular targets that halt neuronal degeneration in Parkinson's disease using a new C. elegans model (Forskerutdanning - postdoc - 911724)	221
Doitsidou, Maria: Identifying molecular targets that halt neuronal degeneration in Parkinson's disease using a new C. elegans model (Forskningsprosjekt - 911732)	279

Fjær, Sveinung: Utvikling og validering av vwMTR som indikator på de-/remyelinisering i dyremodeller for multipel sklerose. (Forskerutdanning - dr.grad - 911643)	136
Gjerstad, Michaela: Biology of sleep disorders in patients with Parkinson's disease (Forskerutdanning - postdoc - 911583)	225
Haugarvoll, Kristoffer: Clinical and genetic studies of familial parkinsonism and tremor (Forskerutdanning - postdoc - 911580)	229
Helland, Christian: Molekylærbiologisk undersøkelse av araknoidale cyster (Korttidsprosjekt - 911475)	361
Kvalheim, Tarja: Multi-metabolite profiling of brain tissue and serum for novel diagnostics of multiple sclerosis (Forskerutdanning - postdoc - 911699)	236
Lange, Johannes: Neuroinflammation in Parkinson's Disease (Forskerutdanning - postdoc - 911698)	237
Larsen, Jan: Nevroforskning og bevegelsesforstyrrelser i relasjon til eldre (Strategiske midler - nevroforskning - 911511)	468
Lund-Johansen, Morten: Prospektiv langtidsoppfølging av pasienter med vestibularisschwannom (Forskningsprosjekt - 911487)	321
Martinez, Aurora: Disorders of neurotransmitter synthesis: towards a therapeutic correction (Forskningsprosjekt - 911618)	322
Myrum, Craig: Translational Psychiatry - Genetic Variation and dysfunction of human Arc (Forskerutdanning - dr.grad - 911666)	175
Møller, Simon: Characterisation of protein complexes in zebra fish models and brains from patients with Parkinson's Disease - Complementary functional analysis of neuronal death and development of clinical biomarkers of the disease (Forskningsprosjekt - 911556)	328
Møller, Simon: Iron and calcium homeostasis in the brain and its impact on Parkinson's Disease (Forskningsprosjekt - 911630)	329
Oppedal, Ketil: White-matter hyperintensities in mild dementia: Novel technology and prognostic significance (Forskerutdanning - dr.grad - 911546)	177
Sanaker, Petter: Clinical and molecular studies of mitochondrial disease (Korttidsstipend - 911658)	211
Storstein, Anette: Karakterisering av paraneoplastiske autoantistoffer (Forskerutdanning - postdoc - 911269)	499
Sønnesyn, Hogne: Prevalens og prognostiske konsekvenser av ortostatisk hypotensjon og kvitsubstansforandringer ved mild demens. (Forskerutdanning - dr.grad - 911694)	193
Testad, Ingelin: Prevention of hospitalization and nursing home placement for persons with dementia (Forskerutdanning - postdoc - 911614)	250
Thomassen, Lars: Forskningsprogram Hjerneslag (Strategiske midler - hjerne-kar-slag - 911512)	466
Torkildsen, Øivind: Identifikasjon av biomarkører for å finne årsaken til multipel sklerose (Forskerutdanning - postdoc - 911653)	251
Torsvik, Janniche: Identifisering av nye gener som fører til mitokondriesykdom (Forskerutdanning - postdoc - 911720)	253
Tzoulis, Charalampos: Studies of polymerase-gamma (POLG) disease: investigating mechanisms & designing treatments (Forskerutdanning - postdoc - 911650)	256

Vedeler, Christian: Paraneoplastiske nevrologiske sykdommer (Forskningsprosjekt - 911491)	524
Veiby, Gyri: Maternal neurological disease as a risk factor for pregnancy, delivery and adverse perinatal outcome (Forskerutdanning - dr.grad - 911325)	200
Wergeland, Stig: Påvisning og kvantifisering av de- og remyelinisering ved bruk av magnetisk resonanstomografi i Cuprizon-modellen for multippel sklerose (Forskerutdanning - dr.grad - 911445)	492
Wester, Knut: Establishing an Ethiopian reference for head circumference development in infants – a joint project between the Universities of Addis Ababa (UAA) and Bergen (UIB). (Korttidsprosjekt - 911480)	367
Xu, Xiang: Functional characterization of iron-sulfur clusters in brain iron homeostasis and its impact on Parkinson's Disease (Forskerutdanning - postdoc - 911654)	260
Zahl, Sverre: Management of benign external hydrocephalus (BEH) – surgical treatment or expectation? What are the consequences? (Forskerutdanning - dr.grad - 911439)	209

