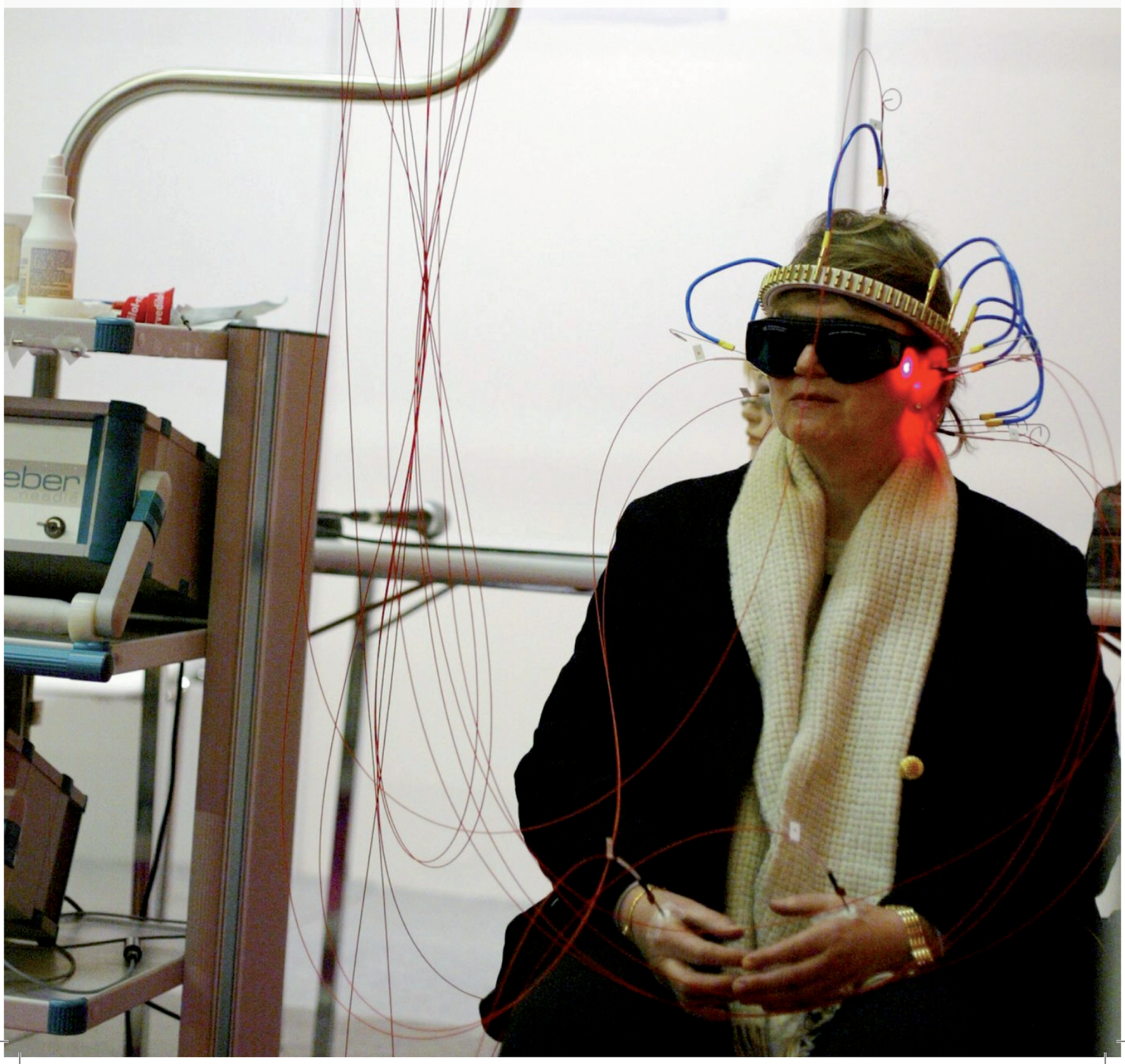
FORSKNINGSPROSJEKTER - NASJONALE FUNKSJONER - NASJONALE OG REGIONALE KOMPETANSESENTRE

Faglig rapportering 2009

HELSE **VEST**

Universitetet i Stavanger



Lerfald S, Thorstensen RC

Faglig rapportering 2009, Forskningsprosjekter,
Nasjonale funksjoner, Nasjonale og regionale kompetansesentre

KKF Forskningsrapport 2010-02, ISBN 978-82-8045-020-3

Trykk: Bergen Grafisk AS
1. opplag: 450 eksemplarer
Elektronisk versjon, Det regionale samarbeidsorganet.

Illustrasjonsfoto: www.colorbox.no

Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning
Sekretariatet for Det regionale samarbeidsorganet
Armauer Hansens hus
Haukeland universitetssjukehus
N-5021 Bergen, Norway
Telefon + 47-55975535
Telefax + 47-55976088
E-post: forskning@helse-vest.no

ISSN 1502-6140
ISBN 978-82-8045-020-3

Forord

Helse Vest har i 7 år benyttet elektronisk rapporteringssystem for faglig årsrapportering. Dette gir oss en god mulighet til å aggregere innsamlede data og følge utviklingen over år.

Ved årets rapportering er klassifiseringssystemet Health Research Classification System (HRCS) benyttet for første gang. Helse- og omsorgsdepartementet har ved flere anledninger understreket behovet for et felles nasjonalt system for forskningsklassifisering, som grunnlag for utvikling av forskningspolitikken og prioritering av norsk helseforskning. HOD mener at det best tilgjengelige klassifiseringssystemet i dag er HRCS, som er utviklet i England. De fire RHF-ene bestemte seg derfor for å prøve ut HRCS som system for klassifisering av forskningsprosjekter. Dette gir oss også en mulighet til å sammenligne vår forskningsprofil med institusjoner i Storbritannia, og med resultater fra et pilotprosjekt gjennomført av det svenske vitenskapsrådet i 2009. Les mer om dette i rapportens del 1.

Alle regionale helseforetak benytter eRapport for forskningsrapportering, og på bakgrunn av dette ble det i 2009 lagt fram en samlet rapport fra RHF-ene, med fokus på organisering av og trekk ved forskningsaktivitet i de fire regionale helseforetakene. En tilsvarende rapport planlegges også for 2010.

Rapporten er som tidligere år basert på elektronisk innsamlet informasjon fra landsfunksjoner, flerregionale funksjoner, nasjonale og regionale kompetansesentre, samt fra forskningsprosjekter som har fått midler fra Helse Vest i 2009.

De innrapporterte opplysningene fra forskningsprosjektene er tilgjengelige 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

De høyspesialiserte tjenestene har en egen nettside med data fra og med 2007: http://hoyspesial.ihelse.net

Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning v/seniorrådgiver Sølvi Lerfald og IS-rådgiver Reidar Thorstensen har det redaksjonelle ansvaret for *Faglig rapportering 2009*.

Helse Vest RHF
1. februar 2010

Baard-Christian Schem
Fagdirektør
Leder for Det regionale samarbeidsorganet

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

Forord **3**

Del 1 Hovedinntrykk fra årsrapportering 2009

Hovedinntrykk – forskningsprosjekter og høyspesialiserte tjenester **12**
Tidsskrift 13
Årets topplister 15

Høyspesialiserte tjenester **16**
Referansegrupper 16
Forskning 17
Forskningsprosjekter og – nettverk 17
Undervisning, informasjons- og veiledningsvirksomhet 19
Kvalitetsverktøy 19
Årets topplister for nasjonale og regionale funksjoner 20

Helse Vests forskningsmidler 2009 ..... **21**
Prosjekttyper og vitenskapelig produksjon 21
Klassifisering av prosjektene – Health Research Classification System 23
Klassifisering ut fra strategiområder i Nasjonal helseplan 30
Samhandling med primærhelsetjenesten 31
Tilknytning til høyspesialiserte tjenester 31
Bruk av data fra godkjente nasjonale kvalitetsregistre 31
Finansiering av forskningsprosjektene 31
Administrasjon av prosjektene 33
Lover og forskrifter 33

Belønningsmidler for forskningsproduksjon **35**

Del 2 Høyspesialiserte tjenester 2009

Landsfunksjoner

Avansert brannskadebehandling 37
Behandling med keratoprotese 41
Strålekniv 42
Landsfunksjon i elektiv hyperbarmedisinsk behandling 43

Flerregionale funksjoner

Cochlea implantat – behandling av voksne 47
Episkleral brachyterapi 48
Intersex 52
Behandling av barn med leppe-kjeve-ganespalte 54
Kateterbasert ablasjonsbehandling av hjertearytmier 57
Standard allogen benmargstransplantasjon 60

Nasjonale kompetansesentre

Nasjonalt kompetansesenter i hyperbarmedisin 43
Nasjonalt kompetansesenter for helsetjenestens kommunikasjonsberedskap (KoKom) 62
Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling 66
Nasjonalt kompetansesenter i vestibulære sykdommer 73
Nasjonalt kompetansesenter for Multippel Sklerose 77
Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi 90
Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS) 93
Nasjonalt kompetansesenter i tropesykdommer og importerte infeksjonssykdommer 99

Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi 102
Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser 107
Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI) 111
Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser 124
Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer 129

Regionale kompetansesentre

Kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri 141
Kompetansesenter i lindrende behandling 145
Kompetansesenter for arvelig kreft 151
Kompetansesenter i sykehushygiene 155
Kompetansesenter for klinisk forskning 158
Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter (RAKOS) 164
Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering 167
Regionalt kompetansesenter for tverrfaglig spesialisert behandling av rusmiddelavhengige 171

Andre

Senter for genterapi 177
Norsk senter for maritim medisin 181

Del 3 Forskningsprosjekter 2009

Forskerutdanning - doktorgradsstipend

Torunn Oveland **Apelseth** 186
Hanne Marit **Bjørgaas** 187
Njål **Brekke** 188
Yngvild Sørebø **Danielsen** 189
Eva **Dybvik** 190
Signe **Dørheim** 191
Torbjørn Moe **Eggebø** 193
Martina Moter **Erichsen** 195
Elin Bjelland **Forsaa** 196
Solveig Bergliot **Glad** 197
Karsten **Gravdal** 198
Thomas Blix **Grydeland** 200
Eugene **Guribye** 201
Hans Jørgen Timm **Guthe** 202
Ellen Merete **Hagen** 203
Ingfrid Salvesen **Haldorsen** 205
Anniken **Hamang** 206
Thomas **Haug** 207
Anne **Haugstvedt** 208
Wenche ten Velden **Hegelstad** 209
Christian Andre **Helland** 210
Oddbjørn **Hove** 211
Michael **Hultstrøm** 213
Meysan **Hurmuzlu** 214
Liv Bolstad **Hysing** 215
Nina Louise **Jebsen** 216
Pétur B. **Júlíusson** 217
Øyvind **Kommedal** 218
Hans Morten **Kristiansen** 219

Ann-Helen **Kristoffersen** 220
Lene Bjerke **Laborie** 221
Maria Boge **Lauvsnes** 223
Sabine **Leh** 224
Katrine Tyborg **Leversen** 225
Haldis Økland **Lier** 226
Kristine **Lillestøl** 227
Linn-Heidi **Lunde** 228
Kjell **Matre** 229
Ingrid **Moen** 230
Helga **Myrseth** 231
Robert **Maat** 232
Tone Merete **Norekvål** 233
Bergithe **Oftedal** 234
Jone Furlund **Owe** 235
Sharad **Pathak** 236
Silje Endresen **Reme** 237
Arvid **Rongve** 238
Pirjo-Riitta **Salminen** 240
Elisabeth Vaagen **Samsøe** 241
Ruth **Stavrum** 242
Anita **Steinbakk** 243
Nina **Strømsvik** 244
Lizhi **Sun** 245
Øyvind Sverre **Svendsen** 246
Heidi **Syre** 248
Erling **Tjora** 250
Cecilie **Totland** 251
Jone **Trovik** 252
Charalampos **Tzoulis** 254
Jørgen **Valeur** 256
Bente Johanne **Vederhus** 258
Gyri **Veiby** 259
Marianne **Voll-Aanerud** 260
Gro Janne Henningsen **Wergeland** 261
Stig **Wergeland** 263
Stian Langeland **Wesnes** 264
Sverre Morten **Zahl** 265
Mads **Aarhus** 266
Hildegunn **Aarsetøy** 267
Margrethe **Aase** 268

Forskerutdanning - korttidsstipend

Dag Arne Lihaug **Hoff** 269
Heike **Immervoll** 271
Venny Lise **Kvalheim** 272
Tor **Melberg** 273
Elvira **Semaeva** 274
Tori **Smedal** 275
Eivind **Solheim** 277
Mette **Vesterhus** 279
Aina Basilier **Vaage** 280

Forskerutdanning - postdoktorgradsstipend

Thomas **Arnesen** 282
Ingvild **Aukrust** 284
Mona K **Beyer** 286
Cecilie **Bredrup** 287
Tomas Mikal Lind **Eagan** 288
Ingvild Sveinsgjerd **Fenne** 289
Ingfrid S. **Haldorsen** 290
Kimberley Joanne **Hatfield** 291
Lars **Herfindal** 292
Peter **Huszthy** 293
Paul Johan **Høl** 294
Synnøve Lian **Johnsen** 296
Tine Veronica **Karlsen** 297
Jørg **Kessler** 298
Helle **Lybæk** 299
Elisabeth **Norman** 301
Cecilie Brekke **Rygh** 303
Tone **Sandal** 304
Åse **Sivertsen** 305
Ingunn **Stefansson** 306
Anette **Storstein** 308
Eva Marianne **Staal** 309
Lin **Sørensen** 310
Bjørn Egil **Vikse** 312
Jian **Wang** 314
Eike **Wehling** 316
Line **Wergeland** 317
Ketil Joachim **Ødegaard** 318

Flerårige forskningsprosjekter

Lars A. **Akslen** 320
Anna **Aragay** 323
Per **Bakke** 324
Marit **Bakke** 326
Ansgar **Berg** 327
Rolf K. **Berge** 328
Arnold **Berstad** 330
Arnold **Berstad** 332
Martin **Biermann** 333
Laurence **Bindoff** 334
Rolf **Bjerkvig** 336
Bjørn **Bjorvatn** 338
Anne Isine **Bolstad** 340
Clive **Bramham** 342
Øystein **Bruserud** 344
Olav **Dahl** 346
Kenneth **Dickstein** 352
Stein Ove **Døskeland** 355
Per Øyvind **Enger** 357
Ove **Furnes** 358
Eva **Gerdts** 359
Odd Helge **Gilja** 360
Bjørn Tore **Gjertsen** 362
Donald **Gullberg** 366
Espen **Hartveit** 368

Trygve **Hausken** 370
Kenneth **Hugdahl** 372
Steinar **Hunskår** 374
Paul **Husby** 375
Eystein S. **Husebye** 376
Jan **Haavik** 379
Bjarne M.**Iversen** 381
Roland **Jonsson** 386
Karl-Henning **Kalland** 388
Ute **Kessler** 391
Per M. **Knappskog** 393
Jørgen **Krohn** 395
Ernst Asbjørn **Lien** 397
James **Lorens** 399
Astri **Lundervold** 400
Morten **Lund**-**Johansen** 402
Ole Didrik **Lærum** 403
Per Eystein **Lønning** 404
Emmet **McCormack** 406
Gunnar **Mellgren** 408
Anne Elisabeth Christensen **Mellgren** 410
Hrvoje **Miletic** 411
Pål Rasmus **Njølstad** 412
Rolf K. **Reed** 415
Jan Henrik **Rosland** 417
Lars Jørgen **Rygh** 418
Eyvind **Rødahl** 419
Jarle **Rørvik** 421
Helga B **Salvesen** 423
Jaakko **Saraste** 425
Vidar M **Steen** 427
Per Magne **Ueland** 429
Rune J. **Ulvik** 431
Jan Erik **Varhaug** 433
Anni **Vedeler** 435
Christian. A. **Vedeler** 436
Asgaut **Viste** 440
Svein **Ødegaard** 441
Anne Margrete **Øyan** 443
Dag **Årsland** 446

Korttidsprosjekt

Eva **Biringer** 449
Bård **Bogen** 450
Clara Gram **Gjesdal** 451
Christian A. **Helland** 452
Tor **Hervig** 454
Kenneth **Hugdahl** 455
Hugo A. **Jørgensen** 456
Kjell-Morten **Myhr** 458
Janice **Nigro** 460
Dennis W.T. **Nilsen** 461
Paal-henning **Pedersen** 462
Maura **Pugliatti** 463
Sumit **Roy** 465
Lisbet **Sviland** 466
Jon Arne **Søreide** 467
Bjørn Egil **Vikse** 468

Knut **Wester** 469
Ingvard **Wilhelmsen** 470
Knut **Øymar** 471
Birgitta **Åsjö** 472

Strategiske forskningsprosjekter

Afsaneh **Bjorvatn** 536
Jon **Bolstad** 473
Kjersti **Egenberg** 500
Odd Helge **Gilja** 475
Amund **Gulsvik** 490
Alfred **Halstensen** 502
Åsa **Hammar** 507
Odd **Havik** 511
Einar **Heiervang** 498
Kenneth **Hugdahl** 537
Jan Olav **Johannessen** 513
Ola **Jøsendal** 517
Ute **Kessler** 518
Jan Petter **Larsen** 476
Tor Ketil **Larsen** 520
Anders **Lund** 522
Edith V. **Lunde** 478
Gunnar **Mellgren** 479
Sverre **Nesvåg** 481
Sverre **Nesvåg** 524
Monica W **Nortvedt** 483
Erling **Pedersen** 529
Kerstin von **Plessen** 530
Eldar **Søreide** 531
Lars **Thomassen** 486
Kari **Ugland** 488
Christian **Vedeler** 494
Marius **Veseth** 533
Villy **Våge** 535
Tove **Zachariassen** 489
Ketil **Ødegaard** 534

Utenlandsstipend

Frode S. **Berven** 538
Jørn V. **Sagen** 540
Marianne **Voll-Aanerud** 541

Del 4 Lister og registre

Tematisk oversikt over forskningsprosjektene 543
Medisinske kvalitetsregistre knyttet til høyspesialiserte tjenester 554
Nasjonale medisinske kvalitetsregistre godkjent av HOD pr. 2009 555
Forskningsbiobanker knyttet til høyspesialiserte tjenester 556
Avlagte doktorgrader 2009 557
Manglende rapportering 559

Figurer

Figur 1: Vitenskapelige artikler og andre forskningspublikasjoner 2003 – 2009 13
Figur 2: Forskningsprosjekter tilknyttet nasjonale tjenester, andel samarbeid 18
Figur 3: Konkurranseutsatte midler, fordeling etter prosjektkategori 22
Figur 4: Fordeling mellom konkurranseutsatte og strategiske midler 22
Figur 5: HRCS - sammenligning Helse Vest, Sverige og Storbritannia 25
Figur 6: Andel av konkurranseutsatte midler etter forskningskategori 26
Figur 7: Andel av strategiske midler etter forskningskategori 26
Figur 8: Andelen av vitenskapelige artikler etter forskningskategori 27
Figur 9: Forskningsmidler etter fagfelt (i millioner kroner) 27
Figur 10: Prosjektmidler fordelt til strategiområder – fordelt på område 30
Figur 11: Publikasjoner fra prosjekter tilknyttet Nasjonal helseplan - fordelt på område 30
Figur 12: Finansieringskilder for alle forskningsprosjekter 32

Tabeller

Tabell 1: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2009 12
Tabell 2: Vitenskapelige artikler og doktorgrader 2009 12
Tabell 3: Oversikt over tidsskrift med flest publikasjoner 14
Tabell 4: Topplister innen forfatterskap 2009 – basert på innrapporterte artikler 15
Tabell 5: Høyspesialiserte tjenester - fordelt på kategori og tilhørighet 16
Tabell 6: Høyspesialiserte tjenester – antall vitenskapelige artikler i perioden 2006-2009 17
Tabell 7: Antall forskningsprosjekter, andel med samarbeid med andre helseregioner 18
Tabell 8: Målgrupper for aktiviteter innen veiledning, formidling og informasjon, 2007 - 2009 19
Tabell 9: Forskningsprosjektene etter prosjekttype 21
Tabell 10: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2009, prosjekter 22
Tabell 11: Forskningsmidler og publikasjoner etter fagfelt - andel av total 28
Tabell 12: Forskningsmidler pr fagfelt og forskningskategori – andel av forskningsmidler 29
Tabell 13: Vitenskapelige publikasjoner pr fagfelt og forskningskategori – andel av totalt antall 29
Tabell 14: Ekstern finansiering – fordelt på prosjekttype 32
Tabell 15: Antall prosjekter i forhold til finansieringskategori 32
Tabell 16: Administrasjon av prosjektene 33

Del 1:

Hovedinntrykk fra årsrapportering 2009

Hovedinntrykk – forskningsprosjekter og høyspesialiserte tjenester

Innledningsvis presenteres hovedtrekk fra årsrapportene 2009 fra både forskningsprosjekter og høyspesialiserte tjenester i Helse Vest. Prosjekter og høyspesialiserte tjenester 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).

I hovedsak fokuseres det på vitenskapelig produksjon, som bl.a. måles i antall vitenskapelig artikler, dvs. artikler registrert som vitenskapelige artikler i PubMed, og avlagte doktorgrader.

Hovedkonklusjon: Resultatet fra 2009-rapporteringen viser en økning i antall rapporterte vitenskapelige artikler på vel 9 %, og en nedgang i antall rapporterte doktorgrader fra toppåret 2008. Rapportens del 4 inneholder en oversikt over de innrapporterte doktorgradene, med tilleggsinformasjon om doktorandens faglige bakgrunn og hovedveileders navn.

Tabell 1: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2009

	Vitenskapelige artikler	Doktorgrader
2003	172	15
2004	267	32
2005	416	30
2006	404	32
2007	441	40
2008	536	62
2009	586	50

Tabell 2: Vitenskapelige artikler og doktorgrader 2009

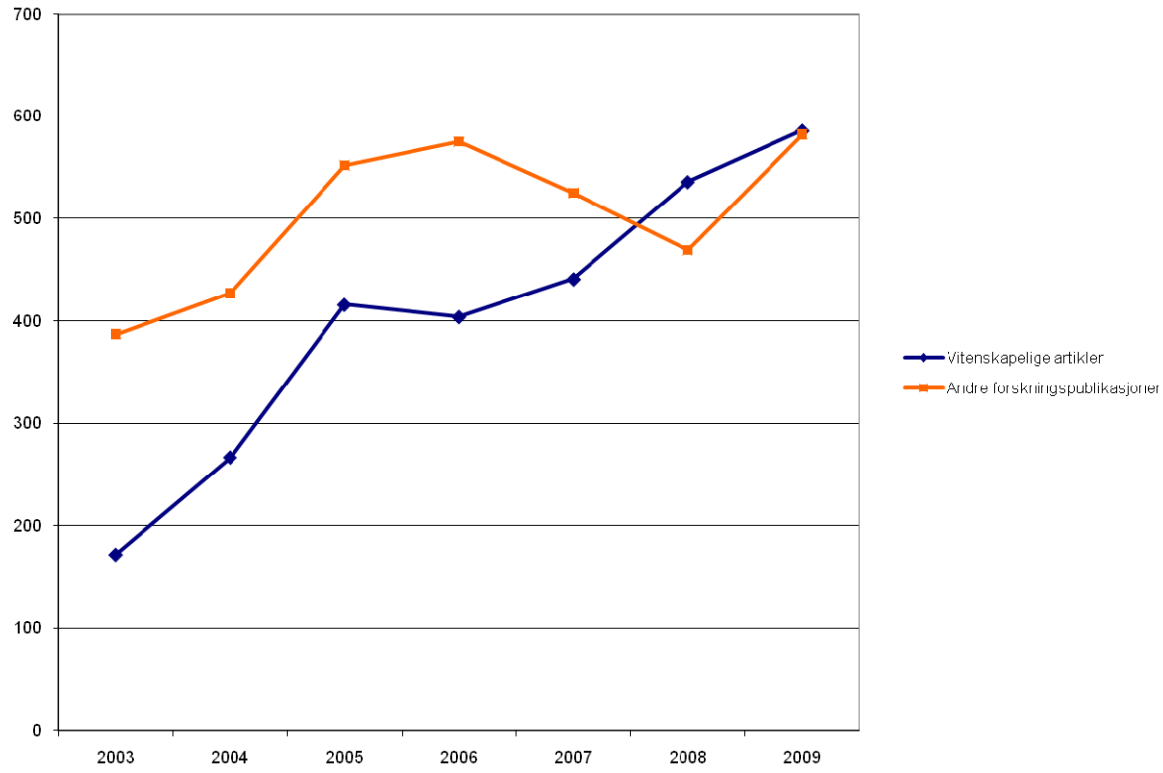
	Vitenskapelige artikler		Doktorgrader	
	Rapportert	Forskjellige[1]	Rapportert	Forskjellige[1]
Funksjoner	269	261	25	23
Prosjekter	723	456	51	36
Totalt	992	**586**	76	**50**

Økningen i antall rapporterte vitenskapelige artikler er svakt større for de høyspesialiserte tjenestene, som også har en klart størst nedgang i antall rapporterte doktorgrader.

Innsamling av forskningsproduksjonsdata har vært lik siden den elektroniske rapporteringen startet i 2003. Figur 1 viser utviklingen i antall rapporterte unike vitenskapelige artikler og andre forskningspublikasjoner[2] de siste 7 årene.

[1] Tallene i kolonnene merket "Forskjellige" kan ikke summeres, fordi flere artikler og doktorgrader er innmeldt fra både prosjekter og funksjoner, noe som for øvrig er en indikasjon på forskningssamarbeid.
[2] Publikasjoner som ikke finnes i PubMed.

Figur 1: Vitenskapelige artikler og andre forskningspublikasjoner 2003 – 2009



Antall rapporterte publikasjoner som ikke er registrert i PubMed er på nytt på vei opp etter et par år med nedgang, og er i 2009 jevnstor med antall rapporterte vitenskapelige publikasjoner, som på sin side fortsetter å øke.

Tidsskrift

Til sammen 4109 forfattere, fordelt på 586 vitenskapelige artikler, dvs. ca. 7 forfattere pr. artikkel i gjennomsnitt. En artikkel hadde hele 78 forfattere. 19 artikler har kun én forfatter.

Tidsskriftene er inndelt i 2 nivåer[3], der nivå 2 utgjør topptidsskrifter innen hvert fagområde. I tillegg finnes en gruppe 2A med 6 generelle topptidsskrifter. De sistnevnte genererer belønningsmidler fra Det regionale samarbeidsorganet, jf. retningslinjer for dette på Samarbeidsorganets nettside: http://samarbeidsorganet.helse-vest.no.

Nedenfor gis en oversikt over tidsskriftene med 4 eller flere rapporterte artikler. Tidsskrift i kategori 2 og 2A er uthevet.

[3] *Nivå 2A*: En liten gruppe på seks generelle og særlig betydelige tidsskrifter. Vekt: 10. *Nivå 2:* Ledende tidsskrifter som utgir 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/.

Tabell 3: Oversikt over tidsskrift med flest publikasjoner

Tidsskrift	Antall	Tidsskrift	Antall
Tidsskr Nor Laegeforen	23	**Neurology**	**5**
Acta Oncol	9	**Proc Natl Acad Sci U S A**	**5**
Eur Respir J	8	Scand J Immunol	5
J Neurol Neurosurg Psychiatry	**8**	Scand J Psychol	5
Acta Neurol Scand	7	Transfusion	5
PLoS One	7	Biochim Biophys Acta	4
Hum Brain Mapp	**6**	BMC Cancer	4
Neuroimage	**6**	**Br J Cancer**	**4**
Respir Med	6	**Clin Chem**	**4**
Acta Neurol Scand Suppl	5	Genes Immun	4
Acta Orthop	5	**J Biol Chem**	**4**
APMIS	5	**J Clin Microbiol**	**4**
Clin Cancer Res	**5**	**J Clin Oncol**	**4**
J Clin Endocrinol Metab	**5**	Pediatr Diabetes	4
J Neurol Sci	5	Pediatr Res	4
Mult Scler	5	Scand J Gastroenterol	4
Nephrol Dial Transplant	5		

Kreditering

Helse Vests forskningsmidler skal tildeles institusjoner og enheter som inngår i det nasjonale målesystemet for forskning i helseforetakene. Dette skal dokumenteres gjennom kreditering til den samme institusjonen ved å angi en korrekt adresse på publikasjonene. Det må være en entydig adresse til et av helseforetakene i regionen eller en av de private, ideelle institusjonene som har avtale med Helse Vest RHF og som bidrar til å oppfylle Helse Vest RHFs "sørge for" ansvar. Det er i tråd med internasjonal praksis at forfattere oppgir forfatteradresser til institusjoner som har hatt betydning for vedkommendes forskningsarbeid, og at det ved ekstern finansiering er aktuelt å kreditere andre enn den institusjonen man har et ansettelsesforhold til[4]. Dette understrekes ytterligere i rapporten "Norsk vitenskapsindeks"[5], der det anbefales at vitenskapelig publisering ved universitet/høgskoler, helseforetak og forskningsinstitutter dokumenteres i en felles database (NVI)[6].

Krediteringen i de 586 vitenskapelige artiklene som er rapportert gjennom eRapport vurderes gjennom Helse- og omsorgsdepartementets (HOD) system for måling av forskningsproduksjon. I RHF-enes fellesrapport for forskning i 2008[7] framgår det at en god del av de innrapporterte artiklene ikke gir uttelling for forskningsmidler som Det regionale samarbeidsorganet forvalter. Det kan være flere grunner til dette, herunder at tidsskriftet ikke er ISI-indeksert eller at retningslinjene for kreditering ikke er fulgt.

Tvetydig adressering

Like viktig som å kreditere institusjoner som har bidratt vesentlig til den vitenskapelige publikasjonen, er det å unngå bruk av tvetydige adresser. Samarbeidsorganet behandlet i 2009 en sak om Helse Vest finansierte stipendiater der det blant annet var fokus på stipendiatenes framdrift og valg av forfattersadresse på vitenskapelige artikler. Revisjonen viser at det i 10 % av tilfellene oppgis en tvetydig adresse[8]. Ved innføring av NVI er det gitt klare signaler om at tvetydige adresser ikke vil gi

[4] Jf "Retningslinjer for kreditering av vitenskapelige artikler", utarbeidet at Det regionale samarbeidsorganet mellom Helse Vest, Universitetet i Bergen og Universitetet i Stavanger.
[5] NIFU STEP, rapport 33/2008
[6] Rapporten er et resultat av et arbeid nedsatt av Kunnskapsdepartementet og med deltakere fra alle de tre offentlig finansierte forskningsutøvende sektorene. Rapporten har vært på bred høring, og det arbeides nå med å iverksette anbefalingene i rapporten.
[7] RHF-enes fellesrapport: Regionale forskningsmidler, ressursbruk og resultater 2008. ISBN 978-82-8045-019-7
[8] Eksempel på tvetydig adresse er: *Haukeland University Hospital, University og Bergen, Bergen, Norway*.

uttelling for mer enn én institusjon i produksjonsmålingen, noe som betyr tap av midler for både helse- og UH-sektoren.

Årets topplister

Det er rundt 480 forskjellige førsteforfattere blant de innrapporterte artiklene mot 420 i 2008. I tillegg til de som er kommet med på årets toppliste (fra og med tre publikasjoner som førsteforfatter), er det ytterligere rundt 60 som har 2 publikasjoner som førsteforfatter.

For å komme på årets toppliste for sisteforfattere må man ha 4 artikler. I tillegg til de som har kommet med på topplisten, er det ytterligere 12 forfattere som har 3 artikler som sisteforfatter. Alle topplistene gjenspeiler økningen totalt sett i antall rapporterte vitenskapelige artikler i 2009.

Tabell 4: Topplister innen forfatterskap 2009 – basert på innrapporterte artikler[9]

Førsteforfatter		Sisteforfatter		Uansett posisjon	
Bjorvatn B	4	Hugdahl K	12	Akslen L	20
Naess H	4	Larsen JP	10	Dahl O	19
Sivertsen B	4	Bjorvatn B	9	Hugdahl K	19
Specht K	4	Bruserud Ø	9	Eide GE	17
Storstein A	4	Husebye ES	8	Husebye ES	17
Valeur J	4	Thomassen L	7	Larsen JP	17
Aarsland D	4	Vedeler C	7	Bjorvatn B	16
Arnesen T	3	Gilhus N	6	Myhr K	16
Hagen E	3	Lundervold A	6	Specht K	16
Hugdahl K	3	Pallesen S	6	Ueland P	16
Husebye ES	3	Ueland P	6	Wentzel-Larsen T	14
Idicula T	3	Akslen L	5	Aarsland D	14
Krohn J	3	Bakke PS	5	Gulsvik A	13
Lønning PE	3	Dahl O	5	Pallesen S	13
Røsvik A	3	Grewal H	5	Bakke PS	12
van Wageningen H	3	Arnesen T	4	Gilhus N	12
Vossius C	3	Berge R	4	Lundervold A	12
		Berstad A	4	Bruserud Ø	12
		Bindoff L	4	Gjertsen B	11
		Bø L	4	Kalland K	11
		Gjertsen B	4	Vollset S	11
		Hervig T	4	Alves G	10
		Moen B	4	Bjerkvig R	10
		Salvesen H	4	Knappskog P	10
		Steen V	4	Salvesen H	10
		Aarsland D	4		

Øverst på listen over publikasjoner som *sisteforfatter* er **Kenneth Hugdahl**. Han har også andreplassen både på topplisten for *førsteforfatter* og *uansett posisjon*, og er årets vinner foran Bjørn Bjorvatn. Vi gratulerer!

[9] Det tas et lite forbehold om navnelikhet. ÆØÅ i navnet kan også være en potensiell feilkilde, da noen tidsskrift bruker ææå, mens andre transkriberer disse. Det tas også forbehold om bruk av forskergruppenavn som forfatternavn. Alle forhold er forsøkt kontrollert så langt som mulig.

Høyspesialiserte tjenester

Helse Vest har i 2009 fire landsfunksjoner, seks flerregionale funksjoner og tretten nasjonale kompetansesentre, hvorav ett sjeldensenter. I tillegg rapporterer åtte regionale kompetansesentre og to andre sentre gjennom eRapport. I rapporten benyttes høyspesialiserte tjenester som fellesbegrep for nasjonale tjenester, regionale kompetansesentre og de øvrige sentrene med rapporteringsplikt.

På oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet leverte RHF-ene i desember 2009 en rapport over de nasjonale tjenestene. I rapporten ble eksisterende tjenester gjennomgått og behovet for nye tjenester vurdert. RHF-ene anbefaler bl.a. avvikling av 6 nasjonale kompetansesentre, 2 flerregionale funksjoner og 1 landsfunksjon i Helse Vest, og tilsvarende etablering av 4 nye landsfunksjoner, 1 flerregional funksjon og 1 kompetansesenter. Rapporten, som bl.a. har hentet grunnlagsinformasjon fra 62 nedsatte arbeids- og utredningsgrupper, er tilgjengelig på følgende nettsted: http://nasjonale-tjenester.ihelse.net. På trykketidspunktet er RHF-rapporten til behandling i Helsedirektoratet, som skal gi sin vurdering av rapportens anbefalinger til HOD innen 15. mars 2010.

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

Tabell 5: Høyspesialiserte tjenester - fordelt på kategori og tilhørighet

Kategori	Helse Bergen	Helse Stavanger	Totalt
Landsfunksjoner	4	0	**4**[10]
Flerregionale funksjoner	6	0	**6**
Nasjonale kompetansesentre	12	1	**13**
Regionale kompetansesentre	6	2	**8**
Andre[11]	2	0	**2**
Totalt	**30**	**3**	**33**

Referansegrupper

Gjennom rundskriv I-19/2003 pålegges nasjonale tjenester å opprette referansegrupper med representasjon fra alle de regionale helseforetakene, og det enkelte regionale helseforetak har et ansvar for å sørge for at dette gjennomføres for egne nasjonale tjenester. Årets rapporter viser at alle nasjonale kompetansesentre har en referansegruppe, én landsfunksjon mangler referansegruppe og tre flerregionale funksjoner mangler referansegruppe. Ikke alle referansegrupper er sammensatt i henhold til kriteriene i rundskriv I-19/2003. I forbindelse med RHF-enes gjennomgang av nasjonale tjenester er det utarbeidet et forslag til kjernemandat for referansegrupper med ytterligere presisering av sammensetning, ansvar og arbeidsoppgaver[12].

Flere av de regionale kompetansesentrene har også opprettet referansegrupper.

---

[10] Innen hyperbarmedisin har Helse Vest både landsfunksjon og nasjonalt kompetansesenter. Det sendes felles rapport fra disse to funksjonene.
[11] "Andre" er Senter for maritim medisin og Forskningssenter for genterapi.
[12] For mer informasjon om dette, se RHF-rapportens vedlegg 5 som kan hentes fra nettsiden http://nasjonale-tjenester.ihelse.net.

Referansegruppene skal behandle og godkjenne årsrapportene. Ved innlevering av årsrapporten får de automatisk tilsendt en kopi av årsrapporten. Ett av medlemmene i referansegruppen har ansvaret for å koordinere medlemmenes kommentarer. Referansegruppens felles tilbakemelding skal sendes inn senest innen én måned, og vil ved innsending tilgjengeliggjøres i den elektroniske versjonen av årsrapporten. På trykketidspunktet hadde én referansegruppe (for et regionalt kompetansesenter) behandlet og godkjent rapporten. Følg med på behandlingen i referansegruppene på portalen for høyspesialiserte tjenester: http://hoyspesial.ihelse.net.

Forskning

De høyspesialiserte tjenestene rapporterer 269 vitenskapelige artikler, hvorav 261 forskjellige artikler, en økning på 13,5 % fra 2008. Tabellen under viser utvikling i andel av rapporterte vitenskapelige artikler i perioden 2006 til 2009. Det er de nasjonale kompetansesentrenes forskningsaktivitet som er betydelig styrket i perioden.

Tabell 6: Høyspesialiserte tjenester – antall vitenskapelige artikler i perioden 2006-2009

Kategori	2006	2007	2008	2009
Landsfunksjoner	2	3	4	4
Flerregionale funksjoner	4	11	11	9
Nasjonale kompetansesentre	104	116	150	184
Regionale kompetansesentre	50	68	54	55
Andre	0	18	21	17
Totalt	**160**	**216**	**240**	**269**

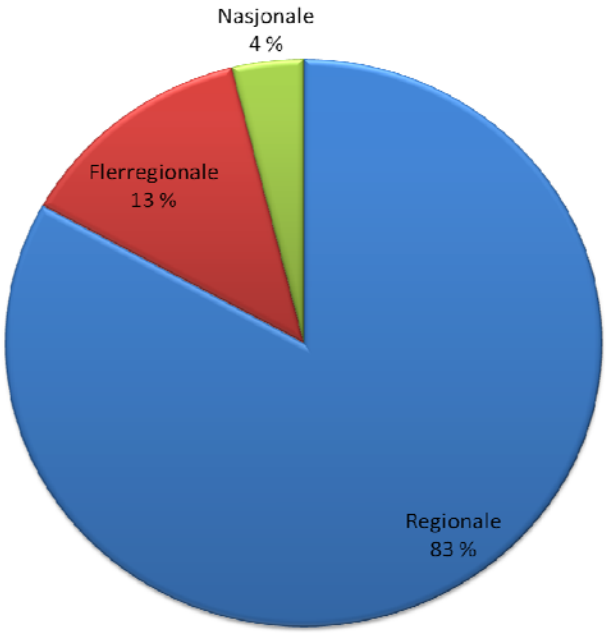
Det er rapportert om 23 unike doktorgrader som er faglig relatert til en høyspesialisert tjeneste, en nedgang fra rekordåret 2008 på 43,5 %. Sammenlignet med 2007 og rett foregående år er det derimot en økning i antall doktorgrader ved de høyspesialiserte tjenestene.

Forskningsprosjekter og – nettverk

Nasjonale tjenester

Nasjonale kompetansesentre, landsfunksjoner og flerregionale funksjoner har et nasjonalt ansvar som omfatter forskning og fagutvikling, herunder etablering av nasjonale og evt. internasjonale forskernettverk (inkludert samarbeid med universiteter og høyskoler), utdanning, formidling av kunnskap og kompetansespredning. Ved årets registrering av forskningsprosjekter ble det spurt om omfanget av deltakelse fra andre helseregioner i analyse og publisering. Totalt er det rapportert 283 forskningsprosjekter tilknyttet nasjonale tjenester. I figuren nedenfor vises andel av forskningsprosjekter der det er slikt samarbeid med andre regioner, og viser blant annet at fire prosent av pågående forskningsprosjekter ved nasjonale tjenester involverer alle fire regioner. Alle nasjonale prosjekter er rapportert inn av *Nasjonalt kompetansesenter for Multippel Sklerose*.

Figur 2: Forskningsprosjekter tilknyttet nasjonale tjenester, andel samarbeid



Nasjonale og regionale tjenester

Det er totalt rapportert 360 forskningsprosjekter tilknyttet nasjonale og regionale tjenester som rapporterer gjennom det elektroniske rapporteringssystemet, eRapport. Fire av de høyspesialiserte tjenestene har ingen pågående forskningsprosjekter, og tre av disse er nasjonale behandlingstjenester (landsfunksjoner/flerregionale funksjoner). Ni nasjonale tjenester har kun regionale forskningsprosjekter, dvs. at det kun er regionale aktører som deltar i analyse og publisering. Det betyr ikke at det ikke foregår forskningssamarbeid ut over egen enhet; Ut fra opplysninger om forankring av prosjektet, vet vi at det foregår forskningssamarbeid mellom institusjonene i regionen.

Tabellen nedenfor gir en oversikt over alle høyspesialiserte tjenester som har rapportert prosjekter der andre helseregioner er involvert i analyse og publisering, og viser at også regionale kompetansesentre har forskningssamarbeid ut over egen region.

Tabell 7: Antall forskningsprosjekter ved enheten og andel med samarbeid med andre helseregioner

Navn på høyspesialisert tjeneste	Antall	Andel med samarbeid (i %)
Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI)	67	19 %
Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer	54	9 %
Nasjonalt kompetansesenter for Multippel Sklerose	47	47 %
Nasjonalt kompetansesenter for helsetjenestens kommunikasjonsberedskap (KoKom)	16	13 %
Regionalt kompetansesenter i lindrende behandling	13	54 %
Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft	10	40 %
Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser	7	14 %
Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling	7	14 %
Nasjonalt kompetansesenter i vestibulære sykdommer	7	14 %
Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi	6	17 %
Nasjonalt kompetansesenter i tropesykdommer og importerte infeksjonssykdommer	6	17 %
Flerregional funksjon: Intersex	2	50 %
Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering	2	50 %

Undervisning, informasjons- og veiledningsvirksomhet

28 av 33 høyspesialiserte tjenester har oppgitt at de bidrar inn til grunn-, videre- og/eller etterutdanning av helsepersonell. Nasjonale tjenester har, som nevnt ovenfor, et nasjonalt ansvar også i forhold til undervisning, og årets rapportering viser at 19 av 23 nasjonale tjenester har hatt undervisning av helsepersonell fra andre helseregioner i 2009.

- 11 av 13 nasjonale kompetansesentre
- 3 av 4 landsfunksjoner
- 5 av 6 flerregionale funksjoner

De høyspesialiserte 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. 29 av 33 høyspesialiserte tjenester har rapportert informasjons- og veiledningsvirksomhet i 2009. I tabellen nedenfor gis en oversikt over type målgruppe ut fra hvilke som er hyppigst nevnt.

Tabell 8: Målgrupper for aktiviteter innen veiledning, formidling og informasjon, 2007 - 2009

Målgruppe	Andel av aktivitet		
	2007	2008	2009
Helsepersonell	38 %	39 %	33 %
Spesialisthelsetjenesten	31 %	26 %	29 %
Media	3 %	13 %	13 %
Pasienter og pårørende	18 %	12 %	12 %
Kommunehelsetjenesten	7 %	10 %	11 %
Politikere	1 %	1 %	2 %

Kurs, konferanser og seminarer utgjør 75 % av aktivitetene innen formidling, veiledning og informasjonsspredning.

Kvalitetsverktøy

De høyspesialiserte tjenestene har rapportert inn 77 ulike kvalitetsverktøy fordelt på kvalitetsregistre (12), biobanker (9) og faglige retningslinjer (56, hvor av 2 regionale). Dette er en økning på 8 % fra 2007, og økningen er knyttet til faglige retningslinjer.

26 av 33 høyspesialiserte tjenester har rapportert inn kvalitetsverktøy. 6 har rapportert biobank, 19 har rapportert faglige retningslinjer, og 10 har rapportert medisinske kvalitetsregistre. I rapportens del 4 finnes en oversikt over hvilke medisinske kvalitetsregistre og biobanker som er rapportert.

Årets topplister for nasjonale og regionale funksjoner

		Antall
5 på topp - vitenskapelige artikler		
1.	Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI)	52
2.	Kompetansesenter for klinisk forskning	36
3.	Nasjonalt kompetansesenter for Multippel Sklerose	36
4.	Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer	25
5.	Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser	22
5 på topp - andre forskningspublikasjoner		
1.	Nasjonalt kompetansesenter for Multippel Sklerose	54
2.	Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer	32
3.	Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI)	30
4.	Kompetansesenter i lindrende behandling	25
5.	Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi	21
5 på topp – pågående forskningsprosjekter		
1.	Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI)	67
2.	Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer	54
3.	Nasjonalt kompetansesenter for Multippel Sklerose	47
4.	Regionalt kompetansesenter for tverrfaglig spesialisert behandling av rusmiddelavhengige	22
5.	Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS)	20

Toppnoteringen for vitenskapelige artikler er langt høyere enn de to foregående årene (2008: 34, 2007: 40).

Tre nasjonale kompetansesentre er inne på alle tre listene: *Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI), Nasjonalt kompetansesenter for Multippel Sklerose* og *Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer*. Årets vinner er, som i 2008, ***Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI)*** med to førsteplasser og en tredjeplass. Vi gratulerer!

Helse Vests forskningsmidler 2009

Helse Vests forskningsmidler fordeles av Det regionale samarbeidsorganet mellom helseforetakene og universitetene i regionen. Det er innsendt rapporter fra 240 prosjekter. Noen få prosjekter har ikke sendt inn rapport innen fristen, se liste på siste side i rapporten. Antall prosjekter med rapporteringsplikt har økt med vel 10 % i forhold til 2008-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 (REK-godkjenning), humant biologisk materiale og dyreforsøk, samt om prosjektets finansieringskilder i 2008.

Prosjektlederne har selv klassifisert eget prosjekt i forhold til fagområde, forskningskategori og tilknytning til strategiske satsingsområder i Norsk helseplan. I tillegg er det gitt opplysninger om et eventuelt samarbeid med primærhelsetjenesten, og om prosjektet er relatert til en høyspesialisert tjeneste (se side 16 i rapporten for mer om høyspesialiserte tjenester). For 2009-rapporteringen er det benyttet et nytt klassifiseringssystem for fagfelt og forskningskategori, Health Research Classification System (HRCS).

Alle regionale helseforetak benytter det elektroniske rapporteringssystemet eRapport, og fire av klassifiseringskategoriene er felles for alle regioner. Sammenligninger mellom regionene vil bli presenteret i en egen rapport senere i 2010.

Som tidligere år har prosjektlederne gitt et sammendrag av prosjektet og oppnådde forskningsresultater i et populærvitenskapelig sammendrag, se rapportens del 3 for nærmere informasjon om hvert enkelt prosjekt. Rapportene finnes også i det søkbare registeret http://forskningsprosjekter.ihelse.net.

Prosjekttyper og vitenskapelig produksjon

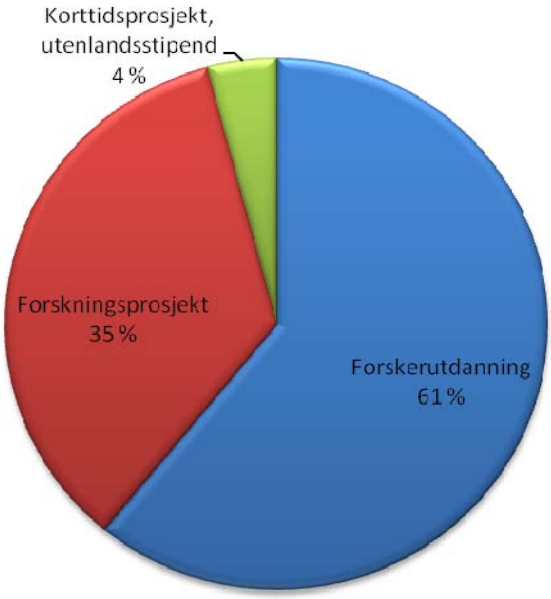
Forskningsmidlene tildeles 7 ulike prosjekttyper. I del 3 av rapporten, der hvert enkelt prosjekt presenteres, er prosjekttype benyttet som inndeling. I tabellen nedenfor er prosjekttypene delt inn i tre hovedkategorier, der forskningsutdanning inkluderer doktorgradsstipend, postdoktorstipend, korttidsstipend for fullføring av doktorgrad og utenlandsstipend.

Tabell 9: Forskningsprosjektene etter prosjekttype

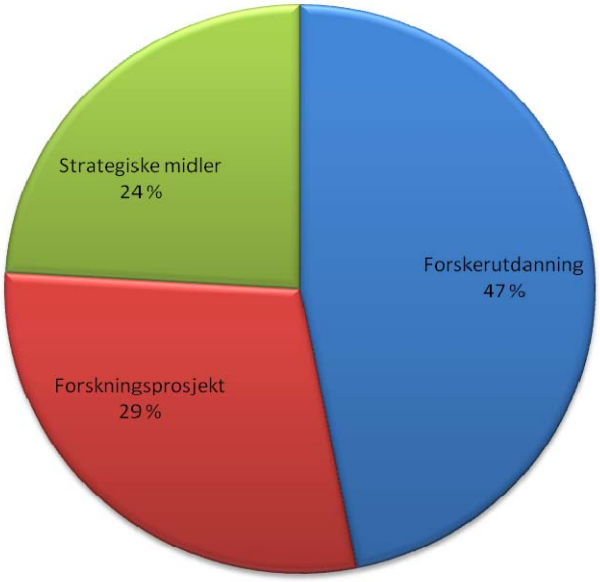
Prosjekttype	Antall prosjekter 2009
Forskerutdanning	110
Forskningsprosjekter	93
Strategiske midler	37
Totalt	**240**

Det regionale samarbeidsorganet har vedtatt en fordeling av 75 % til den søkbare, konkurranseutsatte midler og 25 % til strategiske midler. Innen de søkbare midlene skal ca. 60 % gå til forskerutdanning, ca. 35 % til større, flerårige forskningsprosjekter, og ca. 5 % til korttidsprosjekter. Figurene nedenfor er en kontroll på at denne fordelingen følges.

Figur 3: Konkurranseutsatte midler, fordeling etter prosjektkategori



Figur 4: Fordeling mellom konkurranseutsatte og strategiske midler



Det er rapportert 723 vitenskapelige artikler fra prosjektene, hvorav 456 er forskjellige. I tillegg er det rapportert 51 doktorgrader, hvorav 36 forskjellige. I tabellen nedenfor ser vi utviklingen av antall innrapporterte, unike vitenskapelige artikler og doktorgrader i perioden 2003 – 2009.

Tabell 10: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2009, prosjekter

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Vitenskapelige artikler	102	215	314	321	335	409	456
Doktorgrader	10	28	24	22	29	44	36

Antallet vitenskapelige artikler fortsetter å vokse, mens antallet doktorgrader er redusert i forhold til rekordåret 2008.

Klassifisering av prosjektene – Health Research Classification System

Som nevnt innledningsvis er det benyttet et nytt klassifiseringssystem ved årets rapportering. Det eksisterer i dag ikke noe felles nasjonalt system for forskningsklassifisering, som grunnlag for utvikling av forskningspolitikken og prioritering av norsk helseforskning. Samtidig viser utviklingen at de ulike aktørene, herunder departementene, har behov for økt informasjon om hvor mye ressurser som benyttes innenfor ulike medisinske fagområder og hvilken type forskning som finansieres (uavhengig av institusjon).

Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) har gitt uttrykk for at det best tilgjengelige klassifiseringssystemet i dag er Health Research Classification System (HRCS), og at dette klassifiseringssystemet bør benyttes ved registrering av forskningsaktivitet i form av vitenskapelige publikasjoner og doktorgrader i et nytt felles nasjonalt forskningsdokumentasjonssystem (NVI), (jf også fotnote 6 på side 14). HRCS er enkelt og oversiktelig, og gratis tilgjengelig med støttefunksjoner på web: http://www.hrcsonline.net/. Systemet har vært benyttet i England, Skottland, Wales og Nord-Irland for klassifisering av forskningsprosjekter og tildeling av forskningsmidler fra ulike forskningsfinansiører (offentlig, forskningsråd, frivillige, private). Tre ulike klassifiseringer har vært gjort av henholdsvis tilskudd fra offentlige, private ideelle og private institusjoner. Analysen har bl.a. vist at det mangler forskning på forebygging og på enkelte sykdomsgrupper i forhold til sykdomsbyrden. Analysen ligger til grunn for utvikling av helseforskningspolitikken og prioritering av forskning i Storbritannia.

Flere aktører planlegger å ta systemet i bruk, og Sveriges forskningsråd har allerede gjennomført en pilot og har konkludert ned at HRCS er et velegnet verktøy. HOD har fått signaler om at det vil bli iverksatt prosesser med sikte på å forankre systemet både i EU, OECD, EMCR og Eurostat. Singapore har allerede tatt det i bruk. Systemet vil være et supplement til dagens internasjonale rapportering basert på Frascati manualen. Dataene kan imidlertid sammenstilles og aggregeres slik at de tilfredsstiller rapporteringskravene i henhold til Frascati manualen, og her vil det engelske forskningsrådet MRC kunne bistå ved behov.

HOD konkluderer med[13] at departementets sektoransvar for medisinsk og helsefaglig forskning tilsier behov for nasjonal og sammenlignbar forskningsdokumentasjon over både ressursbruk og forskningsaktivitet innenfor medisinsk og helsefaglig forskning på tvers av sektorene (UH-sektoren, instituttsektoren, helsesektoren (primær- og spesialist) samt privat og frivillig sektor). En slik helhetlig informasjon som viser forskningsaktivitet totalt i landet innenfor medisin og helse fordelt på fagfelt og forskningskategorier, samt informasjon om ressursbruk og finansieringskilder, vil bidra til å styrke departementets mulighet til å ivareta sektoransvaret.

To nivåer - fagfelt og forskningskategori

Ønsket om å innføre et felles klassifikasjonssystem for medisinsk og helsefaglig forskning er også nedfelt i HODs oppdragsdokumenter for 2010 til de regionale helseforetakene. De sterke signalene fra HOD om behov for et nasjonalt klassifiseringssystem er bakgrunnen for at de fire RHF-ene før årets rapportering ble enige om å benytte HRCS som klassifiseringssystem for de regionalt finansierte forskningsprosjektene.

For Helse Vests vedkommende betyr bytte av klassifiseringssystem at vi mister sammenligningen med tidligere år, men samtidig vil HRCS gi oss mulighet for sammenligning med andre institusjoner både

[13] Notat fra HOD v/Maiken Engelstad, datert 22. desember 2009, skrevet i forbindelse med arbeidet med Nasjonal vitenskapsindeks (NVI).

nasjonalt og internasjonalt. Dersom systemet innføres for all medisinsk- og helsefaglig forskning i Norge vil det gi ytterligere gevinst.

HRCS består av to nivåer: 1) *Health Categories* (fagfelt) og 2) *Research Activity Codes* (forskningskategori). Den engelske versjonen er benyttet, og forskerne har hatt tilgang til HRCS sin nettside der både fagfelt og forskningskategoriene er beskrevet og definert. Inndelingen i fagfelt er ikke ulik den innledningen som tidligere er benyttet ved forskningsrapporteringen i Helse Vest.

Forskningskategoriene er definert på denne måten:

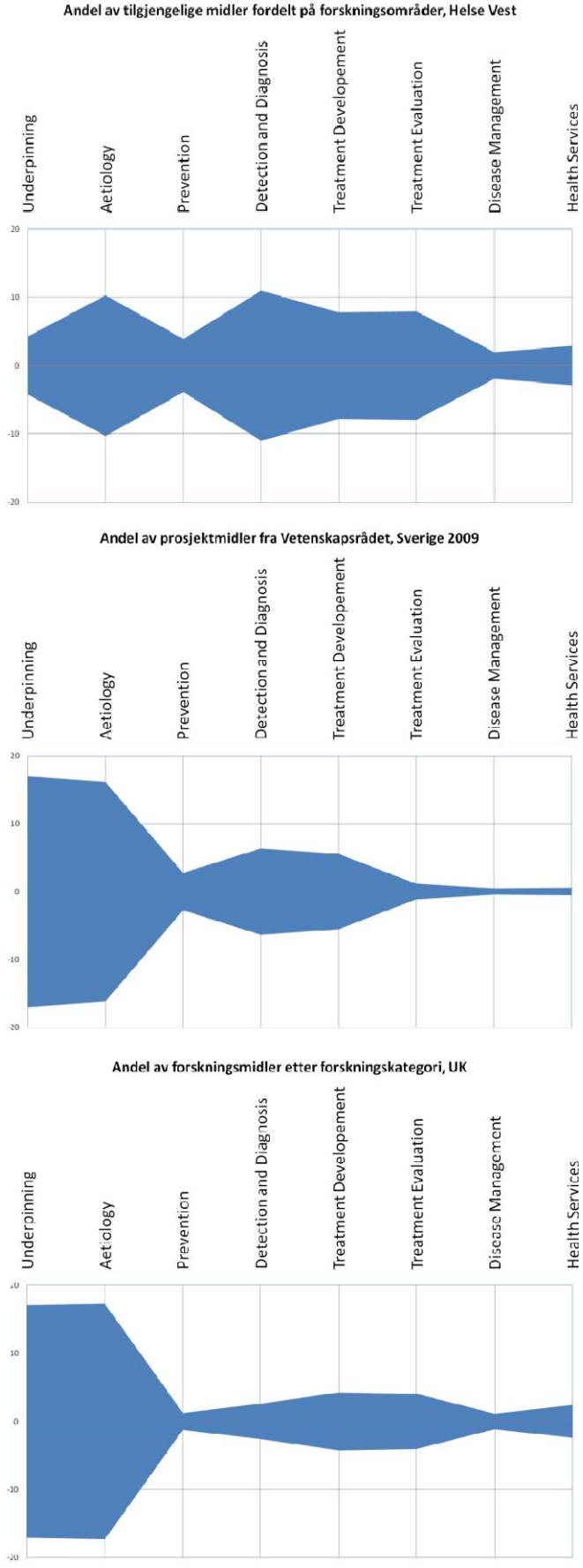
1. **Underpinning research**: Research that underpins investigation into cause, development, detection, treatment and management of diseases, conditions and ill health.
2. **Aetiology**: Identification of determinants that are involved in the cause, risk or development of disease, conditions and ill 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.

For hver av de 8 kategoriene finnes fra 4 til 9 underkategorier som detaljert gjør rede for hva som skal inngå i den enkelte kategori. Eksempelvis har kategori 7 *Management of Diseases and Conditions* fire underkategorier med overskriftene *7.1 Individual care needs, 7.2 End of life care, 7.3 Management and Decision making,* og *7.4 Resources and infrastructure*. Hver undergruppe er ytterligere beskrevet i flere punkter. Til sammen omfatter de 8 forskningskategoriene 48 forskjellige områder. For mer informasjon om klassifiseringssystemet, se www.hrsconline.net.

I løpet av årets rapporteringsperiode har sekretariatet ikke mottatt noen spørsmål fra forskerne om hvordan fagfelt og forskningskategori i HRCS skal tolkes. Det kan bety at informasjonen som er tilgjengelig om klassifiseringssystemet, er tilstrekkelig for å klassifisere eget prosjekt.

Nedenfor gjengis figurer som viser forskningsprofilen i Helse Vest sammenlignet med Storbritannia og den svenske pilotundersøkelsen. Forskerne i Helse Vest har som nevnt over, selv klassifisert sitt prosjekt. I Storbritannia og i pilotundersøkelsen som er gjennomført av Sveriges forskningsråd, har det vært en gruppe som har gjennomgått og klassifisert alle prosjektene. Helse Vests forskningsprofil skiller seg fra den britiske og svenske ved at Helse Vest har en jevnere fordeling på de 8 forskningskategoriene. Forskningsprofilen i den svenske undersøkelsen og for Storbritannia viser en opphopning av tildelinger til prosjekter innen kategoriene *underpinning* og *aetiology*.

Figur 5: HRCS - sammenligning Helse Vest, Sverige og Storbritannia



Den svenske pilotundersøkelsen ble gjennomført i 2009 av Svensk Vetenskapsråd, som har undersøkt hvordan prosjektmidler fra Ämnesrådet för medicin ved Vetenskapsrådet (ÄR-M) fordeler seg på fagfelt og forskningskategorier i HRCS. Pilotundersøkelsen omfatter en gjennomgang av tildelinger i 2007 og 2009, der sistnevnte omfatter 331 tildelinger. Tallene fra tildelinger i 2009 er gjengitt i figur nr 2 til venstre.

Figuren som viser andel forskningsmidler etter forskningskategori i Storbritannia, er hentet fra rapporten *UK Health Research Analysis* fra 2006, og omfatter tildelinger til forskningsprosjekter fra følgende offentlige og private aktører:

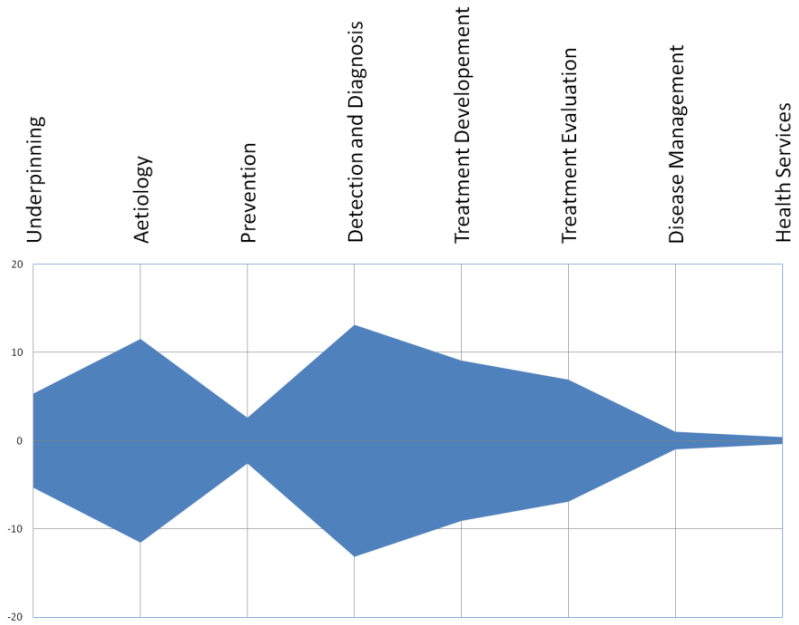
- Department of Health (England)
- Research and Development Office for the Northern Ireland Health and Personal Social Services (Northern Ireland)
- Chief Scientist Office, Scottish Executive Health Department (Scotland)
- Wales Office of Research and Development for Health and Social Care, Welsh Assembly Government (Wales)
- Medical Research Council (MRC)
- Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC)
- Engineering and Physical Sciences Research Council (EPSRC)
- Economic and Social Research Council (ESRC)
- British Heart Foundation (BHF)
- Cancer Research UK (CRUK)
- Wellcome Trust (Wellcome)

Databasen inneholder 9638 tildelinger, til sammen £ 950 mill.

Rapporten kan lastes ned fra nettsiden www.hrcsonline.net

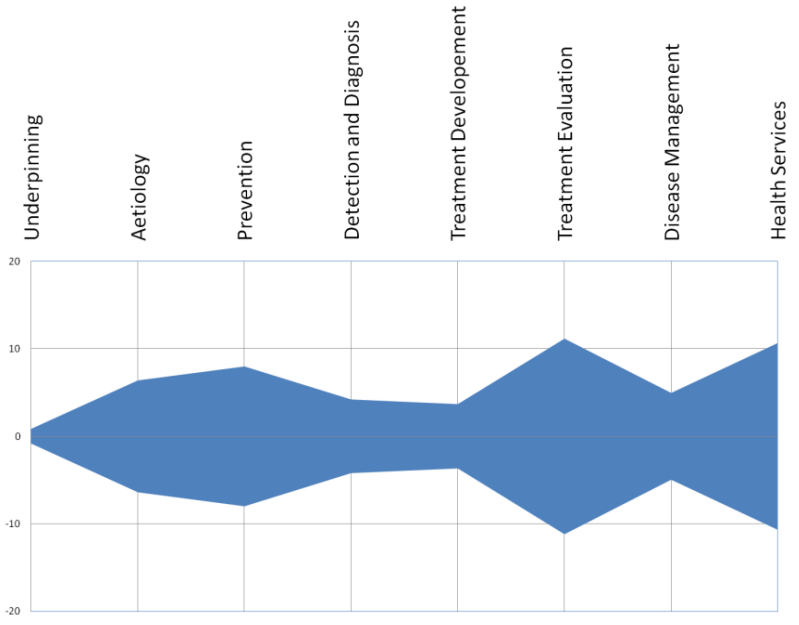
Nedenfor gjengis forskningsprofilen for henholdsvis de konkurranseutsatte og de strategiske midlene i Helse Vest. De konkurranseutsatte midlene utlyses gjennom Helse Vests årlige søknadsprosess med frist 15. september, og tildeles i all hovedsak ut fra kriteriene vitenskapelige kvalitet og relevans. De strategiske midlene tildeles etter diskusjoner og prosesser i Det regionale samarbeidsorganet, der regionale behov og utfordringer for forskning spiller en større rolle for tildeling av midler. Figurene nedenfor viser at de strategiske midler skiller seg radikalt fra konkurranseutsatte midler hva gjelder forskningskategori.

Figur 6: Andel av konkurranseutsatte midler etter forskningskategori



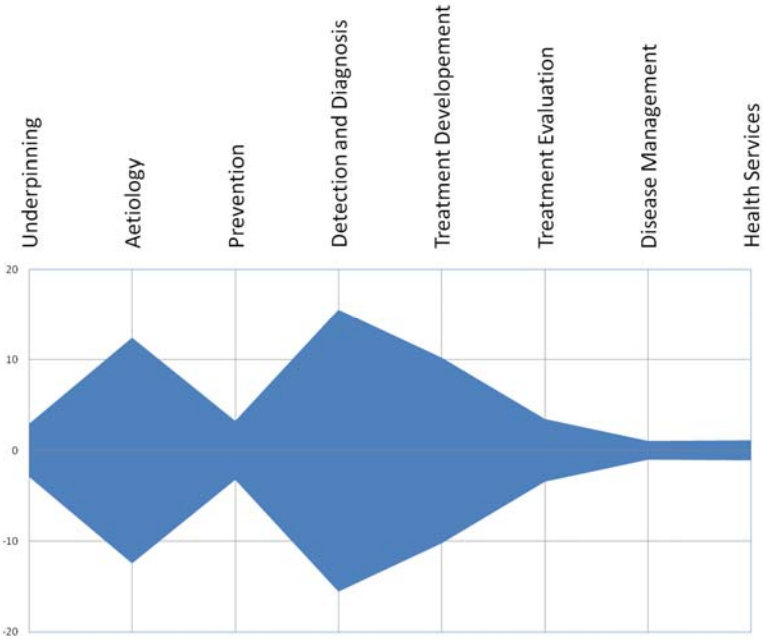
De strategiske midlene rettes i stor grad mot evaluering av behandlingsresultat, læring og mestring samt helsetjenesteforskning. De konkurranseutsatte midlene er i større grad rettet mot klinisk forskning, med høyest andel på forskning innen diagnostisering og behandling.