Oral and Gastrointestinal	Side
Gilja, Odd: Billeddiagnostikk - MedViz - From vision to decision (Strategiske midler - billeddiagnostikk - 911509)	376
Gilja, Odd: Ultrasound visualisation of tissue vascularity and strain for improved diagnostic performance (Forskningsprosjekt - 911738)	285
Hausken, Trygve: Funksjonell MRI og måltidsstimulert hjerneaktivitet (Strategiske midler - billeddiagnostikk - 911598)	396
Viola, Ivan: Illustrated ultrasound - Supporting communication (Strategiske midler - billeddiagnostikk - 911597)	526
Other	Side
Andersen, John: Mental helse og metabolisme etter bariatrisk kirurgi - ein kontrollert studie (Strategiske midler - helsefag - 911667)	385
Brekke, Njål: Improved diagnostics in Positron Emission Tomography (PET) through the extraction of temporal characteristics from tissue and detector system. (Forskerutdanning - dr.grad - 911456)	129
Egenberg, Kjersti: Avhengighet, anerkjennelse og identitet (Strategiske midler - rus - 911757)	435
Gjesdal, Clara: Vitamin K- betydning for utvikling av osteoporose og forekomst av brudd (Korttidsprosjekt - 911476)	360
Grüner, Eli: Improved diagnostics in Positron Emission Tomography (PET) through the extraction of temporal characteristics from detector system and tissue (Strategiske midler - billeddiagnostikk - 911594)	393
Horne, Rolf: Samhandling mellom kommunale tenester og spesialisthelseteneste i habilitering av barn (Strategiske midler, samhandlingsforskning - 911675)	454
Norheim, Ole: Prioritering på tvers av kliniske fagområder (Strategiske midler - prioritering - 911520)	461
Opheim, Arild: Preventing opioid relapse and overdose following discharge from detoxification or imprisonment: Implementation of a multicentre RCT. (Forskerutdanning - dr.grad - 911709)	176

Rustad, Else: Continuity of care as affected by the process of moving patients from the hospital to the municipal health care service: Describing the experiences of the oldest old patients, their relatives and nurses, using mixed methods (Strategiske midler, samhandlingsforskning - 911672)	458
Rygh, Cecilie: Functional assessment of solid tumours and treatment strategies using MR imaging biomarkers (Forskerutdanning - postdoc - 911383)	498
Tangvik, Randi: Underernæring og ernæringsbehandling i spesialisthelsetjenesten (Forskerutdanning - dr.grad - 911703)	194
Trønnes, Håvard: Long-term cognitive and health related consequences of preterm birth (Forskerutdanning - dr.grad - 911610)	196

Renal and Urogenital	Side
Eikefjord, Eli: Towards clinical application of MR renography. Optimization of technical performance and evaluation of clinical feasibility. (Forskerutdanning - dr.grad - 911713)	133
Rørtveit, Guri: Incontinence and Symptomatic Pelvic Organ Prolapse in Ethiopia. An interdisciplinary research project (Korttidsprosjekt - 911662)	364
Rørvik, Jarle: Quantitative assessment of kidney function using dynamic contrast enhanced MRI - a trans-disciplinary project (Forskningsprosjekt - 911745)	338
Vikse, Bjørn: 'Microdissection and proteomics for investigation of hypertensive kidney damage – from rats to patients (Forskningsprosjekt - 911619)	353
Vikse, Bjørn: Svangerskapsforhold og senere nyresykdom hos mor og barn (Forskerutdanning - postdoc - 911380)	257
Vikse, Bjørn: The role of collagen binding proteins for the development of fibrosis in hypertensive kidney damage (Forskningsprosjekt - 911496)	351