Figur 7: Andel av strategiske midler etter forskningskategori



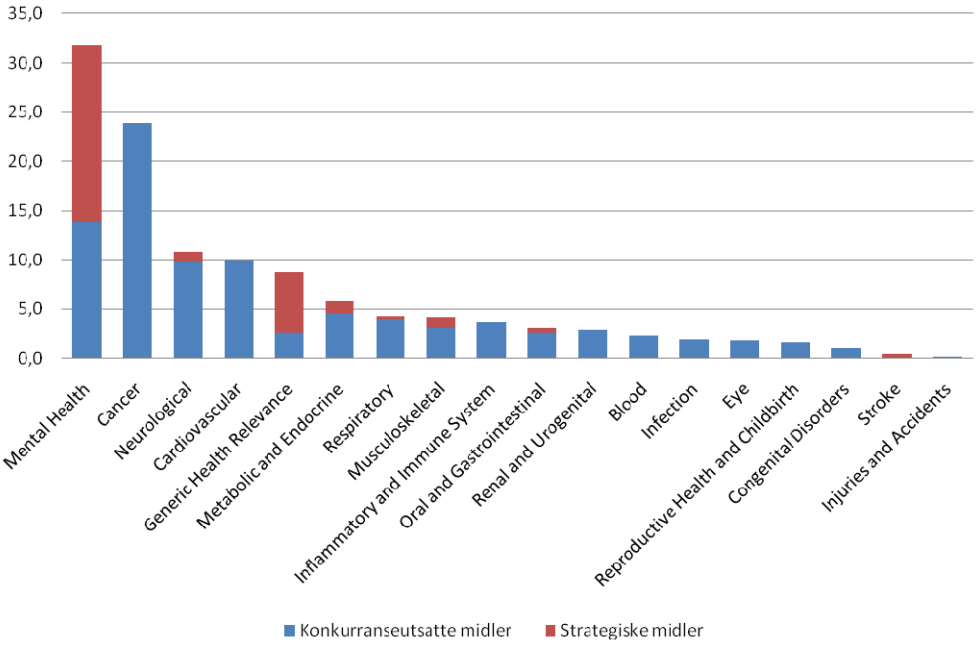
Til nå har vi sett på fordelingen av forskningsmidler etter forskningskategori. Diagrammet under viser forskningsproduksjon, målt i vitenskapelige artikler. Diagrammet viser tydeligere den betydelige kliniske forskningen. Vitenskapelige publikasjoner viser hvor vi er gode i dag, mens fordelingen etter forskningsmidler kan si noe om hvor vi vil bli gode i fremtiden, jf. at det tar tid fra ressurser settes inn på et område til resultater i form av publikasjoner kan måles.

Figur 8: Andelen av vitenskapelige artikler etter forskningskategori



Figuren nedenfor viser andelen forskningsmidler fordelt på fagfelt. Her er det også skilt mellom konkurranseutsatte og strategiske midler.

Figur 9: Forskningsmidler etter fagfelt (i millioner kroner)



Styret i Helse Vest har bevilget over 15 millioner til områdene rus og psykiatri, noe som gjenspeiles i figuren. Fordelingen på fagfelt skiller seg for øvrig ikke ut fra tidligere år; Psykisk helse, onkologi, nevrologi og kardiologi har vært på de første plassene de siste årene. *Generic Health Relevance* er på

femteplass på listen. Dette fagfeltet inkluderer samfunnsmedisinsk forskning, helsetjenesteforskning og epidemiologisk forskning som ikke fokuserer på en bestemt sykdomstilstand.

Hvor brukes Helse Vests forskningsmidler og hvor kommer resultatene? I tabellen nedenfor ser vi andelen forskningsmidler og andelen rapportert publikasjoner innen hvert fagfelt.

Tabell 11: Forskningsmidler og publikasjoner etter fagfelt - andel av total

	Midler (i %)	Publikasjoner (i %)
Mental Health	26,8	12,2
Cancer	20,2	26,4
Neurological	9,1	14,3
Cardiovascular	8,4	10,2
Generic Health Relevance	7,4	7,5
Metabolic and Endocrine	4,9	6,1
Respiratory	3,6	6,8
Musculoskeletal	3,5	0,6
Inflammatory and Immune System	3,1	4,0
Oral and Gastrointestinal	2,6	2,5
Renal and Urogenital	2,5	1,1
Blood	2,0	3,5
Infection	1,6	1,9
Eye	1,5	0,7
Reproductive Health and Childbirth	1,4	0,6
Congenital Disorders	0,9	0,4
Stroke	0,4	1,4
Injuries and Accidents	0,1	0,0
Sum	**100**	**100**

Her ser vi blant annet at andelen midler til psykisk helse er langt større enn andelen publikasjoner, mens de 3 neste på listen har et motsatt forhold mellom midler og publikasjoner. Dette viser nok også forskjellen mellom etablerte forskningsområder og relativt nye forskningsområder. Ettersom satsingen innen psykisk helse har pågått over flere år, er forventningen at også dette fagfeltet etter hvert vil få et jevnere forhold mellom ressurser og resultater.

I de to følgende tabellene ser vi på fordelingene av prosjektene på både fagfelt og prosjektkategori i forhold til henholdsvis andel forskningsmidler og andel publikasjoner. Alt over 3 prosent er markert. Her ser vi blant annet variasjoner innen fagfeltet *Mental Health*, der prosjekter i forskningskategorien *Aetiology* (sykdomsårsaker) har en større andel publikasjoner (6,4 %) enn andel midler (5,7 %), mens prosjekter innen *Treatment Evaluation* har en stor andel av midlene (8,1 %), men en mindre andel av publikasjonene (1,7 %).

Tabell 12: Forskningsmidler pr fagfelt og forskningskategori – andel av forskningsmidler

	Underpinning	Aetiology	Prevention	Detection and Diagnosis	Treatment Developement	Treatment Evaluation	Disease Management	Health Services	**Totalt**
Blood	0,9	0,0	0,0	0,3	0,2	0,6	0,0	0,0	**2,0**
Cancer	1,1	1,3	1,6	**3,2**	**10,2**	2,6	0,1	0,0	**20,2**
Cardiovascular	1,5	1,7	0,5	1,4	2,0	1,2	0,1	0,0	**8,4**
Congenital Disorders	0,0	0,0	0,6	0,2	0,0	0,0	0,0	0,1	**0,9**
Eye	0,2	1,1	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	**1,5**
Generic Health Relevance	1,0	0,0	**3,0**	1,2	0,0	0,0	0,0	2,1	**7,4**
Infection	0,2	0,0	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0	**1,6**
Inflammatory and Immune System	0,4	0,7	0,6	0,9	0,0	0,3	0,2	0,0	**3,1**
Injuries and Accidents	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	**0,1**
Mental Health	1,6	**5,7**	1,0	**4,2**	0,9	**8,1**	**3,0**	2,3	**26,8**
Metabolic and Endocrine	0,0	2,7	0,0	0,6	1,4	0,1	0,0	0,0	**4,9**
Musculoskeletal	0,0	0,3	0,3	0,9	0,0	1,1	0,0	0,8	**3,5**
Neurological	0,4	**4,0**	0,0	**3,2**	0,0	1,1	0,6	0,0	**9,1**
Oral and Gastrointestinal	0,0	1,2	0,0	1,3	0,1	0,0	0,0	0,0	**2,6**
Renal and Urogenital	0,8	1,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,4	**2,5**
Reproductive Health and Childbirth	0,3	0,7	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	**1,4**
Respiratory	0,0	0,2	0,0	2,7	0,0	0,7	0,0	0,0	**3,6**
Stroke	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	**0,4**
Totalt	**8,5**	**20,6**	**7,8**	**22,0**	**15,6**	**15,9**	**3,9**	**5,8**	**100,0**

Tabell 13: Vitenskapelige publikasjoner pr fagfelt og forskningskategori – andel av totalt antall

	Underpinning	Aetiology	Prevention	Detection and Diagnosis	Treatment Developement	Treatment Evaluation	Disease Management	Health Services	**Totalt**
Blood	0,3	0,0	0,0	0,8	1,7	0,7	0,0	0,0	**3,5**
Cancer	1,5	0,3	0,1	**5,1**	**16,0**	**3,0**	0,3	0,0	**26,4**
Cardiovascular	0,8	**5,1**	0,3	2,5	1,0	0,4	0,1	0,0	**10,2**
Congenital Disorders	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	**0,4**
Eye	0,1	0,1	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	**0,7**
Generic Health Relevance	1,0	0,0	**4,7**	0,3	0,0	0,0	0,0	1,5	**7,5**
Infection	0,1	0,0	0,0	1,8	0,0	0,0	0,0	0,0	**1,9**
Inflammatory and Immune System	0,3	1,4	1,1	0,0	0,0	0,3	1,0	0,0	**4,0**
Injuries and Accidents	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	**0,0**
Mental Health	1,0	**6,4**	0,3	2,1	0,0	1,7	0,1	0,7	**12,2**
Metabolic and Endocrine	0,0	**5,3**	0,0	0,6	0,3	0,0	0,0	0,0	**6,1**
Musculoskeletal	0,0	0,3	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	**0,6**
Neurological	0,0	**3,9**	0,0	**9,4**	0,0	0,4	0,6	0,0	**14,3**
Oral and Gastrointestinal	0,0	1,2	0,0	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	**2,5**
Renal and Urogenital	0,4	0,3	0,0	0,3	0,1	0,0	0,0	0,0	**1,1**
Reproductive Health and Childbirth	0,3	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	**0,6**
Respiratory	0,0	0,6	0,0	**6,0**	0,0	0,3	0,0	0,0	**6,8**
Stroke	0,0	0,0	0,0	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0	**1,4**
Totalt	**5,8**	**24,9**	**6,5**	**31,1**	**20,5**	**6,9**	**2,1**	**2,2**	**100,0**

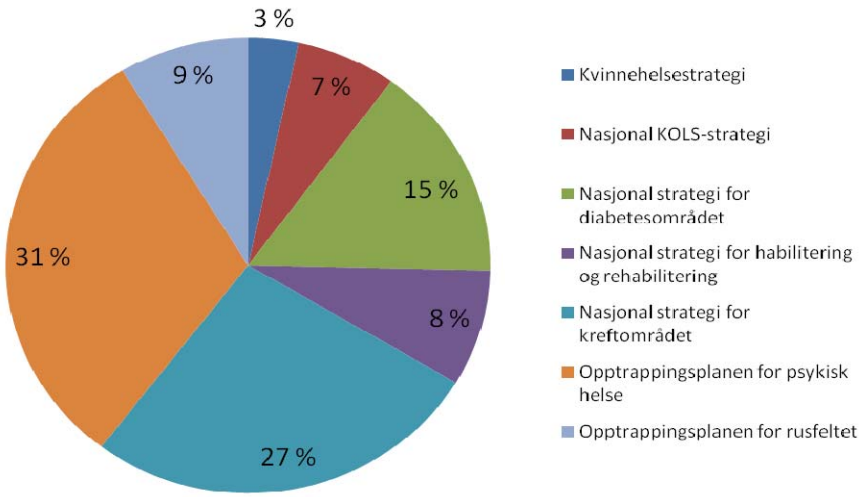
Klassifisering ut fra strategiområder i Nasjonal helseplan

90 prosjekter av 240 (37,5 %) har rapportert tilknytning til et av strategiområdene i Nasjonal helseplan. Til sammenligning rapporterte 33,2 % slik tilknytning i 2008, og 38,3 % i 2007.

Det benyttes 49,9 millioner på strategiområdene, dvs. 42,2 % av regionale forskningsmidler. Dette er en økning fra 2008 da 37 % av midlene (kr. 39,6 mill) gikk til tilknyttet Nasjonal helseplan. I 2007 var de tilsvarende tallene 34 % (kr. 35,9 mill).

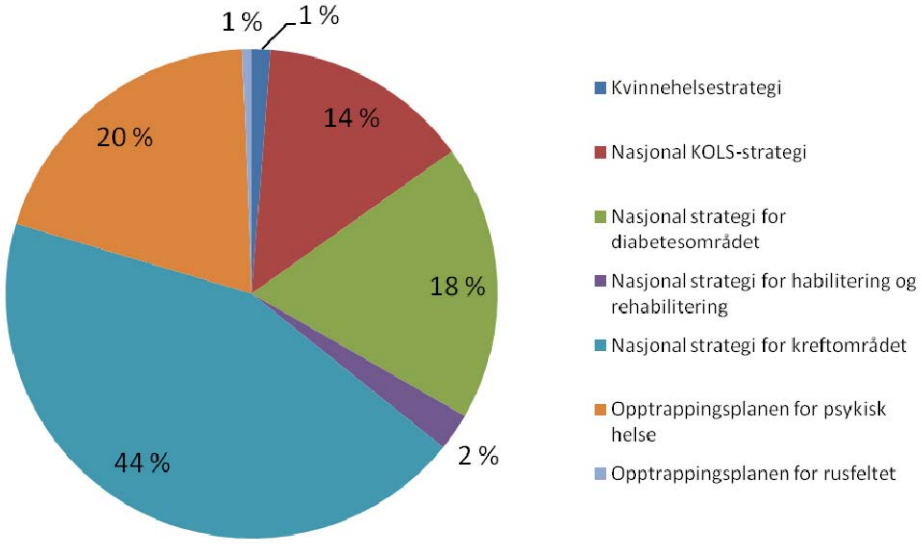
De 49,9 mill fordeler seg slik på strategiområdene i Nasjonal helseplan:

Figur 10: Prosjektmidler fordelt til strategiområder – fordelt på område



44,8 % av vitenskapelige artikler er rapportert inn fra et prosjekt tilknyttet Nasjonal helseplan. Disse fordeler seg slik på strategiområdene i Nasjonal helseplan:

Figur 11: Publikasjoner fra prosjekter tilknyttet Nasjonal helseplan - fordelt på område



Helse Vest har forskerutdanningsprosjekter innen alle nasjonale strategiområder. 44,3 % av strategiske midler benyttes innen et nasjonalt strategisk satsingsområde. Helse Vest benytter ingen strategiske midler innen Nasjonal strategi for kreft eller Nasjonal strategi for kvinnehelse.

Samhandling med primærhelsetjenesten

72 prosjekter (30 %) har rapportert om samhandling med primærhelsetjenesten. Ser vi nærmere på hvilken type samhandling disse prosjektene rapporterer om, finner vi at i kun 7 prosjekter bidrar primærhelsetjenesten til analyse og publisering av forskningsresultatene. De øvrige prosjektene benytter data fra primærhelsetjenesten eller det er oppgitt at prosjektet er relevant for helsetjenestene som primærhelsetjenesten yter.

Blant de 7 prosjektene der primærhelsetjenester bidrar i form av analyse og publisering finnes 1 forskningsprosjekt, 1 strategisk prosjekt og 5 prosjekter som kommer i kategorien forskerutdanning (hvorav 1 er postdoktorstipend). Alle de syv prosjektene oppgir at de er fullfinansiert av Helse Vest. Fem av syv prosjekter er klassifisert i forskningskategoriene *Health Services* og *Treatment development.*

Tilknytning til høyspesialiserte tjenester

77 prosjekter av totalt 240 (32,1 %) rapporterer at de er tilknyttet til en høyspesialisert tjeneste, en økning på vel 10 % fra 2008. 28 av disse 77 er konkurranseutsatte prosjekter, mens 17 prosjekter er i kategorien strategiske midler. Flest tilknyttede prosjekter har *Regionalt kompetansesenter for behandling av rusmiddelavhengige* med ni prosjekter. Samtlige av disse er i kategorien for strategiske midler. De 77 prosjektene mottok en samlet finansiering på 37,3 millioner i 2009. Av de 37,3 millionene er 9,3 millioner strategiske midler.

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 tilnyttet 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. Pr. desember 2009 er 19 registre godkjent av Helse- og omsorgsdepartementet, hvorav 8 fra Helse Vest.

Ved årets rapportering ble forskerne spurt om de benytter data fra noen av disse 19 godkjente, nasjonale kvalitetsregistrene[14]. Til sammen 8 prosjekter benytter 7 ulike registre. Fire av prosjektene oppgir at registeret er en vesentlig datakilde, mens fire oppgir at registeret kun gir supplerende opplysninger. Tre av prosjektene benytter data fra Leddproteseregisteret.

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

Finansiering av forskningsprosjektene

De 240 prosjektene som har rapportert hadde i 2009 til sammen kr 118,35 mill. i disponible midler[15] fra Helse Vest. I tillegg har prosjektene rapportert inn kr 55,5 mill. i finansiering fra andre finansieringskilder, fordelt på 61 prosjekter. Også i år er det forskingsprosjektene som har størst andel ekstern finansiering:

[14] Se i rapportens del 4 for en oversikt over registrene, deres tilhørighet, samt hvilke syv registre som er benyttet i ett eller flere av de 8 prosjektene.
[15] Dette inkluderer både tildelt beløp 2009 og overførte midler fra 2008.

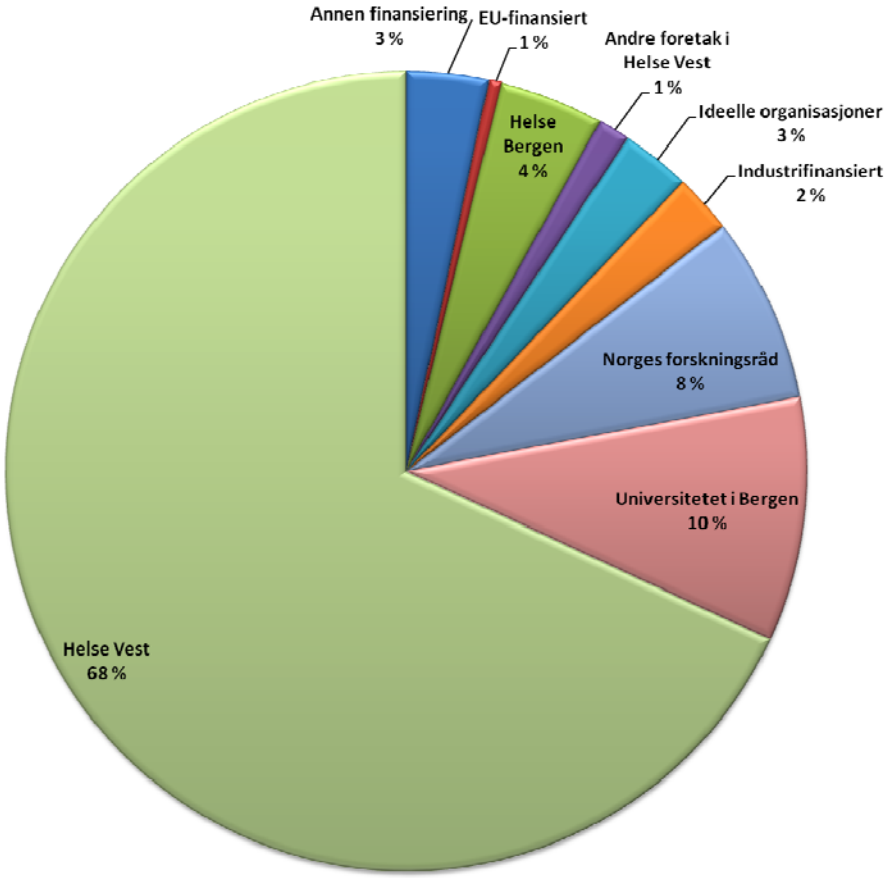
Tabell 14: Ekstern finansiering (N=55,5 mill) – fordelt på prosjekttype

Prosjekttype	Andel av eksterne midler
Forskningsprosjekt	59,5 %
Strategiske midler	27,7 %
Forskerutdanning	12,8 %

Det er ikke spurt spesifikt om dekking av infrastrukturkostnader.

Figuren nedenfor er laget med utgangspunkt i den oppgitte, prosentvise fordelingen mellom finansieringskilder og regnskapstall fra Helse Vest, og viser andre finansieringskilder og deres prosentvise bidrag til de forskningsresultatene som presenteres i rapportens del 3.

Figur 12: Finansieringskilder for alle forskningsprosjekter (N=240)



I tabellen under skilles det mellom fullfinansiert, hovedsakelig finansiert og delfinansiert (under 50 % av totalbudsjettet) av Helse Vest:

Tabell 15: Antall prosjekter i forhold til finansieringskategori

	Antall (N=240)
Fullfinansiert av Helse Vest.	180
I hovedsak finansiert av Helse Vest.	33
Delfinansiert av Helse Vest.	27

Administrasjon av prosjektene

Oversikten nedenfor viser hvem som administrerer prosjektene som har fått midler fra Helse Vest i 2009.

Tabell 16: Administrasjon av prosjektene - midler i millioner av kroner fordelt på prosjektkategori og regnskapsførende institusjon

	Forsker-utdanning	Forsknings-prosjekt	Strategiske midler	Totalt	I prosent	Endring i % fra 2008
Haraldsplass Diakonale Sykehus	0,42	0,33	0,70	**1,44**	1,2	**0,8**
Helse Bergen HF	21,47	3,51	2,00	**26,98**	22,8	**1,3**
Helse Fonna HF	2,25	0,13	0,70	**3,08**	2,6	**1,3**
Helse Førde HF	-	-	0,77	**0,77**	0,7	**0,5**
Helse Stavanger HF	-	0,04	1,00	**1,04**	0,9	**0,7**
Høgskolen i Bergen	0,75	-	-	**0,75**	0,6	**0,1**
Innovest AS	14,65	21,94	13,72	**50,31**	42,5	**1,6**
Stavanger Helseforskning AS	4,97	1,77	6,09	**12,83**	10,8	**2,8**
Uni Research AS	-	1,12	-	**1,12**	0,9	**-3,7**
Universitetet i Bergen	10,99	5,50	3,54	**20,04**	16,9	**-4,9**
Universitetet i Stavanger	-	-	-	**-**	-	**-0,5**
Totalt	55,50	34,35	28,51	**118,35**	100,0	**-**

I følge retningslinjer gjeldende for nye prosjekter fra 2008 kan universitetene og Uni Research AS ikke lenger regnskapsføre Helse Vests forskningsmidler. Tabellen viser at alle tre institusjonene har en nedgang i andelen midler, og dette vil ytterligere reduseres etter hvert som gamle prosjekter fases ut.

Lover og forskrifter

Forskningsetikk og personvern

Den 1. juli 2009 trådde helseforskningsloven i kraft. Lovens 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. Slik forskning omfatter også pilotstudier og utprøvende behandling. Loven gir helseforetakene økt ansvar for forskningsaktiviteten. Medisinsk og helsefaglig forskning av god kvalitet og med høy etisk standard skal bl.a. sikres gjennom økt forskningskompetanse og gode retningsliner. Regional etikkomité (REK) er hovedpostkasse for søknad om godkjenning av forskningsprosjekter.

183 prosjekter (av 240) 76,3 % oppgir at prosjektet innebærer forskning på mennesker og helseopplysninger, en økning på 6,1 %. 22 prosjekter rapporterer om at melding til regional etikkomité er under arbeid. Hele 18,9 % av prosjektene som har fått strategiske midler rapporterer at søknad til regional etikkomité er under arbeid. Det er nesten tre ganger flere enn for konkurranseutsatte forskningsprosjekter, og kan henge sammen med at forskningsprosjekter som har fått strategiske midler ofte er inndelt i flere mindre prosjekter som trenger hver sin godkjenning. Tilsynsmyndigheter: Datatilsynet og Helsetilsynet.

Forskningsbiobank

120 prosjekter (av 240) 50 % oppgir at prosjektet benytter humant biologisk materiale fra en forskningsbiobank, en nedgang på 3,4 % fra 2008. Forskningsbiobanker er registrert hos Biobankregisteret, Folkehelseinstituttet. Tilsynsmyndighet: Helsetilsynet.

Forsøksdyr

59 prosjekter (av 240) 24,6 % oppgir at det benyttes forsøksdyr, en økning på 0,1 % fra 2008. Det er rapportert inn 51 tillatelser fra Forsøksdyrutvalget (en økning på 3 tillatelser). Tre prosjekt oppgir at godkjenning hos Forsøksdyrsutvalget er under arbeid. Fem prosjekter oppgir at bruken av forsøksdyr ikke kan klassifiseres som dyreforsøk. Det benyttes i liten grad forsøksdyr i prosjekter i kategorien strategiske midler (8,1 %). Det er innen fagområdet kreft at det hyppigst benyttes forsøksdyr i forskningen. Tilsynsmyndighet: Mattilsynet.

Felles retningslinjer Helse Bergen og Universitetet i Bergen

Den nye helseforskningsloven med forskrift innebærer økt institusjonelt ansvar for og krav om forankring for forskningsprosjekter. Helse Bergen og Universitetet i Bergen nedsatte i januar 2009 en prosjektgruppe med det mandat å utarbeide et felles internkontrollsystem for forskningsvirksomheten ved de to institusjonene. Etter en bred høring forelå sluttrapport for prosjektet i januar 2010, og internkontrollsystemet ble godkjent og iverksatt fra samme tidspunkt.

Det er et betydelig forskningssamarbeid mellom Helse Bergen/Haukeland universitetssykehus og Universitetet i Bergen. Mange forskere har også kombinerte stillinger og er dermed ansatt ved begge institusjoner. En av hovedfordelene med et felles internkontrollsystem er at forskning som er et resultat av samarbeid mellom institusjonene, nå vil håndteres etter et felles sett av retningslinjer.

Det er ikke alltid enkelt å finne ut av hva som kreves av en forsker – hva *må* gjøres, hva *kan* gjøres og hva *bør* gjøres av hensyn til forankring, forholdet til pasienten, når data eller biobankmateriale skal lagres, utleveres etc. Det er lite formålstjenelig at hver enkelt forsker skal bruke tid til å sette seg inn i alle detaljene rundt dette. Rutinene i internkontrollsystemet er utarbeidet på en slik måte at de skal være et praktisk hjelpemiddel for forskere til å planlegge og gjennomføre forskningsprosjekter slik at de er i tråd med god og etisk forsvarlig medisinsk og helsefaglig forskning.

Helse Stavanger har signalisert at de vil ta i bruk internkontrollsystemet. Det er en styrke for forskningssamarbeidet mellom institusjonene at forskerne kun trenger å forholde seg til ett sett av rutiner, og at ansvar og forankring av prosjektene er klart ved igangsettelse. Felles rutiner legger også bedre til rette for forskermobilitet.

For mer informasjon og tilgang til forskningsrutinene, se: http://forskning.ihelse.net.

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 ISI databasen, doktorgradsregisteret til NIFU STEP og årlig faglig rapportering fra Helse Vest.

Samarbeidsorganet har besluttet å gi belønningsmidler til hovedveileder for doktorgradene[16] 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 nivå 2A belønnes med kr. 50 000 pr forfatter og kr. 100 000 dersom forfatteren står først eller sist på forfatterlisten

Rapportering for 2009

Det er i 2008 rapportert på 81 prosjektnumre og for i overkant av kr 9 mill, et beløp som inkluderer både tildelte midler i 2009 og overførte midler fra 2008. Mottakere av belønningsmidler blir bedt om å gi en enklere rapport enn den som brukes ved ordinære forskningsmidler.

Belønningsmidlene forutsettes brukt til forskning, og årsrapportene 2009 viser at dette gjøres på ulike måter. 13 rapporterer om at midlene er brukt til lønn, 12 har brukt midler til utstyr, mens 39 rapporterer at de bruker midlene til drift. Midlene benyttes til finansiering av forskergrupper, reiser, konferanser og utenlandsopphold. Det er også rapportert om konkrete prosjekter som nyter godt av midlene.

[16] For belønning av doktorgrader gjelder noen presiseringer, se retningslinjene på http://www.helse-bergen.no/forskning/samarbeidsorganet/retnlinjer/

Del 2:

Høyspesialiserte tjenester 2009

- **Landsfunksjoner**
- **Flerregionale funksjoner**
- **Nasjonale kompetansesentre**
- **Regionale kompetansesentre**
- **Andre**

Landsfunksjon L-HB1:

Avansert brannskadebehandling

Ansvarlig: **Bjørn Erik Rosenberg** (boro@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Avansert brannskadebehandling ved Brannskadeavsnittet (BSA), Haukeland universitetssykehus, omfatter akuttbehandling av pasienter med store flamme-, etse-, elektriske- og skåldingsskader, samt rekonstruksjon og oppfølging etter disse. Målet er en totalbehandling av pasienten med hensyn til fysiske skader, psykiske traumer og posttraumatisk rehabilitering. BSA tar imot barn med brannskader som omfatter mer enn 10 % av kroppsoverflaten, og voksne med skader over 15 % av kroppsoverflaten. I tillegg vurderes og behandles pasienter med dype brann-, etse- og skåldingsskader 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. Pasientene har behov for omfattende trening med fysioterapeut, og de fleste trenger rehabiliteringsopphold etter utskrivelse. Barnepsykiater/psykolog er fast tilknyttet BSA, og sosionom er også en del av det tverrfaglige teamet.

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

Brannskadeavsnittet ved Haukeland universitetssykehus har totalt 8 sengeplasser, hvorav 4 plasser til respiratorpasienter. Totalt 102 pasienter var innlagt Brannskadeavsnittet i 2009. Av disse hadde 72 pasienter brannskaderelaterte lidelser, hvorav 32 pasienter hadde flammeskader, 27 skåldingsskader, 3 høyvoltskader, 8 kontaktbrannskader, 1 etseskade og 1 frostskade. Gjennomsnittlig forbrent kroppsareal (TBSA) på innlagte pasienter med brannskaderelaterte lidelser var 15,4 %. De resterende 30 pasientene innlagt på BSA i 2009 hadde andre sykdomstilstander som medfører omfattende sår og behov for intensiv sårpleie, eller ble overført Brannskadeavsnittet for å avlaste generell intensivavdeling i hektiske perioder.

De 72 pasientene med brannskaderelaterte lidelser kom fra alle landets fylker, 42 fra Helse Vest. Det ble utført 165 operasjoner på generell operasjonsstue på pasienter inneliggende på brannskadeavsnittet, og 69 inngrep ble utført på selve brannskadeavsnittet. Man hadde 390 respiratordøgn. Blant alle innlagt på brannskadeavsnittet i 2009 var det 4 mors.

Andre akademiske aktiviteter ved BSA, i tillegg til nevnt over:

Orale presentasjoner:

- Lunke M: Burncamps: changing lives? A case example. 13th Congress European Burns Association, Lausanne, Sveits, 2.-5.september 2009.
- M. Hjellestad. Para-articular ossifications after burns. 13th Congress European Burns Association, Lausanne, Sveits, 2.-5.september 2009.
- Hjellestad M. Para-artikulære ossifikasjoner. FFI, Bergen, 6. november 2009
- Rosenberg BE, Gjengedal, K, Guttormsen AB, Sivertsen, C. Brannskadebehandling fra A til Å. FFI, Bergen, 6. november 2009.
- Rosenberg BE, Guttormsen AB. Primærvurdering og behandling av brannskader. Luftambulansetjenestedagene, Asker, 17. september 2009.

Postere:

- Moi A.L: Anchor-based interpretation of patient-reported outcomes after burn injury. 13th Congress European Burns Association, Lausanne, Sveits, 2.-5.september 2009.
- Onarheim H, Jensen SA, Rosenberg BE, Guttormsen AB. Impact of burns on a national health system: the 726 burns admitted to Norwegian hospitals in 2007. 13th Congress European Burns Association, Lausanne, Sveits, 2.-5.september 2009.
- L.H.F. Hilt, A. Groetta. Working bedside as an intensive care nurse at the Burn Unit. 13th Congress European Burns Association, Lausanne, Sveits, 2.-5.september 2009.

Annet:

Rosenberg BE. Fagkonsulent for Kapittel i lærebok "Klinisk sykepleie", Gyldendal Akademisk forlag. 2009.

Ekstern undervisning ved spesialsykepleier ved BSA:
- Høgskolen Sogn og Fjordane - Videreutdanningen
- Høgskolen Stord/Haugesund - Videreutdanning
- Høgskolen i Finnmark, Hammerfest - Videreutdanning

Norcem Glomfjord Bedriftshelsetjenesten

Undervisning for personalet i avdelingen
- Respiratorundervisning
- Blodprøvetaging - rutiner og rekkefølge
- Bandasjering av håndskader
- AHLR undervisning

I tillegg har sykepleiere, leger, fysioterapeuter og psykolog fra BSA deltatt på European Burns Association sin kongress i Lausanne. Sykepleiere har også deltatt på kurs om medikamenthåndtering i Bergen.

Intensivsykepleiestudenter fra Høgskolen i Bergen har 7 uker praksis i avd. I tillegg tar vi imot utvekslingsstudenter i tilsvarende utdanning fra andre nordiske land. Sykepleiere og leger fra FSAN, fra andre sykehus og fra oljeindustrien hospiterer i avdelingen.