Reproductive Health and Childbirth	Side
Ebbing, Cathrine: Fostersirkulasjon og vekst, en ultralydstudie av sirkulatoriske prioriteringer, medikamenters påvirkning og potensielle prognostiske faktorer (Forskerutdanning - postdoc - 911581)	222
Gildestad, Trude: Maternal folic acid supplementation and congenital malformations. (Forskerutdanning - dr.grad - 911647)	140
Johnsen, Synnøve: Fetal size and growth (Forskerutdanning - postdoc - 911272)	497
Kessler, Jørg: Fosterets leversirkulasjon. Fordelingen av venøs og arteriell blodstrøm ved vekstforstyrrelser, foster anemi og tvilling-tvilling transfusjonssyndrom (Forskerutdanning - postdoc - 911384)	235
Kiserud, Torvid: Hemodynamisk basis for fosterdiagnostikk (Korttidsprosjekt - 911750)	363
Markestad, Trond: Oppfølging av risikobarn (Forskningsprosjekt - 911407)	519
Moster, Dag: Long term follow up studies of newborns in Norway (Forskningsprosjekt - 911621)	327
Sande, Ragnar: Safe & Sound - Output settings in obstetric ultrasound (Forskerutdanning - dr.grad - 911533)	184

Respiratory	Side
Bakke, Per: Inflammasjon og mikrobiologi ved KOLS (Forskningsprosjekt - 911569)	501
Clemm, Hege: Respiratoriske og arbeidsfysiologiske konsekvenser av ekstremt for tidlig fødsel (Forskerutdanning - dr.grad - 911705)	131

Johannessen, Ane: Lifestyle and environmental risk factors for COPD (Forskerutdanning - postdoc - 911579)	234
Markussen, Heidi: Livskvalitet hos voksne som er avhengig av langtids mekanisk ventilasjon (Strategiske midler - helsefag - 911756)	386
Nielsen, Rune: Bronchoscopic findings in stable COPD: Airway microbiome-host interaction and biomarkers. (Forskerutdanning - postdoc - 911722)	240
Storebø, Michael: Predictors of longitudinal changes in pulmonary diffusion capacity in the general population (Forskerutdanning - dr.grad - 911611)	188
Svanes, Cecilie: KOLS, astma og allergi i tre generasjoner; arv, miljø og livsstil (Forskningsprosjekt - 911631)	345
Svanes, Cecilie: KOLS, astma og allergi i tre generasjoner; arv, miljø og livsstil. (Utenlandsstipend - 911753)	373
Vollsæter, Maria: Forebygging av fysiske, psykiske og kognitive vansker hos ekstremt for tidlig fødte barn. (Forskerutdanning - dr.grad - 911536)	201

Stroke	Side
Hofstad, Håkon: SLAGBEHANDLINGSKJEDEN – BERGEN. Et samarbeidsprosjekt mellom 1. og 2. linjetjenesten (Strategiske midler, samhandlingsforskning - 911673)	452
Skouen, Jan: Slagbehandlingskjeden Bergen (Forskningsprosjekt - 911573)	343

Medisinske kvalitetsregistre knyttet til nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre

Registrene er sortert etter etableringsår

Rapportert av	Navn på registeret	Etablert
Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd	Nasjonalt Register for Leddproteser	1987
Flerregional behandlingstjeneste for kirurgi ved bensarkom	Medisinsk ledelse av Skandinavisk Sarkomgruppes kvalitetsregister i Lund	1987
Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon	EBMT European Bone-Marrow Transplantation Registry	1990
Nasjonal behandlingstjeneste for yrkesmedisinsk utredning av yrkesdykkere	Trykkfallsyke	1998
Flerregional behandlingstjeneste for leppe-kjeve-ganespalte	Behandling av barn med LKG	1999
Nasjonal kompetansetjeneste for Multipel sklerose	Norsk MS register og Biobank	2001
Nasjonal kompetansetjeneste for porfyrisykdommer (NAPOS)	Norsk porfyriregister, et nasjonalt medisinsk kvalitetsregister	2002
Nasjonal kompetansetjeneste for hjemmerespiratorbehandling	Nasjonalt register for langtidsmekanisk ventilasjon	2002
Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd	Nasjonalt Korsbåndregister	2004
Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd	Nasjonalt Hoftebruddregister	2005
Nasjonal behandlingstjeneste for avansert brannskadebehandling	Regina	2005
Regionalt kompetansesenter i lindrende behandling	PallReg, nasjonalt, webbasert register over palliative virksomheter	2007
Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd	Nasjonalt Barnehofteregister	2010
Nasjonal behandlingstjeneste for yrkesmedisinsk utredning av yrkesdykkere	Yrkesmedisinsk poliklinikk, STAMI-registeret	2010
Flerregional behandlingstjeneste for leppe-kjeve-ganespalte	Norsk kvalitetsregister for LEPPE-KJEVE-GANESPALTE	2011
Nasjonal behandlingstjeneste for vestibularisschwannom	Database med en rekke data på hver enkelt pasient	2011
Nasjonal kompetansetjeneste for trope- og importsykdommer	Register for tropiske infeksjonssykdommer	2011
Nasjonal kompetansetjeneste for porfyrisykdommer (NAPOS)	European Porphyria Registry (EPR)	2012
Nasjonal kompetansetjeneste i gastroenterologisk ultralyd	Register for pasienter med PSC i samarbeid med NoPSC ved RH	2012
Nasjonal kompetansetjeneste i vestibulære sykdommer	Vestibulære lidelser	2012