Evaluering
Totalt 102 pasienter var innlagt ved BSA i 2009. De fleste pasientene (32) hadde flammeskader, mens antallet pasienter med skåldingsskader var 27. Snittalder på pasientene med flammeskader var 32,9 år, mens snittalder for pasientene med skåldingsskader var 14,7 år. Gjennomsnitt av total burn surface area (TBSA) for pasientene med flammeskader var 23,3 %, med en snitt liggetid på 20.9 dager. Dette er helt i tråd med gjennomsnittlig liggetid pr prosent skade på andre sammenliknbare behandlingssteder. Aktiviteten ved BSA var noe lavere enn i 2008 målt i antall pasienter innlagt med brannskader. Man hadde i 2009 totalt innlagt 22 pasienter med andre diagnoser enn brannskaderelaterte lidelser. 5 av disse pasientene hadde opphold på mer enn 1 uke. Alle pasientene i denne gruppen var henvist fra egen helseregion.

Med tanke på forskningsaktivitet er det ønskelig med en bedre etablert plattform. Man arbeider med en revisjon av foreliggende metodebok, samt en forbedring av enhetens internettside.

Bemanningen omfatter 37 sykepleierårsverk, 2,5 plastikkirurgiske legeårsverk, 2 anestesilegeårsverk, 1 fysioterapeutårsverk, 40 % sosionomårsverk, 40 % psykolog/psykiaterårsverk, 50 % portørårsverk, 1 renholdsarbeiderårsverk og 50 % sekretærårsverk.

Nøkkeltall 2009
Årsverk: 45,30

• Nyhenviste pasienter som er behandlet
  • Annen tilhørighet: 2
  • Helse Vest RHF: 42
  • Helse Sør-Øst RHF: 17
  • Helse Nord RHF: 4
  • Helse Midt-Norge RHF: 9

Klinisk aktivitet, nyhenviste pasienter med brannskader
- Helse Sør-Øst RHF: 17
- Helse Vest RHF: 42
- Helse Midt-Norge RHF: 9
- Helse Nord RHF: 4

Av pasienter innlagt fra egen helseregion ville anslagsvis 5 stykker ikke ha blitt innlagt på brannskadeavsnittet dersom de var fra en annen helseregion.

Nyhenviste pasienter med lidelser relatert til brannskader (necrotiserende fasciitt, TEN): Helse Vest RHF: 5. Opphold for andre pasienter: 25

ICD-10 koder: ICD-10: T31.0,T31.1,T31.2,T31.3,T31.4,T31.5,T31.6,T31.7,T31.8,L51.1, M72.6

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Mylvaganam H, Bruun T, Vindenes H A, Langeland N, Skrede S
Molecular epidemiological investigation of an outbreak of invasive beta-haemolytic streptococcal infection in western Norway.
Clin Microbiol Infect 2009 Mar;15(3):245-52. Epub 2009 jan 28
PMID: 19178544

Sommar Pehr, Pettersson Sofia, Ness Charlotte, Johnson Hans, Kratz Gunnar, Junker Johan P E
Engineering three-dimensional cartilage- and bone-like tissues using human dermal fibroblasts and macroporous gelatine microcarriers.
J Plast Reconstr Aesthet Surg 2009 Mar. Epub 2009 mar 28
PMID: 19329368

Junker Johan P E, Sommar Pehr, Skog Mårten, Johnson Hans, Kratz Gunnar
Adipogenic, Chondrogenic and Osteogenic Differentiation of Clonally Derived Human Dermal Fibroblasts.
Cells Tissues Organs 2009 Jul. Epub 2009 jul 28
PMID: 19641298

Onarheim Henning, Jensen Svein Arthur, Rosenberg Bjørn Erik, Guttormsen Anne Berit
The epidemiology of patients with burn injuries admitted to Norwegian hospitals in 2007.
Burns 2009 Dec;35(8):1142-6. Epub 2009 sep 12
PMID: 19748742

1 forskningspublikasjon i 2009

Seland H, Gustafson CJ, Johnson H, Kratz G, Junker J
Transplantation of acellular dermis and keratinocytes cultured on porous biodegradable microcarriers into full-thickness skin in
Submitted to Burns, 2009

2 forskningsprosjekt i 2009

Rosenberg B E, Helse Bergen HF
Neuronal-og dermal regenerasjon ved fullhudsskade
Prosjektperiode: 2008 - 2012
Deltakende region: HV

Vindenes H, Helse Bergen HF
Registrering av brannskader hos barn i Bergen 2007
Prosjektperiode: 2006 - 2011
Deltakende region: HV

Etablerte kvalitetsverktøy

- Medisinsk kvalitetsregister
    - Regina, 2005

- Faglig retningslinje
    - Metodebok for brannskadebehandling, BSA, 2004

Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 5 dager
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 4 uker
Andre regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 5 dager
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 6 uker
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 52 uker
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 10 uker

Referansegruppe - faglig forankring

Thomas Sjöberg (thomas.sjoberg@unn.no), Helse Nord RHF
Johan Arnt Hegvik (johan-ah@online.no), Helse Midt-Norge RHF

Christian Askenberg (Christian.askenberg@ulleval.no), Helse Sør-Øst RHF
Henning Onarheim (hona@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Bjørn E. Rosenberg (boro@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Rune Kløvtveit (rune.klovtveit@lifi.no), Annen tilhørighet

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykketidspunktet. Følg med på http://hoyspesial.ihelse.net.

Landsfunksjon L-HB3:

Behandling med keratoprotese

Ansvarlig: **Gunnar Høvding** (hoev@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Keratoproteseimplantasjon kan vurderes hos pasienter hvor hornhinnen er så uklar at pasienten i praksis er blind, og hvor en hornhinnetransplantasjon ikke innebærer en realistisk mulighet for en synsbedring av praktisk betydning. Som hovedregel er keratoproteseimplantasjon bare aktuelt hvis pasienten er sterkt synshemmet i begge øyne, og inngrepet gjøres kun i ett øye ad gangen. Pasienten vil nesten alltid tidligere ha gjennomgått minst én hornhinnetransplantasjon.

Tidligere implanterte vi alltid en egen keratoprotesemodell, som var utviklet og produsert i Bergen. De senere år er det imidlertid utviklet en amerikansk modell (Boston KPro), som vi har tatt i bruk.

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

Behovet for keratoproteseimplantasjon har avtatt betydelig de siste 1-2 tiår. Dette skyldes bl.a. utstyr og medikamenter som bedrer prognosen ved hornhinnetransplantasjon.

Det er et stort behov for postoperativ oppfølging av denne pasientkategorien, men pasienter mottatt fra andre helseregioner vil hovedsakelig gå til kontroll ved sin hjemlige øyeavdeling.

Evaluering

Tidligere var vår avdeling skandinavisk senter for keratoproteseimplantasjon. Med kommersielt tilgjengelige keratoproteser gjøres det også implantasjoner ved andre avdelinger. I Norge gjøres det keratoproteseimplantasjoner ved øyeavdelingen, St. Olavs Hospital. Undertegnede er leder av hornhinneseksjonen ved Øyeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus, og er den som også i de nærmeste årene vil gjøre de keratoproteseimplantasjonene som måtte være aktuelle. Det kreves naturlig nok ingen spesiell bemanning avsatt til dette formålet, da pasienttallet er meget lite.

Nøkkeltall 2009

Årsverk: 0,10

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
    - Helse Vest RHF: 1

Det ble implantert én Type 2 Boston Keratoprotese hos en pasient med okulær pemfigoid. Pasienten følges regelmessig ved vår poliklinikk, foreløpig med utmerket synsmessig resultat.

ICD-10 koder: L12.8

1 forskningspublikasjon i 2009

Gunnar Høvding
Keratoproteser
Oftalmolog mai 2009 s.5-13

Etablerte kvalitetsverktøy

- Faglig retningslinje
    - The Boston Keratoprosthesis. Users manual, 2008

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Spesialisthelsetjenesten
    - Årsmøte Norsk Oftalmologisk forening, Kurs

Landsfunksjon L-HB4:

Strålekniv

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

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 (målpunktet) 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 2009

Aktiviteten i 2009 var høyere enn tidligere år som følge av at antall henvisninger økte. det ble startet behandling med siste generasjons gammakniv ultimo 2008 og vi har således hatt en mer moderne maskin hele 2009 slik at behandlingen blir mer presis og hurtigere. Som et resultat av dette er kapasiteten blitt større.

Evaluering

Det har vært en gradvis økning av antall pasienter behandlet over flere år, sist år 18 %.
Bemanningen omfatter: 1,8 legestillinger, 2 sykepleierstillinger og 1 sekretær.

Nøkkeltall 2009

Årsverk: 4,80

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
    - Helse Sør-Øst RHF: 115
    - Helse Vest RHF: 154
    - Helse Midt-Norge RHF: 44
    - Helse Nord RHF: 26

Alle pasienter fra Helse Vest ville fått behandling dersom de var henvist fra en annen region. Antallet pasienter er økende, mens fordelingen mellom regionene er lik fra tidligere år.

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

1 forskningsprosjekt i 2009

Paal-H Pedersen, Helse Bergen HF
Resultat av stråleknivsbehandling for intrakranielle svulster og karmalformasjoner.
Prosjektperiode: 2006 - 2010
Deltakende region: HV

Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 10 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 10 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 10 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Roar kloster (roar.kloster@unn.no), Helse Nord RHF
Geirmund Unsgård (geirmund.unsgard@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF
Eirik Helseth (eirik.helseth@ulleval.no), Helse Sør-Øst RHF
Roald Baardsen (roald.baardsen@sus.no), Helse Vest RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykketidspunktet. Følg med på http://hoyspesial.ihelse.net/.

Landsfunksjon og nasjonalt kompetansesenter NK-HB3:

Nasjonalt kompetansesenter i hyperbarmedisin og landsfunksjon i elektiv hyperbarmedisinsk behandling

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

Landsfunksjon og kompetansesenter i elektiv hyperbarmedisinsk behandling (Seksjon for hyperbarmedisin) og Nasjonalt kompetansesenter for hyperbar- og dykkemedisin, Yrkesmedisinsk avdeling, HUS. Landsfunksjonen mottar pasienter fra hele landet. Seksjonen har også et regionalt ansvar for akutte tilstander som trykkfallsyke og en landsdekkende dykkelegevakttelefon. Nasjonalt kompetansesenter for hyperbar- og dykkemedisin ble opprettet etter initiativ beskrevet i Rapport fra LO's dykkerutvalg 2004, Stortingsmelding nr.12 2005-2006, og Bestillerdokument HOD 2006. Kompetansesenteret er tilknyttet UiB via et professorat i hovedstilling i hyperbarmedisin og et professorat i bistilling i nevrologi. Senteret ivaretar kompetansesenterfunksjon for Seksjonen, driver flere forskningsprosjekter innen hyperbar og dykkemedisin (uavhengig av industrien!), følger opp pasienter behandlet for trykkfallsyke og i samarbeid med Dykkerkontakten i Oslo mestringskurs for tidligere Nordsjødykkere.

www.helse-bergen.no/avd/yrkesmed/seksjoner/hyperbarmedisin/Hyperbarmedisin.htm

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

Seksjon for hyperbarmedisin

Volumet av elektiv behandling ved Seksjon for hyperbarmedisin i 2009 har vært noe større enn fjorårets, med 158 mot 142 pasientserier. Seksjonen har fulle trykkamre nesten til enhver tid og utnytter kapasiteten maksimalt. Trykkamrene begynner å bli utslitte, med hyppig forekommende tekniske feil og det er søkt om midler til utskiftning av kamrene, samt innkjøp av flere enmannskamre for å demme opp for en stadig økende mengde henviste pasienter. Det har ikke vært brudd på ventelistegarantien, men ventetiden er økende og de elektive pasientene trenger et utvidet tilbud. Det er fremdeles skjevhet i antall henviste pasienter fra de ulike helseregionene, selv om det gledelig nok begynner å jevne seg ut om man ser på antall henviste/100.000 innbyggere i helseregionene. Vi anser god klinisk forskning som viktigste virkemiddel til at behandlingstilbudet blir bedre kjent.

Andel henviste elektive pasienter per 100 000 innbyggere i helseregionen:

- Sør Øst 2,89
- Vest 3,0
- Midt 3,67
- Nord 6,49

Det har vært en markant nedgang i akuttbehandling med HBO i 2009 sammenlignet med 2008. Totalt fikk 18 pasienter akuttbehandling i 2009, mot 36 i 2008. Hovedgrunnen til nedgangen er at det i 2009 ble behandlet en god del færre dykkere, totalt 16 dykkere med trykkfallssyke. I 2009 var det to intensivpasienter som fikk HBO-behandling som øyeblikkelig hjelp av andre årsaker enn dykking. En pasient hadde kullosforgiftning, og fikk totalt 3 behandlinger. Den andre pasienten hadde gassgangren, og fikk totalt 5 behandlinger. Begge pasientene lå på respirator og gjennomførte behandlingene uten problem. Intensivtrykkammeret fungerer godt og det er en stor fordel at all trykkammerbehandling foregår på sykehuset, da transport av intensivpasienter er forbundet med risiko. Det ble i 2009 gjort en risikoevaluering og som følge av dette utarbeidet et kravdokument for hyperbar oksygenbehandling i Helse-Bergen HF.

Nasjonalt kompetansesenter for hyperbar og dykkermedisin

Pasientrettet virksomhet: Omfattende utredning av 11 dykkere med tanke på yrkessykdom. Dykkerkontakten i Oslo.

En rekke på 3 seminarer holdes for tidligere Nordsjødykkere fordelt på tre grupper avhengig av geografisk tilhørighet: Midt- og Nord-Norge, Vestlandet og Sør-Øst Norge. *Seminar 1*: Hvilke funn er

gjort i Dykkerundersøkelsen på yrkesmedisinsk avdeling, HUS? Hva kan det ha å si for den enkelte? Somatiske plager som følge av dykking – hvordan leve med dem? *Seminar 2*: Kan stress og traumeproblemer behandles? Hva kan familien eller de nærmeste hjelpe til og hvordan? Når og hvordan komme i kontakt med profesjonelle hjelpere. Aggresjonsproblemer, konsekvenser for familiene og hva gjør en med det?

Seminar 1 og 2 var tidligere holdt for gruppen i Sør-Øst-Norge og ble holdt for dykkere på Vestlandet 12-13 jan og 20-21 april og i Nord-Norge 23-23 februar og 11-12 mai, 2009.

Stiftelsen Dykkerkontakten: Lederen av NKHD er medlem i styret for fra 27. august 2009. Kari Troland er varamedlem. Møte 7. desember 2009, kl 10-15 i Oslo.

- Bidrag til ny forskrift for dykking i oljevirksomheten, NORSOK U100.
- Møter i Arbeidstilsynet i forbindelse med ny forskrift for innenskjær dykking.
- Møte i OLF 12. mars 2009: Annual Sub Sea Operations seminar.
- Møte i OLF 17. mars 2009: Langtidsoppfølging av dykkeres helse - igangsetting av nytt system.

Evaluering
Vi anser god klinisk forskning som viktigste virkemiddel til at behandlingstilbudet og kompetansesenteret blir bedre kjent. Vi mener det er stort behov for videreføring av tjenestene.

Seksjon for hyperbarmedisin har totalt 6,825 åreverk: 2 faste overleger, oversykepleier, 2 hele sykepleierstillinger og 11 deltidsansatte anestesisykepleiere som inngår i sykepleietjenesten i trykkammeranlegget på HUS. 8 anestesisykepleiere og 14 anestesileger inngår i beredskapspool.

Nasjonalt kompetansesenter for hyperbar og dykkemedisin har totalt 2.3 årsverk: leder/overlege (80 %), nevropsykolog (80 %, statistiker (50 %) og lungelege (20 %).

Nøkkeltall 2009

Årsverk: 9,13

• Nyhenviste pasienter som er behandlet
  • Helse Vest RHF: 29
  • Helse Sør-Øst RHF: 75
  • Helse Midt-Norge RHF: 24
  • Helse Nord RHF: 30

I 2009 hadde seksjonen totalt 4075 konsultasjoner (HBO-behandling og kontroll ved lege). Det ble gitt 3443 HBO-behandlinger totalt (elektive og akuttbehandlinger). 90 av behandlingene ble foretatt i flermanns trykkammer, mens de resterende 3353 behandlingene foregikk i enmannskamre. Det gis vanligvis serier på 20 til 30 HBO-behandlinger, noe som gir en behandlingstid på 4-6 uker. De elektive pasientgruppene består hovedsakelig av pasienter med stråleskader etter kreftbehandling (88 %). Hovedtyngden er pasienter med stråleskader i hode/hals-området, tarm og blære. 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. I 2009 behandlet seksjonen 158 elektive pasienter. Median alder var 61,5 år med variasjonsbredde 23-81 år. Av disse var 38 % kvinner og 62 % menn. Pasientene fikk til sammen 647 konsultasjoner hos seksjonens leger.

Prosentvis fordeling etter helseregion (elektive):
- Sør Øst 47,5
- Vest 18,4
- Midt 15,2
- Nord 19,0

Seksjonen har regionsfunksjon for akutt HBO-behandling og mottar pasienter fra Midt- og Vest-Norge. Dette omfatter først og fremst dykkere med trykkfallssyke, men også pasienter med alvorlig kullosforgiftning eller dype bløtvevsinfeksjoner som gassgangren og nekrotiserende fasciitt. Totalt fikk

18 pasienter akuttbehandling i 2009, mot 36 i 2008, fordi vi fikk færre dykkere med trykkfallsyke. Totalt 16 dykkere og to intensivpasienter som fikk HBO-behandling, en pasient hadde kullosforgiftning (3 behandlinger) og en hadde gassgangren (5 behandlinger). Begge pasientene lå på respirator og gjennomførte behandlingene uten problem. Under fire av behandlingene ble pasientene behandlet uten behov av ledsager i trykkammeret.

ICD-10 koder: ICD-10: E10.7, E11.5, E11.7, G62.8, G95.8, I89.0, J95.5, K03.5, K04.5, K05.3, K08.1, K08.3, K10.2, K11.7, K52.0, K59.8, K60.3, K

7 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Kalsås Knud, Thorsen Einar
Breathing patterns during progressive incremental cycle and treadmill exercise are different.
Clin Physiol Funct Imaging 2009 Sep;29(5):335-8. Epub 2009 apr 22
PMID: 19453565

Svalestad J, Hellem S, Vaagbø G, Irgens A, Thorsen E
Reproducibility of transcutaneous oximetry and laser Doppler flowmetry in facial skin and gingival tissue.
Microvasc Res 2009 Oct. Epub 2009 okt 23
PMID: 19837098

Grydeland Thomas B, Dirksen Asger, Coxson Harvey O, Eagan Tomas M L, Thorsen Einar, Pillai Sreekumar G, Sharma Sanjay, Eide Geir Egil, Gulsvik Amund, Bakke Per S
Quantitative CT Measures of Emphysema and Airway Wall Thickness Are Related to Respiratory Symptoms.
Am J Respir Crit Care Med 2009 Nov. Epub 2009 nov 19
PMID: 19926869

Hagen K, Albretsen C, Vilming S T, Salvesen R, Grønning M, Helde G, Gravdahl G, Zwart J-A, Stovner L J
Management of medication overuse headache: 1-year randomized multicentre open-label trial.
Cephalalgia 2009 Feb;29(2):221-32. Epub 2008 sep 24
PMID: 18823363

Hagen E M, Rekand T, Gilhus N E, Gronning M
Diagnostic coding accuracy for traumatic spinal cord injuries.
Spinal Cord 2009 May;47(5):367-71. Epub 2008 okt 7
PMID: 18839007

Hagen Ellen Merete, Lie Stein Atle, Rekand Tiina, Gilhus Nils Erik, Gronning Marit
Mortality after traumatic spinal cord injury: 50 years of follow-up.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 Sep. Epub 2009 sep 2
PMID: 19726408

Hagen E M, Eide G E, Rekand T, Gilhus N E, Gronning M
A 50-year follow-up of the incidence of traumatic spinal cord injuries in Western Norway.
Spinal Cord 2009 Oct. Epub 2009 okt 13
PMID: 19823192

4 forskningspublikasjoner i 2009

Grønning M
Hyperbaric oxygen treatment (HBOT) in neurology
Journal of the Neurological sciences 2009;285/S1:S364. Abstract. Invited lecture.

Grønning M
National Centre for hyperbaric and diving medicine
In: Lang MA, Brubakk AO (eds). The future of diving: 100 years of Haldane and beyond. Smithsonian Institution cholary Press. Washington DC 2009:111-112.

Thorsen E
Effects of diving on the lung
In: Lang MA, Brubakk AO (eds). 100 years of Haldane and beyond, the future of diving. Smithsonian Institution Scholary Press. Washington DC 2009: 145-146.

Kjelkenes I, Thorsen E.
Time course of the reduction in nitric oxide concentration in exhaled gas after exposure to hyperbaric hyperoxia.
Diving and Hyperbaric Medicine 2009;39:77-80.

9 forskningsprosjekt i 2009

Nedrebø T, Helse Bergen HF
Bløtvevsinfeksjoner og stråleskader
Prosjektperiode: 2009 - 2014
Deltakende region: HV

Thorsen E, Universitetet i Bergen
Synsendringer ved hyperbar oksygenbehandling.
Prosjektperiode: 2009 - 2012
Deltakende region: HV

Thorsen E, Universitetet i Bergen
Nitrogen oksid i ekspirert gass ved eksponering til forhøyet oksygentrykk
Prosjektperiode: 2009 - 2012
Deltakende region: HV

Grønning M og Budal O, Helse Bergen HF
Biokjemiske markører for påvirning av CNS ved dykking
Prosjektperiode: 2009 - 2012
Deltakende region: HV

Grønning M, Helse Bergen HF
Påvirkning av CNS ved HBO-behandling
Prosjektperiode: 2007 - 2011
Deltakende region: HV

Grønning M, Helse Bergen HF
Biokjemiske markører ved trykkfallsyke
Prosjektperiode: 2007 - 2012
Deltakende region: HV

Troland K, Helse Bergen HF
Prospektiv epidemiologisk studie av helsepåvirkning ved metningsdykking.
Prosjektperiode: 2007 - 2016
Deltakende region: HV

Thorsen E, Universitetet i Bergen
Mirkosirkulasjon i gingiva ved stråleskade og effekt av hyperbar oksygenbehandling
Prosjektperiode: 2007 - 2012
Deltakende region: HV

Irgens Å, Helse Bergen HF
Helserelatert livskvalitet hos pasienter før og etter hyperbar oksygenbehandling
Prosjektperiode: 2006 – 2012
Deltakende region: HV

Etablerte kvalitetsverktøy

- Faglig retningslinje
    - Kravdokument for hyperbar oksygenbehandling, 2009

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Spesialisthelsetjenesten
    - Dykkemedisin, Kurs

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 5 timer
Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 6 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 2 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 1 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 5 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Olav Sivertsen (olav.sivertsen@unn.no), Helse Nord RHF
Kari Todnem (Kari.Todnem@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF
Geir Støre (geir.store@rikshospitalet.no), Helse Sør-Øst RHF
Sophie Dorothea Fosså (sophie.dorothea.fossa@radiumhospitalet.no), Helse Sør-Øst RHF
Lene Mathisen (mathisen_lene@hotmail.com), Helse Sør-Øst RHF
Erik Jansen (jansen@rh.dk), Annen tilhørighet

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykketidspunktet. Følg med på http://hoyspesial.ihelse.net/

Flerregional funksjon F-HB1:

Cochlea implantat – behandling av voksne

Ansvarlig: **Ola Lind** (ola.lind@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Behandling av pasienter med svært stort dobbeltsidig hørselstap.

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

Utredning, informasjon, operasjon, tilkobling og etterjustering. Teknisk vedlikehold og oppdatering av utstyr. Kurs for ikke opererte(2 dager) og opererte (2 dager).

Synkende aktivitet pga færre henviste. Vurderer å øke tilbud om to implantat.

Utgifter:
3,65 mill på implantater
0,55 mill på vedlikehold/rep
0,42 mill på utskiftninger og oppgradering av utvendig utstyr.

Evaluering
Føler at utredning/behandling går relativt greit etter hvert.
Bemanning: 2 leger i deltidsstilling, 2 ingeniører deltid, 1 audiopedagog deltid og sekretærhjelp deltid.

Nøkkeltall 2009

Årsverk: 3,50

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
    - Helse Sør-Øst RHF: 4
    - Helse Nord RHF: 0
    - Helse Vest RHF: 14

ICD-10 koder: h90.5 h91.9 h93.8 h83.3 h81.0 h91.1 h94.8

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Rembar Silje, Lind Ola, Arnesen Haakon, Helvik Anne-Sofie
Effects of cochlear implants: a qualitative study.
Cochlear Implants Int 2009 Dec;10(4):179-97.
PMID: 19148877

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
    - LMS-kurs - pasientopplæring, Kurs

Flerregional funksjon F-HB2:

Episkleral brachyterapi

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

Episkleral brachyterapi er en form for lokal bestråling som benyttes til behandling av bakre uveale maligne melanomer. Metoden kan også brukes til å behandle melanomer i conjunctiva og iris samt andre svulster i øyet. Vi benytter en plate som inneholder små sylindere av radioaktivt jod (I-125) eller en plate av radioaktivt ruthenium (Ru-106). Platen sutureres til sclera nøyaktig svarende til det området hvor svulsten er lokalisert i øyet. Svulstens eksakte lokalisasjon er funnet med oftalmoskopi, ultralyd, CT/MR og angiografi. Den nødvendige stråledosen beregnes vha. et avansert dataprogram med tredimensjonal billedfremstilling, og er avhengig av svulstens størrelse og lokalisasjon. Etter noen dagers bestråling utføres en ny operasjon hvor platen fjernes fra øyet. Deretter fortsetter pasientene med regelmessige kontroller ved Øyeavdelingens poliklinikk. Man vurderer da regresjon av tumor og kontrollerer pasienten mht. synsfunksjon, strålerelaterte komplikasjoner og metastasering.

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

I løpet av 2009 ble til sammen 13 nyhenviste pasienter innlagt med diagnosen uvealt malignt melanom ved Øyeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus. Etter gjennomført utredning og doseplanlegging fikk 7 av disse pasientene behandling med episkleral brachyterapi og 5 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 metastase og andre former for intraokulære svulster.

Vi har utført episkleral brachyterapi fra 1993 og flertallet av de pasientene som har blitt behandlet med denne metoden, går fortsatt til regelmessige kontroller ved Øyeavdelingens poliklinikk. I løpet av 2009 ble det utført mer enn 90 polikliniske konsultasjoner av pasienter som vi tidligere har behandlet for uvealt malignt melanom. I tillegg har vi i samme periode også utredet et stort antall innlagte og polikliniske pasienter som har blitt henvist pga. mistanke om uvealt malignt melanom eller annen malign intraokulær tumor. Noen av disse pasientene har blitt operert med transvitreal biopsi og de fleste følges videre med forskjellige behandlingsformer eller regelmessig observasjon.

Det skjer en fortløpende undervisning av ulike grupper helsepersonell (medisinstudenter, leger, fysikere og pleiepersonale) når det gjelder behandling av pasienter med maligne øyesvulster generelt og episkleral brachyterapi spesielt. Vi har som målsetting at det til enhver tid skal være tilgjengelig personale, både ved Øyeavdelingen og ved Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, som har den nødvendige kunnskap og erfaring til å gjennomføre episkleral brachyterapi. Pasienter og pårørende får grundig informasjon når det gjelder prognose, ulike behandlingsalternativer og den praktiske gjennomføringen av behandlingen. Fra høsten 2008 har vi benyttet et internettbasert informasjonsskriv, ”Undersøkelse, diagnose og behandling av kreft i øyet (uvealt malignt melanom)”, som er lett tilgjengelig for pasienter og pårørende både på Helse Bergen, Øyeavdelingen og Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk sine internettsider. Vi er også registrert i ”The Eye Cancer Network” som er en internasjonal database med omfattende informasjon til pasienter og pårørende om øyekreft og episkleral brachyterapi, med direkte lenker til våre e-postadresser og Helse Bergen sine hjemmesider.

Ved sykehuset foregår det en kontinuerlig registrering av behandlingsresultatene for denne pasientgruppen. I 2006 gjennomførte vi, med støtte fra Kreftforeningen, en retrospektiv studie av samtlige pasienter med uvealt malignt melanom som har blitt behandlet med henholdsvis episkleral brachyterapi eller enukleasjon ved Haukeland Universitetssykehus. Data fra undersøkelsen har gitt verdifull informasjon om våre behandlingsresultater etter episkleral brachyterapi (synsfunksjon, komplikasjoner, overlevelse etc.) samt generelle og epidemiologiske data når det gjelder uveale maligne melanomer i Vest-Norge. Ulike resultater fra denne undersøkelsen har blitt publisert i internasjonale tidsskrifter. I 2008 startet vi et flerårig forskningsprosjekt, ”Spektroskopi av okulære svulster”, hvor vi i samarbeid med forskere fra Lunds Universitet i Sverige tar sikte på å utvikle transskleral Vis/NIR spektroskopi til en ny, non-invasiv metode for å diagnostisere ulike øyesvulster på

grunnlag av deres lysabsorpsjon. Transskleral spektroskopi vil også bli forsøkt benyttet i forbindelse med episkleral brachyterapi for å sikre en korrekt plassering av strålekilden samt å registrere endringer i svulstens absorpsjonsmønster etter bestråling. Dette forskningsprosjektet vil kunne få betydning for et stort antall pasienter med ulike former for øyesvulster både når det gjelder diagnostikk, behandling og prognose. Prosjekt vil strekke seg over 4 år, og har blitt innvilget forskningsmidler fra Det regionale samarbeidsorganet mellom Helse Vest RHF og Universitetet i Bergen.

Evaluering
I 2009 ble 13 nyhenviste pasienter innlagt for behandling av uvealt malignt melanom. Det er viktig å understreke at denne flerregionale funksjonen også medfører at et stort antall pasienter blir henvist til sykehuset pga. mistanke om uvealt melanom eller andre maligne øyesvulster. Disse pasientene krever ofte omfattende utredning, biopsering og langvarig observasjon. Vi har nå laget internettbasert informasjon til pasienter og pårørende som er lett tilgjengelig på Helse Bergen og de respektive avdelingene sine internettsider.

Episkleral brachyterapi er en veletablert funksjon ved Haukeland Universitetssykehus. Vi har utviklet effektive rutiner for behandlingen, og det er et meget godt samarbeid mellom de involverte avdelingene. Behandlingen blir fortløpende evaluert og kvalitetssikret, og vi har dokumentert gode behandlingsresultater. Vi har også startet et flerårig forskningsprosjekt, som tar sikte på å utvikle en ny non-invasiv metode for diagnostikk og oppfølging av øyesvulster.

En økning av forskningsaktiviteten og antallet pasienter 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 et nøyaktig tall for bemanningen, og trolig er den samlete arbeidsinnsatsen som er knyttet til denne flerregionale funksjonen, noe 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 det pågår kontinuerlig opplæring for å sikre fremtidig rekruttering.

Nøkkeltall 2009
Årsverk: 1,00

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
    - Helse Vest RHF: 6
    - Helse Midt-Norge RHF: 1

I løpet av 2009 ble det påvist uvealt malignt melanom hos i alt 13 nyhenviste pasienter, hvorav 7 fikk utført episkleral brachyterapi, 5 ble enukleert fordi bestråling var kontraindisert og 1 fikk utført episkleral brachyterapi 1. uke i januar 2010. Blant de pasientene som fikk utført brachyterapi i 2009, var 1 henvist fra Helse Midt-Norge RHF og de øvrige pasientene var fra Helse Vest RHF, og bosatt i enten Rogaland, Hordaland eller Sogn og Fjordane.

I tillegg har 1 pasient blitt henvist fra Helse Nord RHF for ekstern strålebehandling av intraokulær metastase, og 4 pasienter (3 fra Helse Midt-Norge RHF og 1 fra Helse Sør-Øst RHF) har blitt henvist for utredning og behandling av andre intraokulære svulster. Fire pasienter, hvorav 1 fra Helse Nord RHF, har blitt behandlet for konjunktivalt malignt melanom.

Alle henviste pasienter vil få tilbud om utredning og behandling ved Øyeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus, uavhengig av hvilken helseregion de er bosatt i.

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

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2009
Krohn Jørgen, Xu Can T, Svenmarker Pontus, Khoptyar Dmitry, Andersson-Engels Stefan
Transscleral visible/near-infrared spectroscopy for quantitative assessment of melanin in a uveal melanoma phantom of ex vivo porcine eyes.
Exp Eye Res 2009 Nov. Epub 2009 nov 23
PMID: 19941854

Krohn Jørgen, Frøystein Torbjørn, Dahl Olav
Topography of solitary congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in the ocular fundus.
Acta Ophthalmol 2009 Nov;87(8):921-2.
PMID: 19604161

Krohn J, Frøystein T, Dahl O
Topographical distribution of choroidal naevi in the ocular fundus.
Eye (Lond) 2009 Aug;23(8):1685-90. Epub 2008 nov 28
PMID: 19039331

2 forskningspublikasjoner i 2009

Krohn J, Mørk SJ.
Acute glaucoma caused by massive pigment dispersion from necrotic choroidal melanoma.
Canadian Journal of Ophthalmology. In Press.

Krohn J, Xu CT, Svenmarker P, Khoptyar D, Andersson-Engels S.
Transscleral white-light spectroscopy for assessment of melanin in experimental choroidal lesions.
International Society of Ocular Oncology, Programme and abstracts ISOO Meeting 2009, Cambridge, UK, 8-12 September 2009.