Nasjonale medisinske kvalitetsregistre godkjent av HOD pr. desember 2012

Register som benyttes i ett eller flere forskningsprosjekter i Helse Vest, er uthevet.

Les mer om de godkjente medisinske kvalitetsregistrene på <http://www.kvalitetsregistre.no/>

Navn på register	Helseregion
Norsk Ryggmargsskaderegister	Helse Midt-Norge
Norsk hjerteinfarktregister	Helse Midt-Norge
Norsk slagregister	Helse Midt-Norge
Norsk karkirurgisk register NORKAR	Helse Midt-Norge
Nasjonalt register for hidradenitt	Helse Nord
Nasjonalt register for nakke- og ryggproblemer	Helse Nord
Nasjonalt kvalitetsregister for ryggkirurgi	Helse Nord
Nasjonalt register for arvelige og medfødte nevromuskulære sykdommer	Helse Nord
Nasjonalt register for gynekologisk endoskopi	Helse Sør-Øst
Nasjonalt register for HIV	Helse Sør-Øst
Norsk nefrologiregister	Helse Sør-Øst
Nasjonalt medisinsk kvalitetsregister for barne- og ungdomsdiabetes	Helse Sør-Øst
Norsk nyfødtmedisinsk kvalitetsregister	Helse Sør-Øst
Cerebralpareseregisteret i Norge	Helse Sør-Øst
Nasjonalt traumeregister	Helse Sør-Øst
Nasjonalt register for tykk- og endetarmskreft	Helse Sør-Øst
Nasjonalt register for prostatakreft	Helse Sør-Øst
Norsk register for døvblinde	Helse Sør-Øst
Gastronet	Helse Sør-Øst
Norsk hjertesviktregister	Helse Sør-Øst
Det norske nyrebiopsiregister	Helse Vest
Nasjonalt register for organspesifikke autoimmune sykdommer ROAS	Helse Vest
Norsk intensivregister (NIR)	Helse Vest
Nasjonalt KOLS register	Helse Vest
Norsk diabetesregister for voksne	Helse Vest
Nasjonalt register for leppe/kjeve/gane spalte	Helse Vest
Nasjonalt register for leddproteser	Helse Vest
Nasjonalt hoftebruddregister	Helse Vest
Nasjonalt korsbåndregister	Helse Vest
Norsk MS register	Helse Vest
Nasjonalt register for invasiv kardiologi (NORIC)	Helse Vest
Nasjonalt register for langtids mekanisk ventilasjon	Helse Vest
Norsk porfyriregister	Helse Vest

Forskningsbiobanker knyttet til nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre – rapportert i 2012

Biobankene er sortert etter etableringsår

Rapportert av	Biobankens navn eller betegnelse	Etablert
Senter for genterapi	REK Jnr 39/92-69.91	1991
Nasjonal kompetansetjeneste for porfyrissykdommer (NAPOS)	Utskillelse av porfyrinforstadier og porfyriner i urin ved akutt intermitterende porfyri	2002
Nasjonal kompetansetjeneste for porfyrissykdommer (NAPOS)	Biologisk variasjon av ALA, PBG og totalporfyriner i urin ved akutt intermitterende porfyri	2002
Nasjonal kompetansetjeneste for porfyrissykdommer (NAPOS)	Biobank for Norsk porfyriregister	2002
Nasjonal kompetansetjeneste for trope- og importsykdommer	Diagnostisk og forskningsbiobank for infeksjonssykdommer	2004
Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft	Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin (diagnostisk biobank)	2004
Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon	Undersøkelse av cellulær immunitet/immunsvikt etter STC-transplantasjon	2006
Nasjonal behandlingstjeneste for yrkesmedisinsk utredning av yrkesdykkere	Biokjemiske markører ved dykking og trykkfallsyke (prosjekt)	2006
Nasjonal kompetansetjeneste for porfyrissykdommer (NAPOS)	Erytropoietisk protoporfyri: Undersøkelse av ferrokelatase aktivitet i intakte, humane retikulocytter	2007
Nasjonal kompetansetjeneste for Multipel sklerose	Norsk MS register og Biobank	2007
Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd	Genbank for pasienter med løse hofteproteser	2008
Nasjonal kompetansetjeneste for porfyrissykdommer (NAPOS)	Erytrocyttprotoporfyrin – biologisk og analytisk variasjon	2010
Nasjonal kompetansetjeneste for hjemmerespiratorbehandling	BioBank ved senter for Søvnmød	2011
Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft	Arvelig kreft (forskningsbiobank)	2011
Nasjonal kompetansetjeneste i gastroenterologisk ultralyd	Gastro	2012
Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft	DNA-BONus (forskningsbiobank)	2012

Avlagte doktorgrader 2012

Navn	Avlagt	Kandidatens fagbakgrunn	Hovedveileder ¹²
Amra Grudic Feta	desember	Naturvitenskap	Rolf Bjerkvig
Ane Cecilie Munk	november	Medisin	Jan Baak
Anja Torsvik	desember	Naturvitenskap	Rolf Bjerkvig
Ann Cathrine Kroksveen	april	Naturvitenskap	Frode S. Berven
Anne Haugstvedt	desember	Helsefag/-vitenskap	Berit Rokne
Anne Hege Straume	oktober	Naturvitenskap	Per Eystein Lønning
Anniken Hamang	mars	Helsefag/-vitenskap	Nina Øyen
Aurea Castilho	juli	Naturvitenskap	Antonio Francisco Ambrosio
Balagopal Pai	mars	Naturvitenskap	Clive Bramham
Beate Skinningsrud, UiO	februar	Naturvitenskap	Dag Undlien, UiO
Bergithe E. V. Oftedal	februar	Naturvitenskap	Eystein Husebye
Bjarte Skoe Erikstein	april	Medisin	Bjørn Tore Gjertsen
Conrad Arnfinn Bjørshol, UiO	august	Medisin	Kjetil Sunde, OUS
Dag Tveitnes	juni	Medisin	Knut Øymar
Elisabeth Silden	mai	Naturvitenskap	Emmet Mc Cormack
Goran Jassim	oktober	Naturvitenskap	Vidar Steen
Haldis Økland Lier	februar	Medisin	Tone Tangen
Hans Morten Kristiansen	juni	Medisin	Svein Færestrand
Helle Schøyen	april	Medisin	Gunnar Morken
Håkon Reikvam	mars	Medisin	Øystein Bruserud
Inga-Cecilie Sørheim	desember	Medisin	Per Bakke
Ingvild Haaland	august	Naturvitenskap	Bjørn Tore Gjertsen
Ingvild Saksvik-Lehouillier	april	Psykologi	Ståle Pallesen
Iris Charlotte Brunner	desember	Helsefag/-vitenskap	Liv Inger Strand
Ivan Rios-Mondragon	november	Naturvitenskap	Hans-Hermann Gerdes
Janne Molnes	oktober	Naturvitenskap	Pål Rasmus Njølstad
Jens Kristoffer Hertel	juni	Naturvitenskap	Pål Rasmus Njølstad
Jobin Varughese	april	Medisin	Morten Lund-Johansen
Jone Trovik	mai	Medisin	Helga Salvesen
Katrine Tyborg Leversen	november	Medisin	Trond Markestad
Knut Skaug	juni	Medisin	Amund Gulsvik
Krister W. Fjermestad	mars	Psykologi	Bente SM Haugland
Kurt Hanevik	januar	Medisin	Nina Langeland
Linda Sleire	juni	Naturvitenskap	Per Øyvind Enger
Line L. Haugan Moi	januar	Medisin	Gunnar Mellgren
Lizhi Sun	juni	Medisin	Erik Florvaag
Maja Mujic	april	Naturvitenskap	Bjørn Tore Gjertsen
Malte Schmidt	desember	Medisin	Karl Henrik Søndena
Maria Negahdar	juni	Naturvitenskap	Lise Bjørkhaug Gundersen og Pål R. Njølstad
Mette Pernille Myklebust	desember	Naturvitenskap	Olav Dahl
Michael Busch	november	Medisin	Eldar Søreide
Nicola Logallo	desember	Medisin	Lars Thomassen
Ola Drange Røksund	juni	Helsefag/-vitenskap	Thomas Halvorsen
Paolo Angelelli	juni	Naturvitenskap	Helwig Hauser