2 forskningsprosjekt i 2009

Jørgen Krohn, Helse Bergen HF
Spektroskopi av okulære svulster
Prosjektperiode: 2009 - 2012
Deltakende region: HV

Jørgen Krohn, Helse Bergen HF
Lokalisasjon og utbredelse av choroidale nævi og andre pigmenterte lesjoner i øyebunnen
Prosjektperiode: 2006 - 2009
Deltakende region: HV

Etablerte kvalitetsverktøy

- Faglig retningslinje
  - Krohn J, Eide N. Uvealt malignt melanom. Norsk Melanom Gruppe, Veileder 2007, Kapittel 16, http://www.onkologiskforum.org, 2007
  - Krohn J. Bidrag til kapittelet om kreft i øyet. Protonterapi, Rapport fra Kunnskapssenteret 11-2006, Medisinsk metodevurdering, 2006

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
  - "The Eye Cancer Network", Doctor info-Physician finder med lenker til Helse Bergen sine internettsider, http://www.eyecancer.com, Veiledningsmateriell
  - "Undersøkelse, diagnose og behandling av kreft i øyet" Helse Bergen internettsider, http://www.helse-bergen.no/avd/oye/diagnose , Veiledningsmateriell

- Spesialisthelsetjenesten
  - Krohn J et al. Optisk spektroskopi for diagnostikk av intraokulære svulster. Norsk Oftalmologisk Forening, Oslo, november 2009, Konferanse
  - Krohn J et al. Transscleral white-light spectroscopy for assessment of melanin in…. ISOO Meeting, Cambridge, UK, september 2009, Konferanse
  - Krohn J. Akutt glaukom forårsaket av massiv pigmentdispersjon. Oftalmologisk Selskap på Vestlandet, Bergen, november 2009, Konferanse

- Helsepersonell
  - Krohn J. Optisk spektroskopi av øyesvulster. Avdelingsseminar, Øyeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus, Ulvik, 25. november, Seminar

Utdanning av helsepersonell

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

Referansegruppe - faglig forankring

Kristian Fossen (kristian.fossen@unn.no), Helse Nord RHF
Kjell-Morten Møen (Kjell-Morten.Moen@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF
Nils Andreas Eide (NilsAndreas.Eide@ulleval.no), Helse Sør-Øst RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykketidspunktet. Følg med på http://hoyspesial.ihelse.net/

Flerregional funksjon F-HB4:

Intersex

Ansvarlig: **Robert Bjerknes** (robert.bjerknes@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Intersextilstander omfatter først og fremst barn der det ved fødsel er vanskelig å fastslå barnets kjønn, men også barn som har normal genital fenotype og der symptomer på feil i kjønnsdifferensieringen først debuterer senere, f.eks. ved pubertet. Det er svært belastende for foreldre å få et barn der kjønnet er uklart. I tillegg kan genitale misdannelser være assosiert med binyrebarksvikt, noe som udiagnostisert og ubehandlet kan være livstruende for barnet. Det er derfor nødvendig med rask, strukturert og multidisiplinær utredning. Behandling og oppfølging vil i de fleste tilfeller gå helt til voksenalder. Det er opprettet fast samarbeid i et team, koordinert av barnelege. Her inngår to barneleger, to plastikkirurger, gynekolog, barnepsykiater og barnepsykolog. I tillegg er det etablert samarbeid med genetiker og urolog. Behandlingen inkluderer ofte meget spesialisert utredning og kirurgi, og vi har 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.

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

Hoveddelen av virksomheten i 2009 har som de siste år vært klinisk virksomhet, men også en del undervisningsvirksomhet og deltagelse forskningsprosjekter inngår.

I tillegg til det som er beskrevet over kan nevnes at det arbeides videre med å få etablert et nasjonalt register for hypospadier koordinert fra vårt fagmiljø.

Kompetanseoverføringsprogrammene i intersexkirurgi i Etiopia (Addis Abeba) og Russland (Arkhangelsk) - det sistnevnte under paraplyen av Barentsprogrammet - er videreført i 2009. 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 disse kompetanseoverføringsprogrammene er ikke rapportert.

Endelig har flere av behandlingsteamets medlemmer hospitert ved andre behandlingsinstitusjoner og deltatt på internasjonale kongresser som ledd i kompetanseoppbygging.

Evaluering

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 team bestående av de nødvendige fagpersoner og etter internasjonal modell, og det er over lang tid etablert meget gode samarbeidsrelasjoner med intersexteamet (DSD-teamet) på Rikshospitalet og med tunge internasjonale fagmiljø. Dette mener vi sikrer god kvalitet på arbeidet som blir gjort. Vi slutter oss derfor til den nasjonale evaluering som nylig har konkludert med at denne tjenesten videreføres som en flerregional funksjon.
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. Vi arbeider som nevnt over i et 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.

Nøkkeltall 2009

Årsverk: 1,00

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
    - Helse Vest RHF: 40
    - Helse Midt-Norge RHF: 10
    - Helse Sør-Øst RHF: 5
    - Helse Nord RHF: 2

Det har vært til sammen 104 konsultasjoner i 2009 der pasienter er behandlet ved innleggelser eller poliklinisk. Til sammen 28 pasienter er operert. Antall nyhenviste pasienter er 57. Den polikliniske virksomheten er i hovedsak tverrfaglige konsultasjoner. Alle pasienter fra egen region ville blitt behandlet om de var henvist fra annen region.

Tilstandene har som tidligere vært spredt over hele diagnosespekteret. Dog dominerer adrenogenitale syndromer innenfor den medisinske behandling og oppfølging, mens alvorlige hypospaditilstander dominerer innenfor den kirurgiske virksomheten. Som tidligere år har vi ikke rapportert penile og glandulære hypospadier (hhv. Q54.0 og Q54.1) uten kjent årsak og behandlingen av disse som en del av intersexvirksomheten, 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 underviriliseringstegn som kan være knyttet til udiagnostisert intersextilstand.

Det relativt lave antallet pasienter fra de andre helseregionene avspeiler at vi som før 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.

ICD-10 koder: E25, E29.1, E34.5, Q50, Q51, Q52.0, Q52.1, Q52.4, Q52.6-9, Q54.2-9, Q55, Q56, Q64.1, Q96.3 og Q96.4, Q97, Q98, Q99.0, Q99.1, Z00

2 forskningspublikasjoner i 2009

Robert Bjerknes
Feil i somatisk kjønnsutvikling
Generell veileder i pediatri (2009) - www.barnelegeforeningen.no

Anne Grethe Myhre & Robert Bjerknes
Binyrebarksvikt
Generell veileder i pediatri (2009) - www.barnelegeforeningen.no

2 forskningsprosjekt i 2009

Europa: Iuean Hughes; Norge: Robert Bjerknes, Helse Bergen HF
European DSD Consensus Survey
Prosjektperiode: 2008 - 2009
Deltakende region: HV

Martin Ritzen - Robert Bjerknes, Helse Bergen HF
Prenatal behandling av adrenogenitalt syndrom med dexamethason
Prosjektperiode: 2000 - 2017
Deltakende region: HV HSØ

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Helsepersonell
    - Internundervisning, Seminar

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 1 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 2 timer
Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 2 timer

Flerregional funksjon F-HB5:

Behandling av barn med leppe-kjeve-ganespalte

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

Leppe-kjeve-ganespalte (LKG) er en av de vanligste misdannelsene som vi kjenner. I Norge fødes det hvert år om lag 120 barn LKG og dessuten blir en del barn med LKG adoptert.

LKG skal behandles ved Haukeland Universitetssjukehus og Rikshospitalet. Konf. rundskriv I-19/2003 fra Helse- og omsorgsdepartementet. De 2 spaltesentra har lang tradisjon i behandling av barn med LKG. Noen spalter kan oppdages i svangerskapet med ultralydundersøkelse. 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 nyfødtperioden 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.

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

Spalteteamet behandler barn med LKG, skjult ganespalte og barn med talevansker som vurderes for kirurgisk behandling. Behandling av pasienter med LKG er tverrfaglig og foregår for de fleste fra nyfødtperioden og til om lag 20 års alder.

Kjeveortopedene hadde 1438 pasienter til undersøkelse/behandling. Det ble gjennomført veiledning av videreutdanningskandidater i fagområdet kjeveortopedi. I nasjonale og internasjonale fora ble det holdt forelesninger. Geilo: Norcleft-møte. Addis Abeba: 2nd PAN-African congress on Cleft Lip and Palate. Addis Abeba, Etiopia: Innvielse av oppstart av tannlegeutdannelse som "spin off" av LKG prosjekt. Forelesning.

Logopedene hadde 480 klienter til utredning, rådgiving og /eller konsultasjoner. Utredning ble ofte gjennomført i Spalteteamet på Haukeland Universitetssjukehus sammen med ØNH-leger og/ eller plastikkirurger for 39 pasienter. Logopedene hadde også besøk til barnehager og skoler der barn med LKG oppholder seg til daglig for å informere om LKG.

Det ble gjennomført 7 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 15 åringer i til sammen 5 hele dager. Fiberoscopiundersøkelser ble gjennomført 6 dager i samarbeid med ØNH-leger og plastikkirurger. Det ble gjennomført videofluoroscopiundersøkelser i samarbeid med røntgenlege ved Barneklinikken. Resultatene brukes som supplement til fiberoscopiundersøkelsen 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.

Deltagere fra Spalteteamene i Oslo og Bergen har arbeidet videre med etablering av et nasjonalt LKG register. Helse-Bergen har ansvaret for etableringen av dette. Arbeidet med etablering av registeret har vært tidkrevende både med utforming av registreringsskjema og etablering av IT-funksjoner. Søknadsprosess med å få nødvendige tillatelser og konsesjoner har også vært omfattende og tidkrevende. Plastikkirurg holdt foredrag i Skien på årsmøte for Leppe-/ganespalte foreningens om etableringen av det nasjonale registeret for LKG behandling. Plastikkirurg deltar i Helsedirektoratets arbeidsgruppe for utarbeiding av veiledning til oppfølgning av pasienter med DiGeorge syndrom/VCFS.

Primærkirurgi for leppeoperasjoner ble utført hos 34 barn og disse var innlagt på Barneklinikken og operert i Sentraloperasjonsavdeling (SOP). 160 andre pasienter med LKG fikk ganelukninger,

bentransplantajoner eller operasjoner på svelg eller nese utført dette året. De aller fleste av disse ble operert på SOP.

Utfordringene i tiden fremover er å få utført de nødvendige operasjonene hos barna på det tidspunktet som er planlagt i den individuelle behandlingsplanen som ble beskrevet ved første undersøkelsen. Utsettelse av operasjoner beror på manglende tilgjengelighet av operasjonsstuekapasitet. Dette gjelder særlig for barn i 15-16-årsalderen og oppover der det skal gjennomføres avsluttende behandling for nesefunksjon og der samtidig det estetiske resultatet forbedres til mer normalt utseende. For 2010 er det planlagt betydelig økning av operasjonskapasiteten for behandling av LKG pasienter ved Haukeland Universitetssykehus.

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 15 år og for noen spaltetyper 25 år etter første operasjon. På internasjonale LKG møter er resultatene fra Bergens teamet bedømt til å være gode. På oppfordring fra editor i The Journal of Craniofacial Surgery er våre langtidsresultater presentert der i 2009, jf vitenskapelige artikler. 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 og slik økning kommer i 2010.

Bemanning: Plastikkirurgisk avdeling har 2 plastikkirurger og en sekretær i 50 % stilling knyttet til behandling av pasienter med LKG. Nyhenviste pasienter blir registrert med fastlege, helsestasjon og henvisende institusjon. Organisering av informasjonsmøter gjennomføres med innkalling av pasienter/foreldre og medlemmer av spalteteamet. 4 logopeder i til sammen 3,3 stilling kommer fra Statped Vest, Kjeveortopeder fra det Odontologisk Fakultet, Øre-nese-halslege, sosionom og fotograf kommer fra Haukeland universitetssjukehus. Kjeveortopedene hadde i 2009 2,3 årsverk. 3 kjeveortopeder var i deltidsstillinger og en klinikkassistent hadde 100 % stilling. En ØNH-overlege er fast knyttet til LKG behandling og ellers deltar forskjellige ØNH-leger som i oppfølgningen av pasientene. Statped Vest hadde 3 logopedstillinger og Universitetets foto og tegneseksjon har fotograf som tar foto av barna ved innkomst og senere ved operasjoner og oppfølgningskontroller.

Nøkkeltall 2009
Årsverk: 29,00

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
    - Helse Vest RHF: 32
    - Helse Midt-Norge RHF: 13
    - Helse Nord RHF: 1

Spalteteamet behandler barn med LKG, skjulte ganespalter og barn med talevansker som vurderes for kirurgisk behandling. Behandlingen er tverrfaglig og foregår for de fleste fra nyfødtperioden og til om lag 20 års alder. Alle barn som blir henvist blir primærbehandlet til den tid som er anbefalt for leppeoperasjonen. Dette finner sted ved 3-4 mnd. alder.

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

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009
Tindlund Rolf S, Holmefjord Anders, Eriksson Jens-Christian Haug, Johnson Gunnar E, Vindenes Hallvard
Interdisciplinary evaluation of consecutive patients with unilateral cleft lip and palate at age 6, 15, and 25 years: a concurrent standardized procedure and documentation by plastic surgeon; speech and language pathologist; ear, nose, and throat specialist; and orthodontist.
J Craniofac Surg 2009 Sep;20 Suppl 2():1687-98, PMID: 19816334

7 forskningspublikasjoner i 2009
Paul K. Sæle
A comparison of pushback and von Langenbeck methods for unilateral CLP
CLEFT 2009

Rolf S Tindlund
Same surgical hands performing the same methods: difference in long term results.

2nd PAN-African congress

Roft S. Tindlund
Pre and postsurgical orthodontic treatment in CLP Patients
2nd PAN-African congress

Rolf S. Tindlund
Challenge of Orthodontic within interdisciplinary team consept of CLP in Addis Ababa
2nd PAN-African congress

Rolf S Tindlund
Treatment of CLP in Norway
2nd PAN-African congress

Rolf S. Tindlund
Interdisciplinary Long term results of 30 consecutive UCLP cases age 25 years
2nd PAN- African congress

Rolf S. Tindlund
Same surgical hands performing the same methods: difference in long term results.
CLEFT 2009

3 forskningsprosjekt i 2009

Åse Sivertsen, Helse Bergen HF
Medikamentbruk i svangerskapet og risiko for utvikling av leppe-kjeve-ganesalte.
Prosjektperiode: 2004 - 2010
Deltakende region: HV

Anders Holmefjord, Nasjonal institusjon
Avgjørende karakteristika for å registrere en produsert språklyd som plosiv eller nasal.
Prosjektperiode: 2004 - 2009
Deltakende region: HV

Rolf S. Tindlund, Universitetet i Bergen
Facial morphology of unilateral cleft lip and palate at age 6 and 15 years.
Prosjektperiode: 2004 - 2009
Deltakende region: HV

Etablerte kvalitetsverktøy

- Medisinsk kvalitetsregister
    - Behandling av barn med LKG, 1999

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
    - Informasjonsmøte til foreldre som selv får barn eller som adopterer barn med LKG., Kurs
    - Årsmøte i Leppe-/ganespalteforeningen, Konferanse

- Kommunehelsetjenesten
    - Helsedirektoratets arbeidsgruppe: Veiledning i oppfølgning av pasienter med VCFS, Konferanse

- Spesialisthelsetjenesten
    - Nasjonalt register for behandling av barn med LKG, Konferanse
    - Norcleft: Fellesmøte for LKG team i Oslo og Bergen, Konferanse
    - Årsmøte i Bergensteamet for LKG behandling, Seminar

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 10 timer
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 40 timer

Flerregional funksjon F-HB6:

Kateterbasert ablasjonsbehandling av hjertearytmier

Ansvarlig: **Ole-Jørgen Ohm** (oohm@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Ablasjonsbehandling av hjerterytmeforstyrrelser har vært et tilbud ved Haukeland universitets-sykehus (HUS) siden 1991 og omkring 400 pasienter behandles i året. HUS har totalansvar for behandlingen i Helse Vest, men tar i mot henvisninger fra hele landet for spesielt kompliserte tilfeller. Enheten har bidratt med kompetanseoppbygning gjennom foredrag og kursvirksomhet både nasjonalt og internasjonalt til ulike målgrupper.

Ablasjonsbehandling av atrieflimmer utgjør nå 40 % av pasientene. Avdelingen får henvist pasienter fra hele landet. Budsjettrammer er den primært begrensende faktor. Maksimal ventetid er nå to år. Virksomheten disponerer 2 laboratorier hvorav et med magnetisk navigasjonsutstyr. Avdelingen har som det eneste i landet, tatt i bruk ablasjonsbehandling med fryseteknikk. I 2009 har en hatt en sterkere satsning på ablasjonsbehandling av dels livstruende ventrikulære arytmier hos pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt.

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

Ablasjonsbehandling av hjerterytmeforstyrrelser har vært et tilbud ved Haukeland universitetssykehus (HUS) siden 1991. Omkring 400 pasienter behandles i året. Miljøet har vært fremst i å ta i bruk nye metoder i Norge. HUS har totalansvar for behandlingen i Helse Vest, men tar i mot henvisninger fra hele landet for spesielt kompliserte tilfeller. Virksomheten har krevd store utstyrsinvesteringer og spesialutdannet personell.

Enheten har bidratt med kompetanseoppbygning gjennom foredrag og kursvirksomhet både nasjonalt og internasjonalt til ulike målgrupper. Tilreisende leger, sykepleiere og teknisk personell har hospitert i laboratoriene i løpet av året. To overleger som arbeider ved andre regionsykehus, har fått sin utdannelse ved HUS. En har etablert virksomhet ved St. Olavs hospital og antallet henvisninger derfra er redusert fra 2007. En overlege står for virksomheten ved Oslo Universitetssykehus (OUS) Ullevål.

Spesialistkandidater i hjertesykdommer fra Stavanger USH får formalisert opplæring i invasiv behandling av hjerterytmeforstyrrelser etter kravene til spesialistutdannelse. I løpet av året har to kandidater gjennomført denne tjenesten (3 måneder hver). En har gitt samme undervisning til leger som inngår i et samarbeidsprosjekt for utdanning av leger fra Tanzania ved at de hospiterer ved HUS.

Ablasjonsbehandling av atrieflimmer utgjør nå 40 % av pasientene. Med dagens ressurser er det bare mulig å behandle 4-5 pasienter pr. uke i tillegg til de med mer enkle rytmeforstyrrelser. Avdelingen får henvist pasienter fra hele landet. Et betydelig antall pasienter henvises fortsatt fra Helse Sør-Øst og Helse Nord. Driften foregår innenfor tildelte budsjettrammer som nå er den begrensende faktor. Maksimal ventetid er nå to år. Per Ivar Hoff ved ablasjonsenheten har ledet en arbeidsgruppe oppnevnt av Helsedirektoratet september 2009 for faglig gjennomgang av ablasjonsbehandling av atrieflimmer i Norge. Rapport avleveres fra gruppen i januar 2010.

I desember 2007 åpnet et nytt laboratorium ved hjelp av gavemidler fra Trond Mohn og Norges Forskningsråd. Virksomheten disponerer nå 2 laboratorier. Det nye laboratoriet har magnetisk navigasjonsutstyr som gjør det mulig å fjernstyre katetre i hjertet fra et operatørrom.

Avdelingen har også som det eneste i landet, tatt i bruk ablasjonsbehandling med fryseteknikk. Metoden er særlig aktuell ved arytmibehandling hos barn og ved risiko for skade på normalt ledningssystem på grunn av arytmisubstratets lokalisasjon.

I 2009 har i økende grad utført ablasjonsbehandling av dels livstruende ventrikulære arytmier hos pasienter med strukturell hjertesykdom som gjennomgått hjerteinfarkt eller kardiomyopati. Disse pasientene har ofte allerede fått implantert automatisk defibrillator (ICD) og har prøvd alle tilgjengelige antiarytmika pga hyppige arytmianfall. Behandlingen er mest aktuell hos denne pasientgruppen ved vedvarende (incessant)arytmi og ved svært hyppige anfall av arytmi med ICD innslag.

Evaluering
Hjerteavdelingen har vært ledende i Norge innen kateter ablasjonsbehandling av hjertearytmi fra 1991. Ablasjon av atrieflimmer ble tatt opp i 2001 og har vært utført hos mer enn 1000 pasienter til nå. Avdelingen har bistått operatører ved UNN i Tromsø ved oppstart av denne typen ablasjon i 2009 og også ved Ullevål avdelingen av Oslo Universitetssykehus i 2009.

På grunn av erfaren stab og stort behandlingsvolum har det vært mulig å gi denne veiledning.

En slik kompetansefunksjon vil være mulig videre men enheten har behov for en egen utdanningsstilling for slike formål.

Bemanning: 3 overleger, hvorav 2 med doktorgrad, 0,5 delstilling tekniker/ingeniør 1 professor (emeritus) 2 sykepleiere i driften. Ønske: En B - grenstilling for utdanningsfunksjon. Økning av stab med 2 sykepleiere.

Nøkkeltall 2009
Årsverk: 6,50

Nyhenviste pasienter som er behandlet 383 hvorav
- Helse Vest RHF: 80 %
- Helse Sør-Øst RHF: 8 %
- Helse Midt-Norge RHF: 2 %
- Helse Nord RHF: 10 %

ICD-10 koder: I47.1,I47.2,I48

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2009
Solheim Eivind, Off Morten Kristian, Hoff Per Ivar, Ohm Ole-Jørgen, Chen Jian
Electroanatomical mapping and radiofrequency catheter ablation of atrial tachycardia originating from the donor heart after orthotopic heart transplantation in a child.
J Interv Card Electrophysiol 2009 Jun;25(1):73-7. Epub 2009 jan 16
PMID: 19148717

Ohm Ole-Jørgen, Hoff Per Ivar, Aasen Lars Mikal, Solheim Eivind, Schuster Peter, Off Morten Kristian, Chen Jian
[Catheter ablation of tachyarrhythmias in children and adolescents]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Feb;129(4):291-5.
PMID: 19219094

Chen Jian, Off Morten Kristian, Solheim Eivind, Hoff Per Ivar, Schuster Peter, Ohm Ole-Jørgen
Spatial relationships between the pulmonary veins and sites of complex fractionated atrial electrograms during atrial fibrillation.
Pacing Clin Electrophysiol 2009 Mar;32 Suppl 1():S190-3.
PMID: 19250091

Off Morten K, Solheim Eivind, Hoff Per I, Schuster Peter, Ohm Ole-Jørgen, Chen Jian
Atrio-pulmonary vein conduction delay during pulmonary vein isolation for atrial fibrillation is related to vein anatomy, age, and focal activity.
Pacing Clin Electrophysiol 2009 Mar;32 Suppl 1():S207-10.
PMID: 19250096

6 forskningspublikasjoner i 2009
Solheim E et al.
'High-density mapping catheter'
Euro AF symposium September 24-25,2009 London UK

Chen J et al.
'STAR-AF study'
APHRS October 22-25, 2009, Beijing, China

Chen J et al.
'Relationship between recovery of the pulmonary vein potentials and recurrence of atrial fibrillation during longterm follow-up
Europace June 21-24, 2009, Berlin, Germany

Chen J et al.
'New ablation techniques.
Forum of Cardiology, Peking University, April 24-26 2009 Beijing China

Solheim E, MD, Off MK, MSc, Schuster PM, MD,PhD, Hoff PI, MD, Ohm O-J, MD,PhD and Chen J, MD,PhD.
Biochemical Marker Levels After Ablation for Atrial Fibrillation: Difference between Remote Magnetic and Conventional Irrigated
Nordic-Baltic Congress of Cardiology, 3rd - 5th June 2009 Reykjavik, Island.

Solheim E, MD, Off MK, MSc, Schuster PM, MD,PhD, Hoff PI, MD, Ohm O-J, MD,PhD and Chen J, MD,PhD.
There Is a Relation between Self-Reported Arrhythmia Burden, Atrial Size and Pro-Brain Natriuretic Peptide in Atrial Fibrillatio
Nordic-Baltic Congress of Cardiology, 3rd - 5th June 2009 Reykjavik, Island.

2 forskningsprosjekt i 2009

Schuster P, Helse Bergen HF
MAGMA-AVNRT (Samarbeidsprosjekt magnetstyrt ablasjon Bergen NO og Munchen DE).ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00875914
Prosjektperiode: 2009 - 2012
Deltakende region: HV

Chen J, Helse Bergen HF
STAR AF - Flernasjonal studie av ablasjonsmetode ved atrieflimmer
Prosjektperiode: 2007 - 2009
Deltakende region: HV

Etablerte kvalitetsverktøy

- Faglig retningslinje
  - "ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardia Death",, 2006
  - "ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias--executive summary",, 2003
  - ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--excutive summary , 2006

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Spesialisthelsetjenesten
  - Praktisk veiledning ved OUS Ullevål ved atrieflimmerablasjon, Spesialisthelsetjenesten, Veiledningsmateriell
  - Praktisk veiledning ved UNN Tromsø ved atrieflimmerablasjon, Spesialisthelsetjenetsen,, Veiledningsmateriell

Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 32 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 18 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 16 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 64 timer
Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 4 timer
Andre regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 2 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppe oppnevnes i samråd med NCS arbeidsgruppe i arytmi (ole.rossvoll@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykketidspunktet. Følg med på http://hoyspesial.ihelse.net/

Flerregional funksjon F-HB7:

Standard allogen benmargstransplantasjon

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

Aktiviteten i 2009 har vært uendret sammenholdt med foregående år. Kapasiteten har kanskje vært noe bedre, spesielt de siste måneder, men pasienttilgangen har gjort at antallet primærbehandlede er uendret. Antallet kontroller er økende som en naturlig følge av at alle som er transplantert kommer til regelmessige kontroller, det første året hver 3.mnd.og deretter en gang i året uavhengig hvor de bor i landet. Nytt er at en har fått en lege til inn i aktiviteten og som er under opplæring og etter hvert kan overta en del oppgaver. Arealproblemene er fortsatt det som setter størst begrensninger for aktiviteten.

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

Aktiviteten i løpet av de første 5 - 6 mnd. har vært jevn med ca en pasient pr. mnd. Det siste halve året har det imidlertid vært mindre aktivitet, men dette beror hovedsaklig på pasienttilgangen m.h.t. den pasientkategori vi foreløpig behandler dvs. pasienter med beslektet giver unntatt "minitransplantasjoner" som vi foreløpig ikke har tatt opp. En har også unngått de verste komplikasjonene og at pasienter er blitt langtidsliggere.

Evaluering

En har i 2009 tatt unna de pasienter som har meldt seg til det tidspunkt som medisinsk sett har vært ønskelig. Kvaliteten på arbeidet må fortsatt sies å være tilfredsstillende og samarbeidet med andre sykehus godt. Vi har hatt kun ett prosedyrerelatert dødsfall hvilket utgjør 10 % av behandlede pasienter, men tallene er små slik at tilfeldige svingninger slår sterkt ut. En må likevel kunne si at kvaliteten på arbeidet ved avdelingen godt tåler sammenligning med andre avdelinger med samme funksjon både nasjonalt og internasjonalt og en videreføring med etablering også av "minitransplantasjoner" og evt. senere transplantasjoner fra ubeslektet giver vil etter hvert være aktuelt På legesiden er det kun undertegnede som har vært spesielt dedikert til oppgaven. Nytt er at lege under spesialisering har uttrykt interesse for oppgaven og startet intern opplæring med det for øye å overta en del av oppgavene.

På sykepleiersiden har det vært vanskeligere enn tidligere å etablere spesielt dedikert personell da en har mistet to stillinger p.g.a. innsparingstiltak. Dette medfører økt slitasje på de med erfaring og mer "usikkerhet i arbeidet". Det er økt behov for mer dedikert personell.

Koordinatorstilling som ivaretar kontakt med pasienter og pårørende samt med samarbeidende spesialavdeling ved pretransplantasjonsutredning samt fører i pennen rapporteringsskjemaer etter endt behandling, er kun på 50 % og deles med Kreftavdelingen. Dette har medført at vedkommende bare makter å utføre de helt nødvendige oppgavene for at aktiviteten skal "gå rundt". Rapportering og registrering blir dermed betydelig forsinket. Det er imidlertid gode utsikter til at stillingen vil bli økt i kommende år.

Nøkkeltall 2009

Årsverk: 10,00

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
    - Helse Vest RHF: 3
    - Helse Sør-Øst RHF: 0
    - Helse Midt-Norge RHF: 7
    - Helse Nord RHF: 0

Fordelingen av pasienter har vært tilfeldig og er stort sett behandlet fortløpende ettersom de har meldt seg og i praksis nærmest uten ventetid som ikke har vært medisinsk begrunnet.

Alle pasienter behandlet fra egen region ville blitt behandlet etter samme retningslinjer og tidsskjema dersom de var henvist fra annen region

ICD-10 koder: C92.0, C91.0

Etablerte kvalitetsverktøy

• Medisinsk kvalitetsregister
  • EBMT registry(European Bone-marrow Transplantation Registry, 1990

• Biobank
  • U.s.av cellulær immunitet V immunsvikt etter STC-transpl, 2006

• Faglig retningslinje
  • Evidence baserte retningslinjer for allogen STC transpl.utarbeidet våren 2008 av gruppe utnevnt av HD, 2008

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

• Pasienter og pårørende
  • Forelesninger gitt av lege/sykepleier i regi av pasientorganisasjon "Margen", Seminar

• Spesialisthelsetjenesten
  • Undervisning for spesialistkand.om transplantasjon som ledd i kurs om blodsykdommer generelt og behandling av disse , Kurs

Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 0 timer
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 0 timer
Andre regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 0 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 0 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 0 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 20 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Lorentz Brinch (lorentz.brinch@rikshospitalet.no), Helse Sør-Øst RHF
Malvin Sjo (malvin.sjo@helse-bergen.no), Helse Vest RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykketidspunktet. Følg med på http://hoyspesial.ihelse.net/

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB1:

Nasjonalt kompetansesenter for helsetjenestens kommunikasjonsberedskap (KoKom)

Ansvarlig: **Egil Bovim** (egil.bovim@kokom.no), Helse Bergen HF

Nasjonalt kompetansesenter for helsetjenestens kommunikasjonsberedskap (KoKom) ble etablert av Sosial- og helsedepartementet i 1997, og skal monitorere og videreutvikle medisinsk nødmeldetjeneste, og bidra til at medisinsk nødmeldetjeneste fungerer optimalt som en del av helsetjenesten.

KoKom har en nettverkbyggende rolle nasjonalt og internasjonalt, og er også faglig engasjert i personellopplæring og i utviklingen av verktøyene som blir brukt i medisinsk nødmeldetjeneste. Virksomheten ved KoKom er i stor grad prosjektrettet; senteret har ikke forvaltningsoppgaver.

http://www.kokom.no

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

Også i 2009 var virksomheten ved KoKom preget av Nødnettprosjektet der vi medvirket i ulike grupper (kontrollroms-, opplærings-, prosedyre- og informasjonsgruppe). Helsedirektoratet er fortsatt vår største oppdragsgiver. Utenom prosjektporteføljen fra direktoratet har KoKom videreført forprosjektet vedrørende eCall i Norge. Styringsgruppen og finansieringen kommer fra Samferdsels-, Justis-, og Helse- og omsorgsdepartementet.

Mye av aktiviteten ved KoKom avspeiler også at 2009 var det første året der senterets LV/AMK-simulator var i ordinær drift. Simulatoren har vært flittig benyttet i presentasjoner, i veiledningsvirksomhet, samt at den er blitt benyttet i tester. Et prosjekt som fikk mye oppmerksomhet var Kartlegging av virksomhetsdata, der data fra fire AMK-sentraler ble samlet og systematisert. Målingen indikerte at det på landsbasis er ca. 300.000 henvendelser på nødnummer 113 pr. år, i tillegg til ca. 580.000 innkomne samtaler om nødrelaterte problemstillinger fra f. eks legevakt eller andre som benytter alternative nummer til AMK sentralen.

KoKom deltar i følgende nasjonale fora: Samarbeidsrådet for nødrelaterte problemstillinger, Samarbeidsrådet for S@mspill 2007 og Forum for regionale AMK-sentraler. KoKom er representert i referansegruppene for Nasjonalt senter for legevaktsmedisin og for Nasjonalt kompetansesenter for prehospital akuttmedisin.

Internasjonalt deltar vi i EU-kommisjonens eCall-prosjekt gjennom ulike komiteer. I ETSI deltar vi i EMTEL, den tekniske komiteen for nødkommunikasjon (”Emergency Telecommunication”). I TETRA-Association avgrenser vi vår aktivitet til deltakelse i OUA (Operatør-og brukerforeningen). KoKom deltar også i Public Safety Communication Europe. (PSCE). PSCE skal rådgi EU-kommisjonen i alle spørsmål som har med kommunikasjon i forhold til nødetatene, og er et resultat av rammeverksprosjektet NARTUS. Egil Bovim er president i PSCE frem til juni 2010, og formann i brukerkomiteen frem til 2012.

Evaluering

KoKoms tverrfaglige kompetanse (helsefaglig/teknisk/organisatorisk), gir basis for å kunne bistå øvrige instanser på ulike nivåer i spørsmål som angår medisinsk nødmeldetjeneste. Innenfor den akuttmedisinske virksomheten er det vår rolle å bidra til ivaretakelse av samspillet mellom medisinske, tekniske og organisatoriske forhold i de ulike delene av tjenesten. Vi har også i 2009 gjennomført prosjekter vi mener er nyttige for tjenesten.

Vår etter hvert vel fungerende test LV/AMK-simulator åpner for praktisk rettet virksomhet i forhold til så vel tekniske som organisatoriske landevinninger i tjenesten. Sentralen har en viktig funksjon i forhold

til å forhåndsteste produkter fra leverandører i reelle omgivelser før implementering i operative sentraler. Erfaring viser at dette vil kunne øke sikkerheten vesentlig i forbindelse med endringer.