¹² Doktorgraden kan være innrapportert fra flere prosjekter. Navn på hovedveileder kan variere fra rapport til rapport. Alle navn på hovedveiledere nevnt i tilknytning til den enkelte doktorgrad er satt opp i listen.

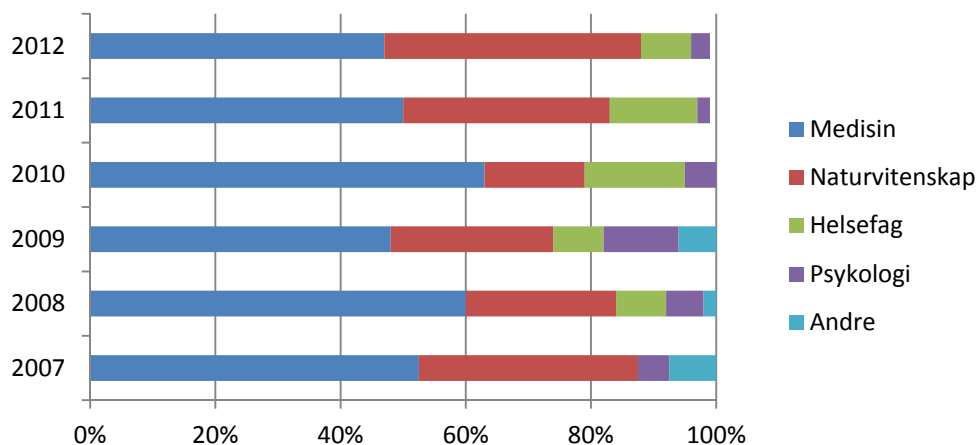
Navn	Avlagt	Kandidatens fagbakgrunn	Hovedveileder ¹²
Petter Schandl Sanaker	februar	Medisin	Laurence Bindoff
Pontus Svenmarker, Lund University	april	Naturvitenskap	Stefan Andersson-Engels
Rakel Brendsdal Forthun	november	Naturvitenskap	Bjørn Tore Gjertsen
Rita Hannisdal	februar	Naturvitenskap	Per Magne Ueland
Roald Flesland Havre	oktober	Medisin	Lars Birger Nesje
Sabine Leh	februar	Medisin	Bjarne M Iversen
Sigrunn Drageset	oktober	Helsefag/-vitenskap	Torill Christine Lindstrøm
Silje Skrede	april	Medisin	Vidar Steen
Sjur Huseby	februar	Naturvitenskap	Stein Ove Døskeland
Teresa Maria Osland	november	Medisin	Vidar Steen
Tone Brit Hortemo Østhus, UiO	desember	Medisin	Ingrid Os, UiO
Veronika Šoltészová	oktober	Naturvitenskap	Ivan Viola
Øyvind Kommedal	mai	Medisin	Harald Gotten Wiker
Åshild E.E. Rieck	desember	Medisin	Eva Gerds
Aasne K. Aarsand	november	Medisin	Sverre Sandberg

Tabellen og figuren nedenfor viser andelen rapporterte doktorgrader etter kandidatens fagbakgrunn. Andelen med helsefaglig bakgrunn er mindre enn de to foregående årene, mens andelen med naturvitenskapelig bakgrunn har økt.

Tabell 18: Rapporterte doktorgrader etter kandidatens fagbakgrunn, 2007 – 2012

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Medisin	52,5 %	60 %	48 %	63 %	50 %	47,5 %
Naturvitenskap	35,0 %	24 %	26 %	16 %	33 %	41 %
Helsefag		8 %	8 %	16 %	14 %	8 %
Psykologi	5,0 %	6 %	12 %	5 %	2 %	3 %
Odontologi	-	-	4 %	-	-	-
Samfunnsvitenskap	2,5 %	2 %	2 %			
Økonomi	5 %	-	-	-	-	-
Antall	40	62	50	63	42	59

Figur 16: Rapporterte doktorgrader etter kandidatens fagbakgrunn - andel av totalt antall pr. år.



Manglende rapportering

Noen prosjekter som har fått forskningsmidler fra Helse Vest i 2012, har ikke sendt rapport gjennom tilsendt lenke til rapporteringsskjema.

Sluttrapporter ble innført fra og med rapporteringsåret 2010. eRapport fungerer slik at dersom man har fått valget mellom sluttrapport og vanlig årsrapport, så vil systemet fortsette å sende ut rapportlenker inntil man har sluttrapport. Det betyr også at stadig flere vil få tilsendt rapportskjema selv om de ikke har hatt finansiering i rapporteringsåret. Jo lengre tid det er siden finansieringen, jo større sjanse er det selvfølgelig for at e-postadresser i våre arkiv er feil. I listen under over de som ikke har rapportert, er sluttrapporter markert.

Fritak for rapportering

Følgende prosjekter er fritatt for årsrapportering 2012:

Posisjoneringsmidler, 980006: *Multisenterstudie om fysisk trening/rehabilitering for pasienter med kreft.*

Prosjektansvarlig: **Olav Mella**, Helse Bergen HF

Utsettelse av rapportering

Noen har fått utsettelse av faglig rapportering i 2012. Dette gjelder følgende prosjekter:

Forskningsprosjekt, 911742: *The Roles of Epigenetic Mechanisms for the Development of Autoimmune Diseases.*

Prosjektansvarlig: **Marit Bakke**, Helse Bergen HF

Forskningsprosjekt, 911492: *Epigenetics and autoimmunity.*

Prosjektansvarlig: **Marit Bakke**, Helse Bergen HF

- Har valg mellom sluttrapport og vanlig årsrapport

Forskningsprosjekt, 911628: *Biological Markers and Novel Targets in Aggressive Breast and Prostate Cancer.*

Prosjektansvarlig: **Lars A. Akslen**, Helse Bergen HF

Forskningsprosjekt, 911403: *Exploration and Validation of Angiogenesis Markers in Human Cancers.*

Prosjektansvarlig: **Lars A. Akslen**, Helse Bergen HF

- Har valg mellom sluttrapport og vanlig årsrapport

Manglende respons

For at rapportering skal kunne foregå på riktig måte, er sekretariatet avhengig av oppdaterte e-postadresser, og det er prosjektleders ansvar å melde endringer, noe som også blir påpekt i tildelingsbrevene. Følgende har ikke rapportert:

Korttidsstipend, 911587: *Subjective food hypersensitivity. Explorative studies on pathogenetic role of serotonin and therapeutic effect of seal oil.*

Prosjektansvarlig: **Kine Gregersen**, Helse Bergen HF

Korttidsstipend, 911660: *Multiplexed phospho-protein analysis of immune cells in multiple sclerosis.*

Prosjektansvarlig: **Sonia Gavasso**, Helse Bergen HF

Strategiske midler - rus, 911524: *Rus og depresjon – epidemiologi.*

Prosjektansvarlig: **Harald Korsedal**, Helse Fonna HF

Forskerutdanning – dr.grad, 911363: *Risikoen for total hofteleddprotese hos kreftpasienter.*

Prosjektansvarlig: **Eva Dybvik**, Helse Bergen HF

- Har valg mellom sluttrapport og vanlig årsrapport

Forskningsprosjekt, 911503: *DIAHEALTH: Effect of diabetes risk genes on health, growth and development.*

Prosjektansvarlig: **Pål R. Njølstad**, Helse Bergen HF

- Har valg mellom sluttrapport og vanlig årsrapport

ISSN 1504-8659

ISBN 978-82-8045-027-2