KoKoms ansatte innehar følgende kompetanse: Helsefag (lege, spesialist i samfunnsmedisin, sykepleiere, ambulansepersonell). Informasjonskompetanse (journalist, bachelor medievitenskap, cand.mag). Teknisk kompetanse (ingeniør). Økonomi/ administrativ kompetanse. I 2010 øker KoKom senterets kompetanse innenfor området IKT.

Nøkkeltall 2009

Årsverk: 5,60

9 forskningspublikasjoner i 2009

Juvkam P.C, Aksnes A.O, Dreyer K & Jensen Å
Håndbok - kommunikasjon og samhandling i akuttmedisinske situasjoner
Februar 2009

Falkevik J, Jensen Å & Wik U
Somatiske akuttmottak - kommunikasjonslinjer internt
April 2009

Falkevik J, Helland T & Jensen Å
Kartlegging av virksomhetsdata fra nødmeldesentraler i helse
Mars 2009

Bovim E
Funksjonshemmedes tilgang til nødnumrene
2009

Blinkenberg J, Jensen Å & Press K
Helseradio og varsling ved rød respons sett fra AMK
Utposten Nr. 2. 2009

Øen T.O & Dreyer K
Prosedyrar nytt nødnett
September 2009

Blinkenberg J, Bovim E & Holm Hansen E
Forprosjekt prehospitalt beslutningsstøttesverktøy
2009. Samarbeidsprosjekt med NKLM

Bovim E, Jensen Å, Solberg S & Østli E
SMS in Emergency Communication Reykjavik 2009
November 2009

Bovim E, Jensen Å, Solberg S & Østli E
SMS i nødmeldetjenesten. Reykjavik, november 2009
November 2009

16 forskningsprosjekt i 2009

Tor Helland, Nasjonal institusjon
Kartlegging av virksomhetsdata fra nødmeldesentraler i helse
Prosjektperiode: 2009 - 2009
Deltakende region: HV

Jan Falkevik, Nasjonal institusjon
Alternativ signalering i RBO-RBO-kommunikasjon
Prosjektperiode: 2009 - 2009
Deltakende region: HV

Åge Jensen, Nasjonal institusjon
Medisinsk nødmeldetjeneste og kulturelle minoriteter
Prosjektperiode: 2009 - 2010
Deltakende region: HV HSØ

Kristine Dreyer, Nasjonal institusjon
Håndtering av lydlogg i AMK- og LV-sentraler
Prosjektperiode: 2009 - 2010
Deltakende region: HV

Tor Helland, Nasjonal institusjon
Nødnett

Prosjektperiode: 2009 - 2010
Deltakende region: HV

Tor Helland, Nasjonal institusjon
Helseradiodatabase
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Egil Bovim, Nasjonal institusjon
Funksjonshemmede og nødnummer
Prosjektperiode: 2008 - 2009
Deltakende region: HV

Kristine Dreyer, Nasjonal institusjon
Nasjonale prosedyrer nytt nødnett
Prosjektperiode: 2008 - 2009
Deltakende region: HV

Åge Jensen, Nasjonal institusjon
Somatiske akuttmottak - kommunikasjonslinjer internt
Prosjektperiode: 2008 - 2009
Deltakende region: HV

Tor Helland, Nasjonal institusjon
Testplan nødnett - del I
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Kristine Dreyer, Helse Bergen HF
Revisjon håndbok
Prosjektperiode: 2007 - 2009
Deltakende region: HV

Egil Bovim, Nasjonal institusjon
Forprosjekt støttesystemer prehospitale tjenester
Prosjektperiode: 2007 - 2009
Deltakende region: HV HSØ

Kristine Dreyer, Nasjonal institusjon
Brukeropplæring. Nødnett
Prosjektperiode: 2007 - 2009
Deltakende region: HV

Kristine Dreyer, Nasjonal institusjon
Gevinstrealisering i nødnett- helse
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV

Tor Helland, Nasjonal institusjon
Simulator LV/AMK
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV

Egil Bovim, Nasjonal institusjon
eCall nasjonalt prosjekt
Prosjektperiode: 2006 - 2012
Deltakende region: HV

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
    - Tilgang til nødmeldetjeneste for døve, Seminar

- Kommunehelsetjenesten
    - Demonstrasjon av AMK/LV-simulator for NKLM, Seminar
    - Opplæring NKLM om Helsedatabase, Seminar
    - Presentasjon av HE-database for NKLM - UiB, Seminar
    - Informasjon om medisinsk nødmeldetjeneste for funksjonshemmede, Veiledningsmateriell
    - Presentasjon av arbeidsprosesser i AMK, Veiledningsmateriell

- Spesialisthelsetjenesten
    - Diverse presentasjoner for IKT og kommunikasjonsteknisk personell i Helse Vest, Konferanse
    - Demonstrasjon av simulator for NAKMI, Seminar
    - eCall implementation platform. Representanter for de ulike medlemsstatene i EU+Sveits som er involverte i eCall ,

Seminar
- Innlegg om NRDB på Locus brukerforum, Seminar
- Presentasjon av metode for dokumentasjon av test for HDO, Seminar
- Presentasjon av nødmeldetjenesten i Norge, Seminar
- Presentasjon av simulator for gruppen som utredet felles nødnummer, Seminar
- Presentasjon av simulator for Helse Bergen, Seminar
- Presentasjon av simulator for NAKMI, Seminar
- Presentasjon til EU-prosjekt nødmeldetjeneste Baltikum, Seminar
- Skandinavisk nødmeldetjeneste/simulator, Seminar
- Demonstrasjon av simulator for studenter i "master i helseinformatikk" NTNU, Veiledningsmateriell
- Presentasjon av simulator (Locus), Veiledningsmateriell
- Presentasjon av simulator for leverandør (Frequentis), Veiledningsmateriell
- Presentasjon av simulator for leverandør (Motorola), Veiledningsmateriell
- Presentasjon av simulator for leverandør (Telenor), Veiledningsmateriell
- Presentasjon av simulator for leverandør (EADS), Veiledningsmateriell
- SINE presentasjon av medisinsk nødmeldetjeneste og arbeidsprosesser i simulator, Veiledningsmateriell

- Helsepersonell
  - Presentasjon av KoKoms virksomhet i forhold til revisjon av nødmeldetjenesten, Konferanse
  - To foredrag. Nasjonal konferanse om medisinsk nødmeldetjeneste, Konferanse
  - Presentasjon av medisinsk nødmeldetjeneste for islandsk nødmeldetjeneste, Seminar

- Politikere
  - eCall summit. Presentasjon av eCall, Seminar
  - Foredrag om funksjonshemmedes tilgang til nødnummer, Seminar
  - Møte for nødmeldesentraler /EU-kommisjonen, Seminar

Referansegruppe - faglig forankring

Nina Hesselberg (nina.hesselberg@unn.no), Helse Nord RHF
Nils Jul LIndheim (nils.lindheim@helse-sor.no), Helse Sør-Øst RHF
Brit Nordbø (nobr@sus.no), Helse Vest RHF
Alf Henrik Andreassen (alf.andreassen@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Leif Vonen (leif-edvard.vonen@trondheim.kommune.no), Annen tilhørighet

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykketidspunktet. Følg med på http://hoyspesial.ihelse.net/

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB2:

Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling

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

Nasjonalt kompetansesenter for hjemmerespiratorbehandling er en selvstendig enhet underlagt Lungeavdelingen ved Haukeland sykehus administrativt. Kompetansesenterets hovedoppgaver er følgende: 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 kursmateriell 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. Senteret er organisert som en sentral stab lokalisert på HUS med et tverrfaglig nettverk av 27 prosjektmedarbeidere spredt over hele landet. Vårt motto "Økt tilbud og en bedre hverdag for hjemmerespiratorpasienter".

www.helse-bergen.no/avd/hjemmerespiratorbehandling/

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

NKH nettverk – Registerdata – Problematiske forskjeller

Det har vært en gradvis oppbygging av antall prosjektmedarbeidere de siste årene men ingen ytterligere rom for utvidelser i 2009. En stor andel av alle hjemmerespiratorpasienter eller deres hjelpere har vært i kontakt med nettverket, enten som del av prosjektmedarbeiderstilling eller utenom dette. For perioden 2002-2008 var det nær tredobling av antall pasienter. I tidsrommet 2002–07 registrerte 31 sykehus 1 282 hjemmerespiratorpasienter – 133 barn (61,7 % gutter) og 1 149 voksne (54,3 % menn). Aldersspredningen var 5 md.–93 år. Prevalensen av hjemmerespiratorbehandling per 31.12. 2007 var 19,9/100 000 innbyggere og varierte hos barn fra 1,8/ 100 000 (Helse Sør-Øst) til 5/100 000 (Helse Nord), hos voksne fra 13/100 000 (Helse Midt-Norge) til 31/100 000 (Helse Nord). Det var store variasjoner mellom de enkelte helseregioner også når det gjaldt hvilke sykdomsgrupper som ble behandlet.

Utdanning av helsepersonell

Det er avholdt 230 faglige undervisningsmøter i 2009, alt fra kurs eller dagseminar og temadager, til enkeltstående presentasjoner. I tillegg kommer hospitering med grupper eller enkeltpersoner i varierende målestokk. Det er også utstrakt veiledning pr tlf og e-post.

Retningslinjer

Som følge av de føringer Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering la i 2008 ble det iverksatt arbeid med revisjon av høringsutkast for nasjonale retningslinjer i regi av Helsedirektoratet og dette arbeidet er i ferd med å sluttføres ved utgangen av 2009. Arbeidet med en faglig veileder fortsetter i 2010 og kunnskapssenteret er også involvert i arbeidet med å innhente en oppdatert og systematisk kunnskapsoversikt.

Forskning

Det nasjonale registeret utgjør en viktig ressurs for forskning og kvalitetsmål vedrørende hjemmerespirator. Betydelige ressurser ble anvendt på arbeidet med å kvalitetssikre disse data i 2008 hvor en post-doc stipendiat jobbet i fulltidsstilling. En oversiktsartikkel vedrørende status for behandlingstilbudet ble publisert i TdNLf (nr20, 2009) og en artikkel i samarbeid med det svenske registeret for hjemmerespiratorbehandling er også under bearbeidelse. Registerarbeidet er prioritert fremover og ledes av doktor med. Elin Tollefsen i 40 % stilling fra 2009.

Senteret har tilknyttet og finansierer også en 20 % 1.amanuensis stilling ved institutt for indremedisin (Jon Hardie og Sverre Lehmann) med hovedansvar for veiledning av forskningsprosjekter tilknyttet senteret. Hovedfokus for forskningen her har vært angående faktorer forbundet med utvikling respirasjonssvikt hos KOLS pasienter samt utvikling målemetodikk innen lungefunksjonstesting hos KOLS pasienter. PhD-kandidat Eirunn Waatevik Saure ser på prediktorer av hypoxi og hyperkapni

blant 666 deltagere i BergenKOLS studien. PhD-kandidat Nils Henrik Holmedal har nylig startet med en studie for å se på ventilasjonsforhold under søvn hos pasienter med KOLS og hvorvidt slike forhold/endringer kan være forløper til utvikling av respirasjonssvikt. Studier angående prognostisk betydning av arterielle blodgasser, assosiasjon mellom hyperinflasjon og livskvalitet/depresjon blant KOLS pasienter, ultralydveiledet bronkoskopisk provetaking, og effekt av slimmobiliserende tiltak på arterielle blodgasser hos respiratorpasienter. Metode for forenklet kartlegging av dynamisk hyperinflasjon hos KOLS pasienten er utviklet og validert i en studie som var ferdig desember 2007. Forskning innenfor området livskvalitet er et satsningsområde. SRI spørreskjema (Severe Respiratory Insufficiency Index)er oversatt og validert som ledd i en mastegradsoppgave utført av en av våre prosjektmedarbeidere, sykepleier Heidi Markussen. Ytterligere en prosjektmedarbeider, Dagrun Dyrstad avla i 2009 mastegrad med oppgaven ”Hjemmerespiratorbrukere og medvirkning”. Sykepleier Magrethe Klementsby har avlagt mastergrad med fokus på betydningen av hyperinflasjon for utvikling av tungpust og depresjon hos KOLS pasienter (BergenKOLS datasett).

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 500 pasienter og pårørende eller hjelpere vært i kontakt med nettverket i løpet av året. Antall nyoppstartede pasienter i 2009 var over 200 stk.

Evaluering
Opprettholdt høy aktivitet når det gjelder undervisning og kompetansespredning samt økt forskingsinnsats. Behandlingstilbudet er økt, men ulikheter i tilgang på utredning og behandling persisterer. Utvidelse av prosjektmedarbeiderstaben i "utsatte" regioner er fortsatt ønskelig men har ikke vært mulig innefor de økonomiske rammer og reorganisering er derfor nødvendig. Kontaktsykepleierstillinger bør etableres på alle sykehus med ansvar for hjemmerespiratorpasienter. Senteret har samarbeidet med Helsedirektoratet omkring utarbeidelse av nasjonale faglige retningslinjer og dette arbeidet sluttføres primo 2010. Egnede mål for å vurdere kvaliteten på behandlingstilbudet er definert bl.a. gjennom validering og utprøving av instrument for livskvalitet. Forskningsaktiviteten nasjonalt på området er økende og arbeidet med kvalitetsregister står sentralt i fortsettelsen av dette.

Senteret er organisert som et tverrfaglig og nasjonalt nettverk med hovedsakelig deltidsansatte. Sentralt ved HUS senterleder (lungelege) i 100 % stilling, barnelege (20 %), 3 sykepleiere(til sammen 170 %), fysioterapeut (80 %) og sekretær (40 %). Fra 2009 dessuten registeransvarlig lege i 40 % stilling (St. Olav Hospital). Enn videre 20 % førsteamanuensis stilling tilknyttet UiB. Øvrige prosjektmedarbeidere (varierende mellom 24- 29) jobber i 20 % stillinger, barneleger, lungeleger, anestesilege, (spesial-)sykepleiere og fysioterapeuter. De fleste medarbeiderne har sitt virke ved lunge- og barneavdelinger men også innen rehabilitering. Det fleste steder jobber to eller flere prosjektmedarbeidere i team på eget sykehus (Ved Ullevål sykehus 5 prosjektmedarbeidere). Det er en målsetting fremover også å styrke tilknytning til førstelinjetjenesten.

Nøkkeltall 2009
Årsverk: 8,70

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
    - Annen tilhørighet: 200

Antall nye hjemmerespiratorpasienter har de siste tre årene ligget mellom 150 og 200 pr år nasjonalt. Regionale forskjeller i forekomst av behandlingstilbudet er blitt mindre men er fortsatt betydelige. Høyest forekomst har Helse-Nord (31/ 100 000), deretter Helse Vest og Helse Sør Øst som dog er sammenlignbare. Helse Midt ligger lavest (13/100 000). Takket være nettverket og mobile kompetanseteam er langt de fleste pasientene behandlet innenfor egen region og svært få second-opinion pasienter har behøvd å reise utenfor egen region. 4 av 10 pasienter har en nevrologisk grunnsykdom. 2 av 10 er lungesyk og 1 av 4 har adipøs hypoventilasjon. Behovet for second-opinion eller spesialkompetanse er størst innenfor den tiendedel 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, E66.2,

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Roth Kjetil, Hardie Jon Andrew, Andreassen Alf Henrik, Leh Friedemann, Eagan Tomas Mikal Lind
Cost minimization analysis for combinations of sampling techniques in bronchoscopy of endobronchial lesions.
Respir Med 2009 Jun;103(6):888-94.
PMID: 19179062

Eagan T M L, Ueland T, Wagner P D, Hardie J A, Mollnes T E, Damås J K, Aukrust P, Bakke P S
Systemic inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease - results from the Bergen COPD Cohort Study.
Eur Respir J 2009 Jul. Epub 2009 jul 30
PMID: 19643942

Eagan Tomas Ml, Aukrust Pål, Bakke Per S, Damås Jan Kristian, Skorge Trude D, Hardie Jon A, Ueland Thor, Mollnes Tom Eirik
Systemic mannose-binding lectin is not associated with chronic obstructive pulmonary disease.
Respir Med 2009 Oct. Epub 2009 okt 14
PMID: 19836222

Tollefsen Elin, Gulsvik Amund, Bakke Per, Fondenes Ove
[Prevalence of home ventilation therapy in Norway]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Oct;129(20):2094-7.
PMID: 19855446

12 forskningspublikasjoner i 2009

B. Aarli, R. Jensen, T. Eagan, P. Calverley, P. Bakke, J. Hardie
Within-day repeatability and signal to noise ratio for IOS parameters and FEV1 in smokers with and without COPD
European Respiratory Society Annual Congress, September 2009, Vienna, Austria

E. W. Saure, T. M. L. Eagan, P. S. Bakke, R. Jensen, J. A. Hardie
Predictors of PAO2 and PaCO2 in COPD patients
European Respiratory Society Annual Congress, September 2009, Vienna, Austria

M. Waatevik, P. Bakke, J. Hardie, T. Eagan
Predictors of oxygen desaturation in the six-minute walk test in COPD patients
European Respiratory Society Annual Congress, September 2009, Vienna, Austria

R. Parajuli, O. MØrkve, J. Hardie
Prevalence of tobacco smoking and obstructive airway impairment in high-altitude porters in the khumbu valley of Nepal
European Respiratory Society Annual Congress, September 2009, Vienna, Austria

A. Edvardsen, A. AkerØ, T. M. L. Eagan, M. Ryg, J. A. Hardie, P. S. Bakke, O. H. SkjØnsberg
Air travel habits in patients with COPD
European Respiratory Society Annual Congress, September 2009, Vienna, Austria

Johannessen, T. M. Eagan, J. Hardie, P. Bakke
Associations between passive smoking in childhood and COPD among adult smokers
European Respiratory Society Annual Congress, September 2009, Vienna, Austria

B. Gjerde, MD, T.M.L. Eagan, MD, PhD, J.A. Hardie, MD, PhD, P.S. Bakke, MD, PhD
[Poster Board #K4] Which Disease Characteristics in COPD Are Related to Comorbidities?, [Publication Page: A1454]
American Thoracic Society International Conference, May 2009, San Diego, USA

T.D. Skorge, MD, T.M.L. Eagan, MD, PhD, P.S. Aukrust, MD, PhD, P.S. Bakke, MD, PhD, J.K. Damas, Md, PhD, T. Ueland, PhD, J.A. Hardie, MD, PhD, T.E. Mollnes, MD, PhD
MBL Deficiency and COPD, [Publication Page: A3956]
American Thoracic Society International Conference, May 2009, San Diego, USA

E.W. Saure, MD, T.M.L. Eagan, MD PhD, P.S. Bakke, MD PhD, J.A. Hardie, MD PhD
[Poster Board #J18] Predictors of Hypoxia and Hypercapnia in COPD Patients
American Thoracic Society International Conference, May 2009, San Diego, USA

T.M.L. Eagan, MD, PhD, P.S. Bakke, MD, PhD, E. Breen, PhD, J.A. Hardie, MD, PhD, M.H. Malek, PhD, P.D. Wagner, MD, PhD
[Poster Board #628] CRP, TNF-R1, OPG and Body Composition in COPD
American Thoracic Society International Conference, May 2009, San Diego, USA

Andersen T, Hardie J, Fondenes O
Respiratory muscle training in cervical spinal cord injury
JIVD 2009, Verdenskongress Barcelona

Enright P, Lehmann S
Spirometry in old age: feasibility and interpretation
Eur Respir Mon 2009;43:25-34

7 forskningsprosjekt i 2009

Jon Hardie, Universitet i Bergen, Universitetet i Bergen
KOLS og hvileøs søvn?
Prosjektperiode: 2009 - 2011
Deltakende region: HV HSØ

Tiina Andersen, Helse Bergen HF
Sekretmobilisering hos hjemmerespiratorpasienter
Prosjektperiode: 2008 - 2011
Deltakende region: HV

Heidi Markussen, Helse Bergen HF
Livskvalitet hos hjemmerespiratorbrukere, NSD 16001
Prosjektperiode: 2008 - 2011
Deltakende region: HV

Jon Hardie, Helse Bergen HF
Diagnostisk utbytte av endobronkial ultralyd
Prosjektperiode: 2005 - 2010
Deltakende region: HV

Jon Hardie, Helse Bergen HF
Sekretmobilisering hos hjemmerespiratorpasienter
Prosjektperiode: 2005 - 2010
Deltakende region: HV

Jon Hardie, Helse Bergen HF
Lungefunksjon hos eldre: Luftveisplager og referanseverdier
Prosjektperiode: 1999 - 2013
Deltakende region: HV

Amund Gulsvik, Universitetet i Bergen
Helseundersøkelsen i Hordaland (HUSK)
Prosjektperiode: 1999 - 2015
Deltakende region: HV

Etablerte kvalitetsverktøy

- Medisinsk kvalitetsregister
    - Nasjonalt register for hjemmerespiratorbehandling, 2002

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
    - Barn med NMS, VPAP beh. ,Kristiansand, Kurs
    - Bi-level-PAP- behandling hos barn,SUS, Kurs
    - BiPAP - undervisning hjemme hos bruker ,Tønsberg, Kurs
    - Bruk av CPAP under søvn hos barn,SUS, Kurs
    - Limb-Girdle muskeldystrofi og respirasjonssvikt,Volda, Kurs
    - Nærings- og mestringskurs for pasienter med nevrologisk grunnsykdom: Pustesvikt og pustestøtte,t. Olavs Hospital, Kurs
    - OSAS, CPAP, BIPAP, Maskebruk,Tønsberg, Kurs
    - Pasient med bronkiolitis obliterans og LTOT.,, Kurs
    - Polioforeningen- fagrådsmøte,Oslo, Kurs
    - Sekretmobilisering,BKB, Kurs
    - Skifte av trachealkanyle,, Kurs
    - Teori og praxis LTOT,, Kurs
    - Undervisning for muskelsyke ungdommer,Gardemoen, Kurs
    - Hjemmerespirator og pårørende,Kristiansand, Seminar
    - Info og tips til veiledningshefte til brukere av maske BiPAP hjemme,Drammen, Veiledningsmateriell
    - Infohefte til pas med tanke på planlagt trakeostomi,NLSH, Bodø, Veiledningsmateriell
    - Informasjonshefte til pas med tanke på planlagt trakeostomi,NLSH, Veiledningsmateriell
    - Utarbeidet infohefte til pasient som skal inn for BiPAP tilpasning,NLSH, Bodø, Veiledningsmateriell

- Kommunehelsetjenesten
    - 24-timers - hjemmerespirator,Holmestrand, Kurs
    - Akuttsituasjoner, HLR,Finnøy kommune, Kurs
    - Akuttsituasjoner, HLR,Stavanger kommune, Kurs
    - Ansvarsmøte, hjemmebesøk hjemmerespiratorbruker,Konsmo, Kurs

- BiPAP og hostemaskin,Sortland, Kurs
- BIPAP ved NMD,SØF, Kurs
- Bipap,Drevsjø, Kurs
- Demonstrasjon respirator, sug, alarmer etc.,Bruker i Stavanger kommune, Kurs
- Dialogforum Frogn Kommune-Als og hjemmerespirator,Drøbak, Kurs
- Dystrofia myotonica og hjemmerespirator,Kinsarvik, Kurs
- Elisée 150 og tverrsnittsskade,Måløy, Kurs
- Hjemmebesøk og kurs for hjelpere til hjemmeresp. bruker ,Farsund, Kurs
- Hjemmebesøk pas med NMD. Opplæring av pårør. og helsepersonell,Farsund, Kurs
- Hjemmebesøk, barn med NMS, VPAP beh. ,Kristiansand, Kurs
- Hjemmerespirator ved NMD via trakeostomi,SØF, Kurs
- Hjemmersepirator ved NMD via trakeostmi,Peer Gynt Sykehjem, Kurs
- Hjemmføring av respiratorpasient,Bodø kommune, Kurs
- HLR, Tracheostomi,, Kurs
- Kraniopharyngeom, hypofysesvikt, akutt resp. svikt, tracheostomi, HLR,, Kurs
- Kronisk respirasjonssvikt og hjemmerespirator,Kirkenes sykehus, Kurs
- Kronisk respirasjonssvikt og hjemmerespirator,Tromsø, Kurs
- Kronisk respirasjonssvikt og hjemmerespirator,Vardø, Kurs
- Kronisk respirasjonssvikt og hjemmerespirator. ALS.,Malangen, Balsfjord, Kurs
- Lærdalsbag - opplæring,Pasient-team, Kurs
- Mekanisk sekretmob + lft,Bergen Kommune, Kurs
- Oksygen, CPAP,SUS, Kurs
- Oppfølging av hjemmerespiratorbehandling,Korttidsavdeling sykehjem, Bodø, Kurs
- Opplæring Eliseè ved ALS,Hjemmebesøk, Kurs
- Opplæring Eliseè ved musledysrofi,Hjemmebesøk, Kurs
- Opplæring inhalasjonsapparat ved ALS,Hjemmebesøk, Kurs
- Opplæring kanyleskift ved ALS/MD,Sykehus/hjemmebesøk, Kurs
- Opplæring sug,Hjemmebesøk/sykehus, Kurs
- Opplæring Syncrony ved ALS,Hjemmebesøk, Kurs
- Opplæring Syncrony ved PickWick,Sykehjem, Kurs
- Opplæring ved skifte av respirator til Elisee 150,Mo i Rana, Ytteren, Kurs
- Opplæring VPAP - ved ALS,Hjemmebesøk, Kurs
- Opplæring VPAP - ved KOLS,Hjemmebesøk, Kurs
- Opplæring VPAP - ved muskeldystrofi,Hjemmebesøk/sykehus, Kurs
- Polio og respirasjonsproblemer,Hamar, Kurs
- Respirasjonssvikt - BiPAP-behandling ved muslelsykdom,Hj.spl.- Fusa kommune, Kurs
- Respirasjonssvikt ved ALS - ventilasjonsstøtte ,Hj.spl. Fyllingsdalen, Kurs
- Respirasjonssvikt ved KOLS - BiPAP-behandling,Hj.spl. Arna, Kurs
- Respiratorbehandling; hjelpemidler og prosedyrer,Stadiontunet sykehjem, Kurs
- Respiratortilpasning med munnstykke, Bergen, Kurs
- Respsvikt ved fedme (for fastleger) ,Skien, Kurs
- Sekretmobilisering,BKB/ Bergen kommune , Kurs
- Spinal muskelatrofi og hjemmerespirator,Bergen, Kurs
- Tracheostomi, Kurs
- Trakeostomistell, suging, bagging, demo respirator,Bokollektiv, Stavanger kommune, Kurs
- Trakeostomistell, suging, bagging,Bokollektiv, Stavanger kommune, Kurs
- Tverrsnittskade og HMV,Eid sykehus, Kurs
- Årsaker til ventilasjonssvikt og behandling med NIV: OSAS-OHS-KOLS,Oslo, Kurs
- Den ressurskrevende bruker med fokus på teamet og deres utfordringer,Kristiansand, Seminar

- Spesialisthelsetjenesten
  - 12e JOURNÉES INTERNATIONALES DE VENTILATION À DOMICILE- kongress Barcelona prosjektmedarbeidersamling,Barcelona, Kurs
  - Airway clearence, tracheal suctioning,Stresa, ERCA, Kurs
  - Akutt og kronisk respirasjonssvikt,Rikshospitalet, Kurs
  - ALS multidisiplinært,Nevrologisk avdeling, HUS, Kurs
  - BiPAP med O2,NLSH, Bodø, Kurs
  - Bipap,SI,Elverum, Kurs
  - Bruk av Cough Assist,Barneintensiv , Kurs
  - Bruk av SRI til måling av livskvalitet hos hjemmerespiratorbrukere,San Antonio, AARC, Kurs
  - Bytte av respirator til Elisee 150,NLSH, Bodø,med.avd., Kurs
  - Cough Assist, innstilling og etablering ,NLSH; fysikalsk avd, Kurs
  - Cough Assist-rengjøring og bestilling,NLSH; fysikalsk avd, Kurs
  - CPAP i akuttbehandling, bronkiolitt, transcutan PCO2-måling,SUS, Kurs
  - CPAP kontinuerlig og intermitterende,SUS, Kurs
  - CPAP/BIPAP/VPAP/BIPAP Synchrony/ Legendair/ Elisee for leger,, Kurs
  - DPS-diafragmapacemaker stimulering,Nevrologisk avdeling, HUS, Kurs
  - Elisée 150 behandling,Volda, Kurs
  - ERCA- European respiratory care association,Stresa, Kurs
  - Etablering av IMP2 ved Cystisk fibrose,NLSH, Bodø, Kurs
  - Etikk og lungemedisin (lungesykepleiere),SiV, Kurs
  - Handlingsplan ved uventede hendelser,, Kurs
  - Hjemmebesøk/ evalueringsmøte etter hjemreise. Hjemmerespiratorpasient,Lillesand, Kurs
  - Hjemmerespirator og ALS.,UNN Tromsø, nevrologisk avdeling, Kurs
  - Hjemmerespirator ved MND via trakeostomi,SØF, Kurs
  - Hjemmerespiratorbehandling maskiner og prosedyrer,NLSH, Bodø, Kurs

- Hjemmerespiratorbehandling generelt, trakeostomi,Universitetet i Stavanger, Kurs
- Hjemmerespiratorbehandling ved nevrologisk grunnsykdom,Nevrologisk avdeling, St. Olavs Hospital, Kurs
- Hjemmerespiratorbehandling,Lillehammer, Kurs
- Hjemmerespiratorbehandling,Rikshospitalet, Kurs
- Hjemmerespiratorbehandling-Noe for intensivavdeling,Oslo, Kurs
- Hospitering vedrørende IMP2,Haukeland Universitetssjukehus, Kurs
- Hypoventilasjon og hjemmerespiratorbehandling, diagnostikk, utredning og behandling.,Haukeland Universitetssykehus, Kurs
- Hypoventilasjon,Rikshospitalet, Kurs
- Håndtering av tracheostomi,HUS, Kurs
- IMP 2,Med avd, UUS, Kurs
- Individuell undervisning + serifisering av 12 assleger 30 min på hver, , Kurs
- KOLS og hvileløs søvn,Glittre klinikken, Kurs
- LTOT, Kurs
- Lungeforum Innlandet-Hjemmerespiratorbehandling,Lillehammer, Kurs
- Lungekurs- kronisk hypoventilasjon,Bergen, Kurs
- Lungepasienten - teori og praksis ifht. BiPAP - behandling ,SIV, Kurs
- Mekanisk hostestøtte,NLSH, Bodø, Kurs
- Mekanisk sekretmobilisering,BKB / HUS, Kurs
- Mekanisk sekretmobilisering,HUS, Kurs
- Moderne hjemmerespiratorbehandling,Nevrologisk avdeling, HUS, Kurs
- Non-invasiv venilasjonsstøtte til barn. Diagnostikk og behandling,Sykehuset Østfold , Kurs
- Non-invasiv ventilasjonsstøtte hos hjemmerespiratorpasienter,Lungeavdelingen, St. Olavs Hospital, Kurs
- Non-invasiv ventilasjonsstøtte ved adipositas hypoventilasjonssyndrom,Lungeavdelingen, St. Olavs Hospital, Kurs
- Non-invasiv ventilasjonsstøtte ved stabil KOLS?,Lungeavdelingen, St. Olavs Hospital, Kurs
- Ny pas trach + hjemmeresp.INT avd - etter hvert dekanylert pga bedring,Kristiansand, Kurs
- Nytt innen NIV utstyr,Oslo, Kurs
- Opplæring BiPAP, Cough Assist og pulsoxymeter og hjelp med tilpasning av pas. på BiPAP.,NLSH, Lofoten, Kurs
- Opplæring på BiPAP,NLSH, Bodø, Kurs
- Opplæring på respirasjonsenheten ad BiPAP, masker og pulsoxymeter,NLSH, Bodø, Kurs
- Opplæring på V-PAP III S/T A,NLSH, Bodø- med.avd, Kurs
- Opplæring VPAP III STA - pandemi,Lunge post 3, Kurs
- Overvåking og observasjon av hjemmeresp..pas.,HUS, Kurs
- Polysomnografi ved KOLS,Glittre klinikken, Kurs
- Presentasjon av Elisee,, Kurs
- Respirasjonsfysiologiske betraktninger ved type 1 og type 2 respirasjonssvikt,NKH, Kurs
- Respirasjonssvikt - ventilasjonsstøtte ,SBH - HUS, Kurs
- Respirasjonssvikt for leger,Diakonhjemmet, Kurs
- Respirasjonssvikt og ventilasjonsstøtte,bligatorisk lungekurs for hovedspesialiteten indremedisin (TH-24008), Kurs
- Respirasjonssvikt type 2, oppfølging,Helgelandssykehuset, Sandnessjøen, Kurs
- Respirasjonssvikt ved fedme ,RH , Kurs
- Respirasjonssvikt ved fedme,Tromsø, Kurs
- Respirasjonssvikt; utredning og behandling,Helgelandssykehuset, Sandnessjøen, Kurs
- Respiratoravvenning,Bergen, Kurs
- Samarbeid om pasienter med maskebehandling, SSHF Arendal,Arendal, Kurs
- Samarbeid med lungelege ad kontroll av BiPAP pas ved NLSH, Lofoten,NLSH, Bodø, Kurs
- Sekretmobilisering,SBH, Kurs
- Sertifisering av fysioterapeuter I egen avdeling i CA og IMP2,Kristiansand, Kurs
- Sertifisering i hjemmerespiratorer,HUS, Kurs
- Sertifisering i respirasjonsstøtte,Haukeland Universitetssykehus, Kurs
- Søvnutredning, ulike behandlinger ,Spinalenheten, HUS, Kurs
- Tracheostomi - kanyler, stell,Nevrologen+ Spinalenheten, HUS, Kurs
- Tracheostomi,NLSH, Bodø, Kurs
- Trakeostomistell, suging, bagging, demonstarsjon respirator,Nevrologisk avd. SUS, Kurs
- Trakeostomistell, suging, bagging, demonstrasjon respirator,Stavanger Kommune, Kurs
- Transcutan PCO2-måling,SUS, Kurs
- Trilogy hjemmerespirator,Bergen, Kurs
- Undervisning ift. KOLS, Pickwick syndrom, med mer, ,Oslo, Kurs
- VPAP – 3 ,NLSH, Bodø, Kurs
- VPAP for sykepleiere,, Kurs
- V-PAP III S/T A,NLSH; Bodø,Nyfødtintensiv, Kurs
- VPAP III STA og VPAP IV ,internundervisn. LA, Kurs
- European Respiratory Society kongress Wien, Konferanse
- Høstmøtet i Norsk forening for lungemedisin, Konferanse
- Lungefysioterapeuters samling Helse sør-øst. IMP2,Tønsberg SIV, Konferanse
- Dialogmøte med direktøren, St. Olavs hospital: Hjemmerespiratorbehandling pasientlogistikk,St. Olavs Hospital, Seminar
- Etiske betraktninger ved respirasjonssvikt,SiV + RH , Seminar
- Hjemmerespiratorbrukere og medvirkning,Universitetet i Stavanger, Seminar
- Klinisk etikk-komite, Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet: Hjemmerespiratorpasient,Rikshospitalet, Seminar
- Vest-Norsk lungeforum, Seminar
- Workshop, CA, CPAP og IMP2,UUS, barneklinikken, Seminar

- Helsepersonell
  - "sirkeltrening"; VPAP, fukter og masker,UUS, barneklinikken, Kurs
  - ALS - Legendair,Valderøya , Kurs

- BIPAP ved NMD,SØF, Kurs
- CPAP-BiPAP-Hjemmerespirator,Lungekurs - HUS, Kurs
- Farsund Omsorgsenter,Farsund, Kurs
- Hjemmebesøk hjemmerespiratorbruker,Lillesand, Kurs
- Hospiterte ved Lillebølgen, inst. for multihandicappede barn,Kristiansand, Kurs
- Kursing for personell rundt ny hjemmerespiratorbruker,NLSH, Bodø, Kurs
- Limb-Girdle muskeldystrofi og respirasjonssvikt,Volda, Kurs
- Lungefysioterapi for barn med underventilering,Sykehuset Innlandet, Kurs
- NFF kurs; Barn og unge med lungesykdommer,NFF, Oslo, Kurs
- Non-invasiv venilasjonsstøtte ,Frambu, Kurs
- Respirasjonssvikt,Haukeland Universitetssykehus, Kurs
- Sertifisering i respirasjonsstøtte,Haukeland Universitetssykehus, Kurs
- Undervisning /opplæring - lungeavdelingen i.fbm. tilpasning av 24-timers respirator bruker,, Kurs
- Undervisning personalet på Lillebølgen, hjem for multihandicappede barn. Cough Assist,, Kurs
- Undervisning personalet på Lillebølgen, hjem for multihandicappede barn. Sekretmobilisering,, Kurs
- Undervisning på Høyenhall i Hole kommune - Ringerike,Ringerike, Kurs
- Evalueringsmøte hjemmerespiratorpasient,Lillesand, Konferanse
- Den ressurskrevende bruker med fokus på teamet og deres utfordringer,Kristiansand, Seminar
- Klinisk etikk-komite, St. Olavs Hospital: Hjemmerespiratorpasient,St. Olavs Hospital, Seminar
- Oppfølging av barn og ungdom med kronisk lungesykdom,HIO, Seminar
- Søvn. nr. 2 2009, Intervjuer/oppslag i media

- Politikere
  - Hjemmerespirator retningslinjer, Helsedirektoratet, Oslo, Kurs

Utdanning av helsepersonell
Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 392 timer
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 77 timer
Andre regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 60 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 85 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 36 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 38 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Bård Forsdahl (bard.forsdahl@unn.no), Helse Nord RHF
Randi Birgitte Solheim Salvesen (randi.salvesen@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF
Vasvija Lejlic (Vasvija.Lejlic@sshf.no), Helse Sør-Øst RHF
Thomas Rajka (thomas.rajka@ulleval.no), Helse Sør-Øst RHF
Britt Skadberg (britt.skadberg@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Johnny Johansen (johgut@online.no), Annen tilhørighet
Asbjørg Kleiveland (asbjorg_kleiveland@hotmail.com), Annen tilhørighet
Dagrun Alvhilde Skylstad (dskylsta@broadpark.no), Annen tilhørighet
Fred Henry Bergmann (f-heberg@online.no), Annen tilhørighet

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykketidspunktet. Følg med på http://hoyspesial.ihelse.net/.

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB8:

Nasjonalt kompetansesenter i vestibulære sykdommer

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

Svimmelhet er et vanlig helseproblem. Ti prosent av befolkningen angir plager med svimmelhet og dårlig balanse. Symptomene fører til redusert livskvalitet, tap av arbeidsevne og store samfunnsutgifter. I 2008 utbetalte NAV 294 millioner kroner i sykepenger til pasienter med svimmelhet (ICPC-kode N17 og H82) som hoveddiagnose. I tillegg kommer arbeidsgiverperioden på 16 dager for hvert sykmeldingstilfelle.

Kompetansesenteret forsker på og formidler kunnskap om vestibulære sykdommer, dvs. sykdommer i balanseorganet i det indre øret og dets forbindelser til hjernen. Det tilknyttede balanselaboratoriet tilbyr landets mest omfattende utredning av vertigopasienter, og ca 31 % av pasientene kommer fra andre helseregioner. I tillegg er senteret en viktig del av det dykkermedisinske miljøet i Bergen inkludert landsfunksjonen for utredning av yrkesdykkere. Senteret utreder majoriteten av norske pasienter med ubehandlede vestibularisschwannomer.

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

Antall undersøkte pasienter økte med 30 % fra 2008 til 2009.

Pasienter med vestibularisschwannom utgjør en viktig gruppe både når det gjelder behandling, rehabilitering og forskning. Senteret vil fortsette å spille en viktig rolle for denne pasientgruppen, og aktiviteten kan komme til å øke dersom Haukeland universitetssykehus tildeles landsfunksjon for behandling av disse svulstene. Senteret har med lege og fysioterapeut medvirket til lærings- og mestringskurs for disse pasientene, som ble avholdt fire ganger i løpet av høsten 2009. Senteret ønsker å videreføre forskningsprosjekt på balansefunksjon hos pasienter med vestibularisschwannom i samarbeid med Nevrokirurgisk avdeling.

Dykkere utgjør en viktig pasientgruppe da disse ofte får øreskader som i noen tilfeller kan føre til forstyrrelser av balanseorganet i det indre øret. Senteret er en samarbeidspartner i Landsfunksjon for utredning av yrkesdykkere med tanke på yrkesskade/-sykdom og Nasjonalt kompetansesenter for hyperbar- og dykkermedisin. I den forbindelse avholdes jevnlig møter med Yrkesmedisinsk avdeling. Et doktorgradsprosjekt i dykkemedisin er i ferd med å avsluttes, og forskningssamarbeidet ønskes videreført.

Den vanligste årsaken til akutt vertigo er sykdommen benign paroksysmal posisjonsvertigo (BPPV). Senteret fikk senhøstes 2009 installert en spesialbygd stol for diagnostikk og behandling av denne sykdommen. Stolen finnes per i dag kun 11-12 steder i verden og muliggjør detaljert diagnostikk som vil kunne føre til at senteret blir blant de verdensledende både når det gjelder forståelse og behandling av denne vanlige tilstanden.

Senteret har i 2009 markert seg sterkt i 2009 også innen undervisning. I tillegg til å undervise fire kull av medisinske studenter årlig, holdes foredrag for pasienter, leger i utdanning, legespesialister og annet helsepersonell. Prosjektet En vei ut av svimmelheten ble fullført i 2009. Dette har som mål å bidra til bedre behandling til svimle over hele landet, uansett bosted. Prosjektet har to deler: Selvhjelpspakke for svimle - nettbasert veiledning for pasienter med svimmelhet, og Veileder for leger i diagnostikk og behandling av svimmelhet. Resultatet har blitt nettsider med informasjon av høy kvalitet for pasienter og leger, i tillegg til trykkingen av boken "Svimmelhet - diagnostikk og behandling", som allerede er etterspurt av leger og fysioterapeuter. Prosjektet var finansiert med midler fra stiftelsen Helse og rehabilitering i samarbeid med Hørselshemmedes landsforbund. Prosjektets nettside finnes på www.balanselaboratoriet.no

På forskningssiden har det i forhold til bemanningen vært god aktivitet i 2009. Kjersti Wilhelmsen leverte inn PhD-avhandlingen "Symptoms and signs in patients with long-lasting dizziness". Disputas er planlagt. Frederik Goplen skriver på avhandlingen "Effects of diving on hearing and balance". Tre

artikler er publisert, og den fjerde innsendt. Lene Kristiansen har videreført samarbeidsprosjektet med St. Olavs hospital i Trondheim. Flere forskningsprosjekter er i gang.

Evaluering
Pasienter med svimmelhet utgjør en stor gruppe med symptomer som hemmer livskvalitet og arbeidsevne i betydelig grad. Utredningstilbudet i Norge er bedret i de senere år, men avhenger fortsatt i betydelig grad av pasientens bosted. Behandlingstilbud i form av rehabilitering synes å være begrenset over hele landet.

Forskning på svimmelhet og vestibulære sykdommer drives i liten grad utenom ved vårt laboratorium.

Det samlede bildet tilsier derfor behov for et kompetansesenter. Balanselaboratoriet driver informasjonsprosjekter for pasienter, pårørende og helsearbeidere, og har publisert nasjonale retningslinjer for Menières sykdom. Det arbeides også med retningslinjer for andre sykdommer og for rehabilitering. Balanselaboratoriet har flere pågående forskningsprosjekter med samarbeidspartnere lokalt og i andre regioner. Senteret har også markert seg sterkt i undervisning av pasienter og leger gjennom foredrag, nettsider, artikler, lærebokkapitler og bøker.

Kompetansesenteret har tilknyttet to øre-nese-halsspesialister, en audiograf, to ingeniører og en tekniker, alle i deltidsstillinger. En fysioterapeutstilling deles av tre fysioterapeuter.

Legestillingene er i stor grad benyttet til pasientrettet arbeid, undervisning og fullføring av påbegynte forskningsprosjekter. Ytterligere en lege bør tilknyttes i deltidsstilling for å videreføre og øke senterets forskningsaktivitet.

På fysioterapeutsiden er bemanningen nå tilstrekkelig til å ivareta behovet både for pasientbehandling, undervisning og forskning. To av fysioterapeutene driver per i dag forskningsprosjekter.

Laboratoriet er tilstrekkelig utrustet på ingeniørsiden.

To vestibularisassistenter (en audiograf og en sykepleier) deler en 90 % stilling ved laboratoriet. Neste år ønskes dette utvidet til 100 %, fortrinnsvis delt av tre personer for å gjøre laboratoriet mindre sårbart ved sykdom.

Nøkkeltall 2009
Årsverk: 3,50

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
    - Annen tilhørighet: 219
    - Helse Vest RHF: 629

Alle henviste pasienter fra egen region blir tatt imot til utredning. Alle henvisninger fra andre regioner tas imot, forutsatt at epikrise fra spesialist vedlegges. Noen henvisninger returneres på dette grunnlaget, men blir alltid akseptert så snart de påkrevde vedlegg er oversendt.

Totalt 848 pasienter ble utredet ved kompetansesenteret i 2009, og dette var en økning fra 675 i 2008. 219 kom fra andre helseregioner. Omtrent halvparten av pasientene fikk individuell oppfølging av fysioterapeut

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

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Tamber Anne-Lise, Wilhelmsen Kjersti T, Strand Liv Inger
Measurement properties of the Dizziness Handicap Inventory by cross-sectional and longitudinal designs.
Health Qual Life Outcomes 2009 Dec;7(1):101. Epub 2009 des 21
PMID: 20025754

Goplen Frederik Kragerud
[Children and vertigo]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Mar;129(7):635-6.
PMID: 19337334

Wilhelmsen Kjersti, Ljunggren Anne Elisabeth, Goplen Frederik, Eide Geir Egil, Nordahl Stein Helge G
Long-term symptoms in dizzy patients examined in a university clinic.
BMC Ear Nose Throat Disord 2009;9():2. Epub 2009 mai 16
PMID: 19445693

Goplen Frederik Kragerud, Grønning Marit, Aasen Torbjørn, Nordahl Stein Helge Glad
Vestibular effects of diving--a 6-year prospective study.
Occup Med (Lond) 2009 Oct. Epub 2009 okt 23
PMID: 19854795

2 forskningspublikasjoner i 2009

Skøien AK, Wilhelmsen K, Kvåle A
Description of a modified vestibular rehabilitation program
I: Lindqvist A, Nyman G (red.). Dizziness - Vertigo, disequilibrium and Lightheadedness. Nova Biomedical. New York 2009

Goplen F
Svimmelhet - Diagnostikk og behandling
Balanselaboratoriet, Bergen. 2009. ISBN 978-82-991877-7-0

7 forskningsprosjekt i 2009

Kjersti Wilhelmsen, Helse Bergen HF
Effekt av fysioterapi for svimle pasienter
Prosjektperiode: 2009 - 2010
Deltakende region: HV

Krister Brantberg, Helse Bergen HF
Effekt av fysioterapi ved vestibularisnevritt
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV HMN

Knut Wester, Helse Bergen HF
Balance in patients with arachnoid cysts
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Erling Myrseth, Helse Bergen HF
Balance in patients with vestibular schwannomas
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Frederik Goplen, Helse Bergen HF
Effects of diving on hearing and balance
Prosjektperiode: 2005 - 2010
Deltakende region: HV

Torbjørn Aasen, Helse Bergen HF
Dynamic evaluation of physiological data
Prosjektperiode: 2001 - 2010
Deltakende region: HV

Stein Helge Glad Nordahl, Helse Bergen HF
Hearing impairment in school children
Prosjektperiode: 2001 - 2010
Deltakende region: HV

Etablerte kvalitetsverktøy

- Faglig retningslinje
    - Nasjonale Retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av pasienter med Menieres sykdom, 2008

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
    - Mestringskurs for pasienter med akustikusnevrinom, Kurs
    - Mestringskurs for pasienter med tinnitus, Kurs
    - Selvhjelpspakke for svimle (balanselaboratoriet.no), Veiledningsmateriell

- Helsepersonell
    - Svimmelhet - diagnostikk og behandling (balanselaboratoriet.no), Veiledningsmateriell

Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 15 timer

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 42 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 15 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 6 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 39 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Ole Vik (ole.vik@unn.no), Helse Nord RHF
Krister Brantberg (krister.brantberg@karolinska.se), Helse Midt-Norge RHF
Carsten Tjell (carsten.tjell@sshf.no), Helse Sør-Øst RHF
Otto Inge Molvær (marinmed@frisurf.no), Helse Vest RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykketidspunktet. Følg med på http://hoyspesial.ihelse.net/.

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB4:

Nasjonalt kompetansesenter for Multippel Sklerose

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

Nasjonalt kompetansesenter for MS ble opprett i 1997 og arbeider etter tildelt mandat med fokus på forskning, fagutvikling og undervisning. Senteret har etablert forskningsprosjekter i samarbeid med lokale, nasjonale og internasjonale samarbeidspartnere. Problemstillingene inkluderer epidemiologi, klinikk, diagnostikk, behandling, immungenetikk, patologi, dyremodell studier og billeddiagnostikk. Senteret bidrar i utarbeiding av nasjonale og internasjonale retningslinjer innen diagnostikk og behandling. Det arrangeres og gis bidrag på kurs og seminarer av lokal, nasjonal og internasjonal karakter. I samarbeid med MS Forbundet betjener kompetansesenteret en webbasert spørsmål tjeneste. Det er etablert Norsk MS register og biobank som via nettverk av alle nevrologiske avdelinger registrerer alle MS pasienter i landet, samt samler blod- (DNA og serum), spinalvæske (ved diagnostikk), og på sikt vev fra pasienter. I tillegg er det etablert et medisinsk kvalitetsregister for evaluering av immunmodulerende behandling.

www.helse-bergen.no/avd/ms/

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

Nasjonalt kompetansesenter for MS og Norsk MS register og Biobank har prosjekter innen flere fagområder, som i stor grad knyttet til dr. gradsprosjekter. I 2009 var 10 stipendiater knyttet til senteret. Prosjektene dekker problemstillinger innen registerforskning og nevroepidemiologi, klinisk nevrologi, diagnostikk og behandling, nevroimmunologi og genetikk, patologi og dyremodeller, proteomikk og bilde diagnostikk.

Senteret har hatt stor vitenskapelig produksjon i 2009, noe som har resultert i 36 PubMed indekserte artikler i internasjonale tidsskrift med tillegg av over 50 andre publikasjoner inkludert møteabstrakter/rapporter.

En av hovedpilarene i fremtidig forskning sikres fortsatt gjennom oppbygging av Norsk MS Register og Biobank med bidrag fra alle landets Nevrologiske avdelinger. Prosjekt gruppen består av KM Myhr (Bergen), H Harbo (Oslo), samt CA Vedeler og SJ Mørk (Bergen). Styringsgruppe består av representanter fra de Regionale helseforetakene, Nasjonalt folkehelseinstitutt og MS forbundet. Status ved utgangen av 2009 var ca 4500 i Norsk MS register, ca 2200 pasient DNA og serum prøver med tillegg av ca 700 familiekontroller, ca 300 spinalvæsker og ca 80 hjerner/vevspreparater. I tillegg har vi samlet ca 3600 spinalvæsker som vi skal koble mot register for evt. samtykke og gjøre henvendelse til henvisende avdelinger for forespørsel om MS diagnose og inklusjon ved positivitet for oligoklonale bånd.

Fagutvikling

Kompetansesenteret initierer og bidrar aktivt i fagutvikling og deltar aktivt i egeninitierte og multisenter internasjonale behandlingsstudier med hovedfokus på optimalisering av behandling og tilby pasienter ny og utprøvende behandling i tidlig fase.

Kompetansesenteret har også faglig lederansvar i en nasjonal arbeidsgruppe for utarbeidelse av Nasjonale faglige retningslinjer for immunmodulerende behandling ved MS, som skjer i regi av Helsedirektoratet. Arbeidet avsluttes primo 2010. Parallelt med dette arbeider senteret også med terapi anbefalinger for symptomatisk behandling ved MS.

I samarbeid med MS-forbundet har kompetansesenteret ansvar for å utarbeide nasjonal standard for omsorg, behandling og rehabilitering ved MS. Formålet med nasjonal standardisering er å utjevne geografisk ulikhet og individuell vilkårlighet i tjenestetilbudet.

Kompetansesenteret tilbyr fortsatt analyser av nøytraliserende antistoffer (NAB) mot interferon-beta og natalizumab. Dette er en metodemessig utfordrende og vi har etablert internasjonalt samarbeid mot forsknings- og analysemiljøer.

Fagformidling
Kompetansesenteret arrangerte sammen med Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus og UiB, Dnlf kurs i Demyeliniserende sykdommer. I tillegg har en deltatt med forelesninger på nordiske MS kurs i Gøteborg og Stockholm. Senteret har sammen med MS forbundet arrangert flere regionale MS-konferanser for helsepersonell og brukere, og i tillegg har en bidratt med foredrag i pasientforeninger. Senteret deltar regelmessig i medisinerutdanningen, samt i undervisning av andre helsefagstudenter og helsepersonell ved Haukeland Universitetssykehus/UiB. MS sykepleier deltar regelmessig i veiledning og undervisning av kommunehelsetjenesten samt arrangerer pasientskoler.

Som en del av aktiviteten knyttet til forskningsprosjektene er også presentasjon/formidling av resultater. Dette gjøres i fagmiljøer både nasjonalt og internasjonalt, samt for brukergrupper.

Pasientbehandling
Kompetansesenteret har ikke pasient behandlingsansvar. Men senterets leger og sykepleiere har imidlertid en del pasientkontakt og behandling som ledd i prosjekter og erverving av klinisk erfaring. Dette dreier seg i all hovedsak poliklinisk konsultasjoner. I tillegg har senterets leger ansvar for infusjonsbehandling av svært aktiv MS og bidrar ved attakkbehandling. I tillegg tas det i mot pasienter, via nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, til second opinion. Senteret har også i samarbeid med MS forbundet i Norge ansvar for en webbasert svartjeneste, samt pasient telefon. Totalt dreier dette seg om ca 850 nevrolog konsultasjoner, ca 150 sykepleier konsultasjoner og 8-900 tlf. og e-post henvendelser.

Priser/Stipend
Dr. Stig Wergeland ble tildelt Biogen Idec's forskningsstipend for MS 2009.
Randi Haugstad og Øivind Torkildsen ble begge tildelt poster priser ved Forskerskolen HUS
Tori Smedal ble tildelt 2. plass for årets poster ved Institutt for Samfunnsmedisinske fag, UiB.

Evaluering
MS er den vanligste inflammatoriske sykdommen i CNS og rammer unge mennesker med ofte uførhet i ung alder. Årsaken er fortsatt ukjent, men en får stadig økt kunnskap om faktorer som kan bidra til sykdomsutvikling. Behandlingen blir stadig bedre, men gir også større risiko for alvorlige bivirkninger. For videre utvikling settes det store krav til forskning og fagutvikling. Kompetansesenter vil ha en sentral rolle i dette arbeidet. Sammen med nasjonale og internasjonale fagmiljøer vil en bidra til oppdaterte retningslinjer for diagnostikk, behandling, samt bidra til forskning og fagutvikling for økt kunnskap og bedre behandling.

Norsk MS register og Biobank vil bli et sentralt redskap i videre forskning og fagutvikling. Dette inkluderer også nasjonalt medisinsk kvalitetsregister for økt kunnskap om effekt og bivirkninger av behandling. Enhetens målsetning er å danne grunnlag for både nasjonale og internasjonale høykvalitet prosjekter med fokus på årsaksforhold og behandling av MS.

Nasjonalt kompetansesenter og register har fast ansatt overlege (100 %), statistiker (100 %), to sykepleiere (80 %), lab ingeniør (90 %), daglig leder (100 %), en 20 % forsker/ statistiker i bistilling. Etter svangerskapspermisjon første halvår tiltrådte daglig leder og en sykepleier har hatt 40 % utd. perm. I tillegg har senteret i 2009 tilknyttet/veileder 9 stipendiater: 1 stipendiat i D-stilling (Nevrologisk avdeling - permisjon), 2 stipendiater via Helse Vest, 1 stipendiat ved UiB, 1 stipendiat via UiB + ekstern del finansiering, 1 stipendiat via Helse og Rehab/ekstern finansiering, 1 stipendiat via Helse Vest og Senter for behandlingsreiser/Rikshospitalet), 1 stipendiat MS forbundet + ekstern finansiering, 1 med kompetansesenter finansiering og en ekstern finans/Helse Øst (medveileder). Utover dette hadde senteret også tilknyttet en 50 % forsker (ekstern finansiert), og 100 % + 50 % lab tekniker (prosjekt NFR).

Nøkkeltall 2009

Årsverk: 5,70

• Nyhenviste pasienter som er behandlet
  • Helse Vest RHF: 1000

Nasjonalt kompetansesenter for MS har ikke behandlingsansvar for pasienter. Men senterets leger og sykepleiere har noe klinisk aktivitet som ledd i kompetansebygging og studier; Totalt ca 850 legekonsultasjoner og ca 150 sykepleierkonsultasjoner.

ICD-10 koder: G-35

36 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Torkildsen Oivind, Stansberg Christine, Angelskår Solveig M, Kooi Evert-Jan, Geurts Jeroen J G, Van der Valk Paul, Myhr Kjell-Morten, Steen Vidar M, Bø Lars
Upregulation of Immunoglobulin-related Genes in Cortical Sections from Multiple Sclerosis Patients.
Brain Pathol 2009 Oct. Epub 2009 okt 16
PMID: 19919606

Rajalahti Tarja, Arneberg Reidar, Kroksveen Ann C, Berle Magnus, Myhr Kjell-Morten, Kvalheim Olav M
Discriminating variable test and selectivity ratio plot: quantitative tools for interpretation and variable (biomarker) selection in complex spectral or chromatographic profiles.
Anal Chem 2009 Apr;81(7):2581-90.
PMID: 19228047

Bø L
The histopathology of grey matter demyelination in multiple sclerosis.
Acta Neurol Scand Suppl 2009.
PMID: 19566500

Myhr Kjell-Morten
Vitamin D treatment in multiple sclerosis.
J Neurol Sci 2009 Nov;286(1-2):104-8. Epub 2009 jun 23
PMID: 19549608

Torkildsen Øivind, Brunborg Linn Anne, Thorsen Frits, Mørk Sverre Jarl, Stangel Martin, Myhr Kjell-Morten, Bø Lars
Effects of dietary intervention on MRI activity, de- and remyelination in the cuprizone model for demyelination.
Exp Neurol 2009 Jan;215(1):160-6. Epub 2008 okt 22
PMID: 19000674

Kirkeleit Jorunn, Riise Trond, Bjørge Tone, Moen Bente Elisabeth, Bråtveit Magne, Christiani David C
Increased risk of oesophageal adenocarcinoma among upstream petroleum workers.
Occup Environ Med 2009 Oct. Epub 2009 okt 26
PMID: 19858535

Petzold Axel, Altintas Ayse, Andreoni Laura, Bartos Ales, Berthele Achim, Blankenstein Marinus A, Buee Luc, Castellazzi Massimiliano, Cepok Sabine, Comabella Manuel, Constantinescu Cris S, Deisenhammer Florian, Deniz Gunnur, Erten Gaye, Espiño Mercedes, Fainardi Enrico, Franciotta Diego, Freedman Mark S, Giedraitis Vilmantas, Gilhus Nils Erik, Giovannoni Gavin, Glabinski Andrzej, Grieb Pawel, Hartung Hans-Peter, Hemmer Bernhard, Herukka Sanna-Kaisa, Hintzen Rogier, Ingelsson Martin, Jackson Samuel, Jacobsen Steve, Jafari Naghmeh, Jalosinski Marcin, Jarius Sven, Kapaki Elisabeth, Kieseier Bernd C, Koel-Simmelink Marleen J A, Kornhuber Johannes, Kuhle Jens, Kurzepa Jacek, Lalive Patrice H, Lannfelt Lars, Lehmensiek Vera, Lewczuk Piotr, Livrea Paolo, Marnetto Fabiana, Martino Davide, Menge Til, Norgren Niklas, Papuc Eva, Paraskevas George P, Pirttilä Tuula, Rajda Cecília, Rejdak Konrad, Ricny Jan, Ripova Daniela, Rosengren Lars, Ruggieri Maddalena, Schraen Susanna, Shaw Gerry, Sindic Christian, Siva Aksel, Stigbrand Torgny, Stonebridge Iva, Topcular Baris, Trojano Maria, Tumani Hayrettin, Twaalfhoven Harry A M, Vécsei László, Van Pesch Vincent, Vanderstichele Hugo, Vedeler Christian, Verbeek Marcel M, Villar Luisa Maria, Weissert Robert, Wildemann Brigitte, Yang Cui, Yao Karen, Teunissen Charlotte E
Neurofilament ELISA validation.
J Immunol Methods 2009 Oct. Epub 2009 okt 24
PMID: 19857497

Casetta Ilaria, Riise Trond, Wamme Nortvedt Monica, Economou Nicola Tiberio, De Gennaro Riccardo, Fazio Patrik, Cesnik Edward, Govoni Vittorio, Granieri Enrico
Gender differences in health-related quality of life in multiple sclerosis.
Mult Scler 2009 Nov;15(11):1339-46. Epub 2009 okt 1
PMID: 19797452

Zoledziewska M, Costa G, Pitzalis M, Cocco E, Melis C, Moi L, Zavattari P, Murru R, Lampis R, Morelli L, Poddie F, Frongia P, Pusceddu P, Bajorek M, Marras A, Satta A M, Chessa A, Pugliatti M, Sotgiu S, Whalen M B, Rosati G, Cucca F, Marrosu M G
Variation within the CLEC16A gene shows consistent disease association with both multiple sclerosis and type 1 diabetes in Sardinia.
Genes Immun 2009 Jan;10(1):15-7. Epub 2008 okt 23

PMID: 18946483

Pugliatti Maura, Cossu Paola, Sotgiu Stefano, Rosati Giulio, Riise Trond
Clustering of multiple sclerosis, age of onset and gender in Sardinia.
J Neurol Sci 2009 Nov;286(1-2):6-13. Epub 2009 aug 11
PMID: 19674758

Matta M, Leigh R J, Pugliatti M, Aiello I, Serra A
Using fast eye movements to study fatigue in multiple sclerosis.
Neurology 2009 Sep;73(10):798-804.
PMID: 19738175

Sorensen Per Soelberg, Mellgren Svein Ivar, Svenningsson Anders, Elovaara Irina, Frederiksen Jette Lautrup, Beiske Antonie Giaever, Myhr Kjell-Morten, Søgaard Lise Vejby, Olsen Inge Christoffer, Sandberg-Wollheim Magnhild
NORdic trial of oral Methylprednisolone as add-on therapy to Interferon beta-1a for treatment of relapsing-remitting Multiple Sclerosis (NORMIMS study): a randomised, placebo-controlled trial.
Lancet Neurol 2009 Jun;8(6):519-29. Epub 2009 mai 4
PMID: 19409854

Myhr K M, Mellgren S I
Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis.
Acta Neurol Scand Suppl 2009.
PMID: 19566504

Kappos Ludwig, Freedman Mark S, Polman Chris H, Edan Gilles, Hartung Hans-Peter, Miller David H, Montalbán Xavier, Barkhof Frederik, Radü Ernst-Wilhelm, Metzig Carola, Bauer Lars, Lanius Vivian, Sandbrink Rupert, Pohl Christoph, BENEFIT Study Group
Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial.
Lancet Neurol 2009 Nov;8(11):987-97. Epub 2009 sep 10
PMID: 19748319

Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, Elovaara I, Fazekas F, Hartung H P, Hillert J, King J, Komoly S, Lubetzki C, Montalban X, Myhr K M, Ravnborg M, Rieckmann P, Wynn D, Young C, Filippi M, PreCISe study group
Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.
Lancet 2009 Oct;374(9700):1503-11. Epub 2009 okt 6
PMID: 19815268

Lode K, Bru E, Klevan G, Myhr K M, Nyland H, Larsen J P
Coping with multiple sclerosis: a 5-year follow-up study.
Acta Neurol Scand 2009 Dec. Epub 2009 des 28
PMID: 20047563

Harbo H F, Riccio M E, Lorentzen A R, Utsi E, Myhr K-M, Mellgren S I, Flåm S T, Thorsby E, Sanchez-Mazas A, Lie B A
Norwegian Sami differs significantly from other Norwegians according to their HLA profile.
Tissue Antigens 2009 Dec. Epub 2009 des 30
PMID: 20047643

Gilmore C P, Donaldson I, Bö L, Owens T, Lowe J, Evangelou N
Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: a comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 Feb;80(2):182-7. Epub 2008 okt 1
PMID: 18829630

Gilmore C P, Geurts J J G, Evangelou N, Bot J C J, van Schijndel R A, Pouwels P J W, Barkhof F, Bö L
Spinal cord grey matter lesions in multiple sclerosis detected by post-mortem high field MR imaging.
Mult Scler 2009 Feb;15(2):180-8. Epub 2008 okt 9
PMID: 18845658

Kooi E-J, van Horssen J, Witte M E, Amor S, Bø L, Dijkstra C D, van der Valk P, Geurts J J G
Abundant extracellular myelin in the meninges of patients with multiple sclerosis.
Neuropathol Appl Neurobiol 2009 Jun;35(3):283-95. Epub 2008 sep 17
PMID: 19473295

Witte Maarten E, Bø Lars, Rodenburg Richard J, Belien Jeroen A, Musters Rene, Hazes Thierry, Wintjes Liesbeth T, Smeitink Jan A, Geurts Jeroen J G, De Vries Helga E, Van der Valk Paul, van Horssen Jack
Enhanced number and activity of mitochondria in multiple sclerosis lesions.
J Pathol 2009 Oct;219(2):193-204.
PMID: 19591199

Kooi Evert-Jan, Geurts Jeroen J G, van Horssen Jack, Bø Lars, Van der Valk Paul
Meningeal inflammation is not associated with cortical demyelination in chronic multiple sclerosis.
J Neuropathol Exp Neurol 2009 Sep;68(9):1021-8.
PMID: 19680141

Tallantyre E C, Bø L, Al-Rawashdeh O, Owens T, Polman C H, Lowe J, Evangelou N
Greater loss of axons in primary progressive multiple sclerosis plaques compared to secondary progressive disease.
Brain 2009 May;132(Pt 5):1190-9.
PMID: 19420101

Gilmore Christopher P, DeLuca Gabriele C, Bö Lars, Owens Trudy, Lowe James, Esiri Margaret M, Evangelou Nikos
Spinal cord neuronal pathology in multiple sclerosis.
Brain Pathol 2009 Oct;19(4):642-9. Epub 2008 des 19
PMID: 19170682

Lode K, Bru E, Klevan G, Myhr K M, Nyland H, Larsen J P
Depressive symptoms and coping in newly diagnosed patients with multiple sclerosis.
Mult Scler 2009 May;15(5):638-43. Epub 2009 mar 19
PMID: 19299438

Teunissen C E, Petzold A, Bennett J L, Berven F S, Brundin L, Comabella M, Franciotta D, Frederiksen J L, Fleming J O, Furlan R, Hintzen R Q, Hughes S G, Johnson M H, Krasulova E, Kuhle J, Magnone M C, Rajda C, Rejdak K, Schmidt H K, van Pesch V, Waubant E, Wolf C, Giovannoni G, Hemmer B, Tumani H, Deisenhammer F
A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking.
Neurology 2009 Dec;73(22):1914-22.
PMID: 19949037

Torkildsen Øivind, Brunborg Linn Anne, Milde Anne Marita, Mørk Sverre J, Myhr Kjell-Morten, Bø Lars
A salmon based diet protects mice from behavioural changes in the cuprizone model for demyelination.
Clin Nutr 2009 Feb;28(1):83-7. Epub 2008 nov 29
PMID: 19042061

Teunissen CE, Tumani Ht, Bennett Jl, Berven FS, Brundin L, Comabella M, Franciotta D, Federiksen Jl, Fleming Jo, Furlan R, Hintzen Rq, Hughes Sg, Johnson Mh, Krasulova E, Kuhle J, Magnone Maria-Chiara, Petzold A, Rajda C, Rejdak K, Schmidt Hk, Pesch V van, Waubant E, Wolf C, Hemmer B, Deisenhammer F, Giovannoni Gavin
Short commentary on 'a consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking'
Mult Scler 2009 Dec. Epub 2009 des 30
PMID: 20042453

Tumani Hayrettin, Hartung Hans-Peter, Hemmer Bernhard, Teunissen Charlotte, Deisenhammer Florian, Giovannoni Gavin, Zettl Uwe K, BioMS Study Group
Cerebrospinal fluid biomarkers in multiple sclerosis.
Neurobiol Dis 2009 Aug;35(2):117-27. Epub 2009 mai 5
PMID: 19426803

Aarskog Nina Karin, Marøy Tove, Myhr Kjell-Morten, Vedeler Christian A
Antibodies against interferon-beta in multiple sclerosis.
J Neuroimmunol 2009 Jul;212(1-2):148-50. Epub 2009 mai 20
PMID: 19467718

Monstad Sissel Evy, Knudsen Anette, Salvesen Helga B, Aarseth Jan H, Vedeler Christian A
Onconeural antibodies in sera from patients with various types of tumours.
Cancer Immunol Immunother 2009 Nov;58(11):1795-800. Epub 2009 mar 18
PMID: 19294382

Alseth Espen Homleid, Nakkestad Hanne Linda, Aarseth Jan, Gilhus Nils Erik, Skeie Geir Olve
Interleukin-10 promoter polymorphisms in myasthenia gravis.
J Neuroimmunol 2009 May;210(1-2):63-6. Epub 2009 mar 18
PMID: 19299022

Glad S B, Nyland H I, Aarseth J H, Riise T, Myhr K M
Long-term follow-up of benign multiple sclerosis in Hordaland County, Western Norway.
Mult Scler 2009 Aug;15(8):942-50. Epub 2009 jul 1
PMID: 19570821

Mero Inger-Lise, Lorentzen Aslaug R, Ban Maria, Smestad Cathrine, Celius Elisabeth G, Aarseth Jan H, Myhr Kjell-Morten, Link Jenny, Hillert Jan, Olsson Tomas, Kockum Ingrid, Masterman Thomas, Oturai Annette Bang, Søndergaard Helle Bach, Sellebjerg Finn, Saarela Janna, Kemppinen Anu, Elovaara Irina, Spurkland Anne, Dudbridge Frank, Lie Benedicte A, Harbo Hanne F
A rare variant of the TYK2 gene is confirmed to be associated with multiple sclerosis.
Eur J Hum Genet 2009 Nov. Epub 2009 nov 4
PMID: 19888296

Magitta N F, Bøe Wolff A S, Johansson S, Skinningsrud B, Lie B A, Myhr K-M, Undlien D E, Joner G, Njølstad P R, Kvien T K, Førre Ø, Knappskog P M, Husebye E S
A coding polymorphism in NALP1 confers risk for autoimmune Addison's disease and type 1 diabetes.
Genes Immun 2009 Mar;10(2):120-4. Epub 2008 okt 23
PMID: 18946481

Smedal T, Johansen H H, Myhr K-M, Strand L I
Psychometric properties of a Norwegian Version of Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29).

Acta Neurol Scand 2009 Nov. Epub 2009 nov 23
PMID: 19951267

54 forskningspublikasjoner i 2009

Pugliatti M, Casetta I, Myhr KM et al
International case control study on risk factors for multiple sclerosis (MS): pilot testing the questionnaire
ACTRIMS Atlanta 2009 - MULTIPLE SCLEROSIS 2009;15:1403

Reinertsen
FUFA behandling ved MS
MS dagen, MS-forbundet, Oslo 2009

Myhr KM
OFAMS - omega-3 fettsyrebehandling ved MS
MS Bladet 2009

Riise T
Can stress increase the risk of MS
Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Harvard University, Boston, Feb 2009

Myhr KM
Vaksinasjon av MS pasienter
MS Bladet 2009

Riise T
Cluster studies in epidemiolgy
Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Harvard University, Boston, Feb 2009

Matta M, Leigh JR, Pugliatti M, Aiello I, Serra A
Fatigue-Induced Changes of Saccadic Conjugacy in MS Patients with Internuclear Ophthalmoplegia (INO)
AAN Seattle 2009 - NEUROLOGY 2009; 72::A186-A187

Riise T, Mohr DC, Munger K, Kawachi I, Ascherio A
Stress and the risk of multiple sclerosis
ECTRIMS Dusseldorf 2009 - MULTIPLE SCLEROSIS 2009; 15:S9-S10

Smedal T
Physiotherapy based on the Bobath concept for patients with Multiple sclerosis (MS)
The International Rehabilitation Conference, Havanna, Cuba 11. mars 2009

Smedal T
Climate Influence on Physiotherapy in Multiple Sclerosis (CIOPIMS)
The International Rehabilitation Conference, Havanna, Cuba 11. mars 2009

Myhr KM
Prognostic markers in multiple sclerosis
Stockholm, MS course, October 2009

Riise T, Kirkeleit J, Eikeland R, Mørland TJ, Mygland Å, Farbu E, Telstad W, Midgard R, Aarseth J, Myhr KM
Ingen økt risiko for multippel sklerose blant offshorearbeidere i norsk petroleumsindiustri.
Nevrodagene, Oslo, November 2009

Myhr KM, et al,
Omega-3 fettsyre behandling ved multippel sklerose
Nevrodagene, Oslo, November 2009

Myhr KM
Omega-3 fettsyre behandling ved multippel sklerose
OFAMS møte, Oslo 2009

Myhr KM
Natalizumab (Tysabri®), - praktisk og klinisk erfaring i løpet av 2½ år med behandling
Nasjonalt Natalizumab møte, Oslo 2009

Myhr KM
Norwegian MS Registry & Biobank
Nordic MS registry meeting, Stockholm, mai 2009

Myhr KM
Solskinn og Røyking - viktig ved MS?
MS Konferansen, Bergen 2009

Myhr KM
Tysabri® observational program i Norge

Nasjonalt Natalizumab møte, Oslo 2009

Myhr KM
Moderne MS behandling
Nettmøte for fysikalsk medisin og rehabilitering i Norge, Januar 2009

Kroksveen A
Comprehensive proteomics based biomarker discovery study for multiple sclerosis
Nasjonalt proteomikk-møte, Bergen 2009

Kroksveen A
Biomarkørdeteksjon hos pasienter med multippel sklerose
Expo 2009, Høgskolen i Bergen

Olsen T, Skår AB R, Haugstad R
Multippel sklerose og treg eller løs mage?
Pasientfolder - Bergen 2009

Torkildsen Ø, Brunborg LA, Thorsen F, Milde AM, Mørk SJ, Stangel M, Myhr KM, Bø L
Fish diet prevents demyelination, clinical symptoms and MRI activity in the cuprizone model
AAN Seattle 2009 - Neurology 72 (11) Suppl. 3: A421

Wergeland S, Torkildsen Ø, Myhr KM, Mørk SJ, Bø L
Histopathology of the murine cuprizone model for multiple sclerosis (MS)
AAN Seattle 2009 -Neurology 72 (11) Suppl 3: A378

Alwarashdeh O, Tallantyre E, Bø L, Constantinescu C, Lowe J, Evangelou N,
Primary progressive spinal cord grey matter has fewer oligodentrocytes compared to secondary progressive multiple sclerosis
ECTRIMS Dusseldorf 2009 - Mutl Scler 15 (9) Suppl: S177

Witte ME, Bø L, Rodenburg RJ, Beilen JA, Musters R, Smeitink JA, Geurts JJG, de Vries HE, Van der Valk P, Horssen J
Mitochondrial alterations in astrocytes in MS lesions
Glia 57 (13) Suppl: S134

Tallantyre E, Bø L, Al-Rawashdeh O, Owens T, Polman C, Lowe J, Evangelou N
Lesions in primary progressive multiple sclerosis show greater axonal loss compared with lesions in secondary progressive disea
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 80 (11)

Tallantyre EC, Bø L, Evangelou N
Equal loss of corticospinal axons despite less demyelination in primary vs secondary progressive multiple sclerosis
Neuropathology and applied Neurobiology 2009 Jan;35, Suppl 1: 17-18

Torkildsen Ø
Laks bremser MS?
MS-bladet 2009

Torkildsen Ø
Effekt av ulike dietter i cuprizonmodellen for MS
Haukeland Universitetssykehus, Bergen 2009

Torkildsen Ø
Beskytter laks mot MS?
MS-konferansen, Bergen mai 2009

HH Johansen, T Smedal, KM Myhr, LI Strand
Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29) translated into Norwegian: examination of psychometric properties
Nordic Physiotherapy Congress i Oslo, 23-25 september 2009

Tori Smedal, Liv Inger Strand, Jan Harald Aarseth, Bente Gjelsvik, Kjell-Morten Myhr
Evaluering av behandling med fysioterapi i varmt klima for pasienter med multippel sklerose – en randomisert kontrollert crossov
Forskningsrapport til Rikshospitalet

Smedal T
Informasjon om studien Klimaets innvirkning på effekt av fysioterapi ved MS (CIOPIMS)
Fysioterapeuten nr. 11, 2009

Smedal T
CIOPIMS-studien
MS dagen, MS-forbundet, Oslo 2009

Myhr KM
MS epidemiology. MS-Update
Gøteborg, Sverige, 20 mars 2009

Myhr KM
The influence of physiotherapy and rehabilitation on fatigue in multiple sclerosis: results from a clinical trial
The International Rehabilitation Conference, Havanna, Cuba 11. mars 2009

Myhr KM
Treatment and rehabilitation in Multiple Sclerosis
The International Rehabilitation Conference, Havanna, Cuba. 11. mars 2009

Myhr KM
Norsk MS Register og Biobank, og Norsk MS kvalitetsregister
LOCUS for registerepidemiologi, Voss 2009

Myhr KM
Norsk MS medisinsk kvalitetsregister
Nasjonal folkehelseinstitutt, Oslo 2009

Wergeland S
Histopatologiske karakteristika ved Cuprizone-modellen for de- og remyelinisering
Norsk nevrologisk Forening, Nevrodager, Oslo nov 2009

Rajalathi T
Early diagnosis and biomarker discovery from mass spectral profiles
The 11th Scandinavian Symposium on Chemometrics (SSC11), Loen, Norge

Rajalathi T
Discriminating Variable test and Selectivity Ratio plot – Quantitative tools for interpretation and variable (biomarker)
The 11th Scandinavian Symposium on Chemometrics (SSC11), Loen, Norge

Olav M. Kvalheim, Tarja Rajalahti, and Reidar Arneberg
X-tended Target Projection (XTP) - comparison with orthogonal partial least squares (OPLS) and PLS post processing by similarity
J Chemometrics 2009;23:49-55

Tarja Rajalahti, Reidar Arneberg, Frode S. Berven, Kjell-Morten Myhr
Biomarker discovery in mass spectral profiles by means of selectivity ratio plot
Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems 2009;95:35-48

Glad S
Benign multippel sklerose i Hordaland: en populasjonsbasert studie
Norsk nevrologisk Forening, Nevrodager, Oslo nov 2009

Berven FS, Kroksveen AC, Myhr KM, Vedeler C, Ulvik RJ
Discovery of novel diagnostic biomarker candidates for multiple sclerosis through clinical proteomics
Norsk proteomikk forening årsmøte, Bergen 2009

Kroksveen, A.C, Rajalahti, T, Myhr, K.M, Vedeler, C, Kvalheim, O.M, Ulvik, R.J, Berven, F.S
Comprehensive proteomics based biomarker discovery study for multiple sclerosis
Norsk proteomikk forening årsmøte, Bergen 2009

Myhr KM, Aarskog N, Marøy T, Vedeler C
Nøytraliserende antistoffer mot biologiske legemidler til behandling av multippel sklerose
Norsk nevrologisk Forening, Nevrodager, Oslo nov 2009

Gavasso S
Flow cytometry and cell activation
Methods Mol Biol. 2009;514:35-46.

Smedal T, Beiske AG, Aarseth JH, Glad SB, Gjelsvik B, Strand LI, Myhr KM
Fatigue in multiple sclerosis is associated with self-perceived health, but less with physical performance
ECTRIMS Dusseldorf 2009 - Multiple Sclerosis 2009; Suppl. P748

Mero IL, Lorentzen ÅR, Ban M, Smestad C, Celius EG, Aarseth JH, Myhr K-M, Link J, Hillert J, Olsson T, Kockum I, Masterman T, Oturai A, Søndergaard HB, Sellebjerg F, Saarela J, Kemppinen A, Spurkland A, Lie BA, Harbo H
The TYK2 gene is associated with susceptibility to multiple sclerosis
ECTRIMS Dusseldorf 2009 - Multiple Sclerosis 2009; Suppl. P622

Ø. Torkildsen, C. Stansberg, S. Angelskår, E.J. Kooi, J. Geurts, P. van der VTorkildsen Ø, Stansberg C, Angelskår S, Kooi EJ, Geurts J, van der Valk P, Myhr K-M, Steen V, Bø L
Massive up-regulation of immunoglobulin-related genes in the meninges of multiple sclerosis patients without evidence for Epstei
ECTRIMS Dusseldorf 2009 - Multiple Sclerosis 2009; Suppl. 7

Wergeland S, Torkildsen Ø, Myhr K-M, Mørk SJ, Bø L
Histopathological characterisation of the cuprizone model for demyelination
ECTRIMS Dusseldorf 2009 - Multiple Sclerosis 2009; Suppl. P594

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Antonie G. Beiske
Non-motor symptoms in multiple sclerosis
Disputert: Juni 2009
Hovedveileder: Kjell-Morten Myhr

47 forskningsprosjekt i 2009

Myhr KM, Nasjonal institusjon
ORACLE - Cladribin behandling ved første attakk av demyeliniserende sykdom (CIS)
Prosjektperiode: 2009 - 2013
Deltakende region: HV HSØ HMN

Myhr KM, Grytten Torkildsen N, Nasjonal institusjon
Nasjonal standard for omsorg, behandling og rehabilitering ved MS
Prosjektperiode: 2009 - 2010
Deltakende region: HV HN HSØ HMN

Celius EG, Nasjonal institusjon
Tynergy - Fatigue og gangfunksjon ved Tysabri behandling av attakkvis multippel sklerose
Prosjektperiode: 2009 - 2013
Deltakende region: HV HSØ HMN

Myhr KM, Nasjonal institusjon
NEWS - Nerispirdine behandling av gangproblemer ved multippel sklerose
Prosjektperiode: 2009 - 2013
Deltakende region: HV

Myhr KM, Nasjonal institusjon
BAF - Fase-II studie for behandling av attakkvis MS.
Prosjektperiode: 2009 - 2013
Deltakende region: HV HSØ HMN

Grytten Torkildsen N, Helse Bergen HF
Assosiasjon mellom MS og cancer
Prosjektperiode: 2009 - 2014
Deltakende region: HV

Grytten Torkildsen N, Helse Bergen HF
Forekomst av MS i Hordaland 1953-2014
Prosjektperiode: 2009 - 2014
Deltakende region: HV

Skår ABR, Helse Bergen HF
Rehabilitering ved MS - gruppeerfaringer ved behandlingsopphold
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Myhr KM, Helse Bergen HF
Preklinisk fysisk og kognitiv funksjon ved multippel sklerose
Prosjektperiode: 2008 - 2012
Deltakende region: HV

Wergeland S, Helse Bergen HF
Identifisering og kvantifisering av demyelinisering og remyelinisering ved MRI i cuprizon modell for demyelinisering
Prosjektperiode: 2008 - 2012
Deltakende region: HV

Smedal T, Helse Bergen HF
Fatigue ved MS
Prosjektperiode: 2008 - 2009
Deltakende region: HV HSØ

Torkildsen Ø, Helse Bergen HF
EBV infeksjon i hjernevev fra MS pasienter
Prosjektperiode: 2008 - 2009
Deltakende region: HV

Edland A, Nasjonal institusjon
SIMCOMBIN - kombinasjonsbehandling med Simvastatin og Interferon-beta ved RRMS
Prosjektperiode: 2007 - 2011
Deltakende region: HV HN HSØ HMN

Myhr KM, Helse Bergen HF
Tysabri Observasjon Program TOP observasjonsstudie for økt kunnskap om sikkerhet og langtidseffekt ved Tysabri behandling ved MS

Prosjektperiode: 2007 - 2016
Deltakende region: HV HN HSØ HMN

Lund C, Nasjonal institusjon
RECYCLINE - kombinasjonsbehandling med Minocycline og interferon-beta ved RRMS
Prosjektperiode: 2007 - 2011
Deltakende region: HV HN HSØ HMN

Kampman M, Nasjonal institusjon
Kjønnsratio og MS
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV HN HSØ HMN

Gavasso S, Helse Bergen HF
Intracellulær signaløverføring ved nøytraliserende antistoffer mot interferon-beta behandling ved MS
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV

Berven F, Helse Bergen HF
Biomarkers in multiple sclerosis
Prosjektperiode: 2007 - 2009
Deltakende region: HV

Riise T, Universitetet i Bergen
A historical cohort study on multiple sclerosis among offshore workers in the petroleum industry in Norway
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV HSØ HMN

Dahl J, Helse Bergen HF
Morkake undersøkelse hos kvinner med multippel sklerose
Prosjektperiode: 2007 - 2011
Deltakende region: HV

Torkildsen Ø, Helse Bergen HF
Effects of dietary intervention in the cuprizone model for demyelination
Prosjektperiode: 2007 - 2012
Deltakende region: HV

Haugstad RC, Nasjonal institusjon
Motivasjonsfaktorer hos personer med Multippel sklerose i forhold til immunmodulerende behandling
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV HN HSØ HMN

Torkildsen Ø, Helse Bergen HF
Immunpatologi ved cuprizone modell for demyelinisering
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV

Riise T, Universitetet i Bergen
Miljø risiko faktorer ved MS – internasjonal kasus-kontroll undersøkelse.
Prosjektperiode: 2007 - 2011
Deltakende region: HV HN HSØ

Telstad W, Helse Førde HF
Multippel sklerose i Sogn og Fjordane
Prosjektperiode: 2007 - 2011
Deltakende region: HV

Myhr KM, Helse Bergen HF
Adhesjonsmolekyl antagonist (Firategrast) behandling ved attakkvis multippel sklerose
Prosjektperiode: 2006 - 2009
Deltakende region: HV HSØ HMN

Aarseth J, Helse Bergen HF
Er risiko for multippel sklerose forbundet med fødselsmåned
Prosjektperiode: 2006 - 2010
Deltakende region: HV HN HSØ HMN

Gavasso S, Universitetet i Bergen
Intracellulær signaløverføring i leukocytter i immunrespons ved MS
Prosjektperiode: 2006 - 2011
Deltakende region: HV

Bø L, Helse Bergen HF
Lipiders og fettsyrers rolle ved multippel sklerose
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Deltakende region: HV

Myhr KM, Helse Bergen HF
Nøytraliserende antistoffer ved natalizumab behandling ved MS
Prosjektperiode: 2006 - 2010
Deltakende region: HV

Myhr KM, Helse Bergen HF
Norsk multippel sklerose register og biobank
Prosjektperiode: 2006 - 2019
Deltakende region: HV HN HSØ HMN

Svendsen B, Nasjonal institusjon
Helseøkonomi ved immunmodulerende behandling ved MS
Prosjektperiode: 2006 - 2010
Deltakende region: HV

Smedal T, Helse Bergen HF
Klimaets innvirkning på effect av fysioterapi ved multippel sklerose
Prosjektperiode: 2006 - 2010
Deltakende region: HV HSØ

Lode K, Helse Stavanger HF
Mestring ved MS
Prosjektperiode: 2006 - 2010
Deltakende region: HV

Mellgren SI, Nasjonal institusjon
Nordic Trial of Oral Methylprednisolone as add-on Therapy to Interferon-beta for the Treatment of RRMS
Prosjektperiode: 2005 - 2009
Deltakende region: HV HN HSØ HMN

Celius EG, Nasjonal institusjon
Methylprednisolon kombinert med interferon-beta in RRMS (MECOMBIN)
Prosjektperiode: 2005 - 2009
Deltakende region: HV HN HSØ HMN

Myhr KM, Helse Bergen HF
Omega-3 fatty acids in multiple sclerosis (OFAMS)
Prosjektperiode: 2005 - 2010
Deltakende region: HV HN HSØ HMN

Myhr KM, Helse Bergen HF
PreCise - Glatirameracetate (Copaxcone) behandling til pasienter med første klinisk episode forenlig med MS (PreCise)
Prosjektperiode: 2005 - 2010
Deltakende region: HV

Bø L, Helse Bergen HF
Sammenlikning av glatirameracetat og interferon beta behandling ved attakkvis MS
Prosjektperiode: 2005 - 2009
Deltakende region: HV

Berven F, Helse Bergen HF
Karakterisering av cerebrospinal væske ved hjelp av proteomikk analyser
Prosjektperiode: 2005 - 2011
Deltakende region: HV

Glad S, Helse Bergen HF
Sykdomsforløp og prognose ved multippel sklerose
Prosjektperiode: 2003 - 2010
Deltakende region: HV

Dahl OP, Helse Bergen HF
Epidemiologisk og klinisk kartlegging av MS i Nord-Trøndelag
Prosjektperiode: 2003 - 2010
Deltakende region: HV HMN

Svendsen B, Nasjonal institusjon
Helseøkonomiske studier ved multippel sklerose
Prosjektperiode: 2003 - 2010
Deltakende region: HV

Myhr KM, Helse Bergen HF
BENEFIT Extension Study – observasjonsstudie ved tidlig interferon beta behandling ved MS
Prosjektperiode: 2002 - 2010
Deltakende region: HV

Risberg G, Nasjonal institusjon
MS epidemiologi i Oppland
Prosjektperiode: 2002 - 2010
Deltakende region: HV HSØ HMN

Beiske AG, Nasjonal institusjon
Non-motoriske symptomer ved multippel sklerose
Prosjektperiode: 2002 - 2009
Deltakende region: HV HSØ

Bø L, Helse Bergen HF
Immunhistokjemisk og genekspresjonsstudier av MS lesjoner i CNS
Prosjektperiode: 2001 - 2009
Deltakende region: HV

Etablerte kvalitetsverktøy

• Medisinsk kvalitetsregister
  • Norsk MS Register og Biobank, 2001

• Biobank
  • Norsk MS Register og Biobank, 2007

• Faglig retningslinje
  • "Nasjonalt analysetilbud for nøytraliserende antistoffer mot natalizumab", 2007
  • "Nasjonalt analysetilbud for nøytraliserende antistoffer mot interferon-beta", 2006 , 2006
  • Utredning og behandling av multippel sklerose, 2000
  • Bruk av MR i diagnostikk av multippel sklerose, 2003
  • Nye diagnose kriterier for multippel sklerose, 2003
  • Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in MS, 2005
  • Guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: EFNS task force on treatment of MS relapses, 2005
  • Anbefalinger ved natalizumab (Tysabri®) behandling, 2007
  • Diagnose kriterier ved MS - revidert diagnose kort, 2007
  • Basic and escalating immunomodulatory treatments in MS: Current therapeutic recommendations. Europeiske terapi anbefalinger, 2008

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

• Pasienter og pårørende
  • Foredrag om fatigue ved MS, MS dagen 14 mai , Kurs
  • Foredrag om OFAMS studien, MS dagen, Kurs
  • MS-skole for nydiagnostiserte pasienter og pårørende 16. okt. mars 2009, Kurs
  • MS-skole for nydiagnostiserte pasienter og pårørende 27. mars 2009, Kurs
  • Tarm, urin og livskvalitet, Nevrologisk avd. Haukeland Universitetssykehus, Kurs
  • CIOPIMS-studien , Konferanse
  • MS behandling studier i Norge. MS dagen Oslo, 27. mai 2009, Konferanse
  • MS forskning - status 2009, MS forening Bergen, 13. okt. 2009, Konferanse
  • Solskinn og Røyking - viktig ved MS? MS Konferansen, Bergen, 14.05.2009, Seminar

• Spesialisthelsetjenesten
  • Demyeliniserende sykdommer i nervesystemet. Videre og etterutd.HUS/UiB, 12-13.10.09, Kurs
  • Effekt av ulike dietter i cuprizonmodellen for MS, Kurs
  • Internundervisning Nevrologisk avdeling, Kurs
  • Presentasjon av Tysabri for sykepleiere, Nevro. avd., Haukeland Universitetssykehus, mai, Kurs
  • Tverrfaglig møte med pasient, arbeidsgiver og Fellesforbundet, Kurs
  • Tidlig behandling med glatirameracetat. MS dagen Oslo, 27. mai 2009, Konferanse
  • FUGE Phosphoflow workshop , Bergen 14-15 mai 2009, Seminar
  • Moderne behandling av pasienter med multippel sklerose. Fjernundervisning Fys.med & Rehab. 27. jan 2009, Seminar
  • Opplæring av sykepleiere i bruk av EKG- apparat, Veiledningsmateriell

• Helsepersonell
  • Biomarkørdeteksjon hos pasienter med multippel sklerose , Kurs
  • Medarrangør for kurs i regi av NNS ved HUS: Demens og nevrorehabilitering, Kurs
  • MS og sykepleie, Olavsgård, oktober, Kurs
  • Undervisning for brukerstyrte assistenter på Osterøy Helsetun, oktober, Kurs
  • Undervisning til pleiepersonale ved Helsetunet, Kleppestø, mars, Kurs
  • Undervisning til pleiepersonale ved Seim sykehjem, mars, Kurs
  • Undervisning til studenter ved Sykepleiehøgskolen, februar, Kurs
  • Biomarker discovery in multiple sclerosis, Seminar
  • Detection of biomarkers for early diagnosis of multiple sclerosis using quantitative proteomics , Seminar
  • MS diagnostikk og behandling. Bergen legevakt 02.12.2009, Seminar
  • MS og Myelitt. Spl. Nevrologisk avd., HUS, 13.05.2009, Seminar
  • Informasjon om klimastudien til studenter ved Fysioterapihøgskolen, Veiledningsmateriell
  • Undervisning av elever ved Fyllingsdalen vidg. skole, helse- og sosiallinje, Veiledningsmateriell

Utdanning av helsepersonell
Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 14 timer
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 12 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 101 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Svein Ivar Mellgren (svein.ivar.mellgren@uit.no), Helse Nord RHF
Harald Hovdal (Harald.Hovdal@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF
Elisabeth Gulowsen Celius (ElisabethGulowsen.Celius@ulleval.no), Helse Sør-Øst RHF
Christian Lund (Christian.Lund@rikshospitalet.no), Helse Sør-Øst RHF
Elise Tandberg (eta@sus.no), Helse Vest RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykketidspunktet. Følg med på http://hoyspesial.ihelse.net/.

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB5:

Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi

Ansvarlig: **Bjarne Iversen** (bjarne.iversen@med.uib.no), Helse Bergen HF

Det norske nyrebiopsiregisteret/kompetansesenter i nefropatologi er en databank som registrerer alle nyrebiopsier i Norge. Registeret/ kompetanse senteret er et samarbeid mellom nyreseksjon, Medisinske avdeling og patologisk anatomis avdeling, Haukeland Universitetssykehus. Registreringsgraden dekker ca 90-95 % av alle biopsier tatt i Norge. Datasamlingen består av to deler, en klinisk del og en patologisk anatomisk del som kobles sammen og kan brukes når man henter ut data fra pasienter med ulike sykdomsgrupper innenfor feltet.

Driften består i å legge inn data i et Access 2003 program etter at pasientene har gitt en skriftlig tillatelse til disse data kan lagres. Nyrebiopsien sendes inn til patologisk anatomisk avdeling og blir klassifisert etter gitte kriterier og klassifiseringen foretas av en person. Dette gir følgelig en standardisert klassifisering. Registeret sender årlig ut rapporter om virksomheten.

www.nephro.no/

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

Det norske nyrebiopsiregisteret/kompetansesenteret har forsatt sin aktivitet og de samme forskningsgruppene forsetter med samme virksomhet som før. Vi har publisert en lederartikkel om svangerskap og nyresykdom og vi arbeider med diabetisk nyresykdom i relasjon til svangerskapsproblemer ved å koble data fra registeret med Medisinsk fødselsregister.
Rune Bjørneklett har vist at IgA glomerulonefritt som har et raskt forløp, fører ofte til hurtig tap av transplantert nyre. Dette ser ut til å skylles at sykdommen tar seg opp igjen i den syke nyre.

Leif Bostad, Einar Svarstad og en gruppe fra Trondheim vil videre arbeide med hvordan prognose ved SLE glomerulonefritt er i Norge. Dette arbeidet tar lengre tid enn antatt da oppfølgingsdata tar tid å hente inn. Dette er et meget stort prosjekt som vil bli tidkrevende, men av stor vitenskapelig betydning.

Medisinsk avdeling/ avdeling for patologi er blitt et senter for Fabry sykdom og data fra disse pasientene lagres i Det norske nyrebiopsi registeret. Disse pasientene får en meget kostbar behandling og rebiopsier sammen med klinisk vurdering gir en god styring av denne virksomheten. Vi deltar i et internasjonalt konsensusarbeid som skal legge grunnlag for klassifikasjon av Fabry biopsier. Vi har fått akseptert et arbeid som viser overraskende store forandringer i biopsier fra barn med Fabrys sykdom. Det ser videre ut til at den dyre behandlingen har god effekt og vil sannsynligvis forbygge utvikling av sykdom når behandlingen starter tidlig nok.

Følgende forskere arbeider ved registeret: Cand med Bjørneklett (Forløp av IgA glomerulonefritt), dr. med Bjørn Egil Vikse, postdoc (Nyresykdom og preeclampsi), Cand med Miriam Sandvik Nyresykdom og cardovasculære lidelser, Cand med Camilla Tøndel: Nyresykdom ved Fabry. Leif Bostad/ Einar Svarstad: SLE og Fabrys sykdom. Bjarne M. Iversen er leder for Det Norske Nyrebiopsiregisteret og Leif Bostad er leder for den morfologiske klassifikasjon av biopsiene

Evaluering
Det norske nyrebiopsiregisteret/kompetansesenter i nefropatologi er et unit instrument til å studere nyresykdommer. Vi lider av lav bemanning og små bevilginger. Vi har imidlertid fått penger til scanner for histopatologiske snitt slik at vi kan digitalisere vev for bedre bevaring av histologiske strukturer. Registeret er godkjent som biobank og vi vil dette året begynne studier med proteomics teknikk for identifikasjon av markører som betyr noe for forløpet av nyresykdommer. Arbeidet avhenger av at vi får teknikken til på dyr. Dette er et samarbeid med Fuge plattformen ved UIB.

Vi har nå en tekniker som arbeider på histologisk lab samt at vi har en sekretær som arbeider med lagring av data. På morfologisk side arbeide Leif Bostad sammen med Sabine Leh. På klinisk side arbeider Bjørn Egil Vikse og registeret ledes av Bjarne M. Iversen.

Nøkkeltall 2009

Årsverk: 2,00

Registeret behandler ikke pasienter, men registrerer de som har tatt nyrebiopsi. Antall fra Helse Sør-Øst var i fjor 339, Helse Vest var 136, Helse Midt-Norge 72 og Helse Nord 13. Ca 50 % av nyreprøvene fra disse pasienten diagnostiseres primært ved Det Norske Nyrebiopsiregisteret, resten av virksomheten er klassifikasjonsvirksomhet Det drives fra klinisk side en del klinisk veileding i behandling av disse pasientene, antall ca 50 og vi vil bygge ut telemedisin for deler av landet.

ICD-10 koder: ICD-10: N0-N29,M 31-M 34,E24

8 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Midtvedt Karsten, Bitter Jan, Dørje Christina, Bjørneklett Rune, Holdaas Hallvard
Belatacept as immunosuppression in patient with recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation.
Transplantation 2009 Jun;87(12):1901-3.
PMID: 19543075

Munkhaugen John, Lydersen Stian, Romundstad Pål Richard, Widerøe Tor-Erik, Vikse Bjørn Egil, Hallan Stein
Kidney function and future risk for adverse pregnancy outcomes: a population-based study from HUNT II, Norway.
Nephrol Dial Transplant 2009 Dec;24(12):3744-50. Epub 2009 jul 3
PMID: 19578097

Munkhaugen John, Vikse Bjørn Egil
New aspects of pre-eclampsia: lessons for the nephrologist.
Nephrol Dial Transplant 2009 Oct;24(10):2964-7. Epub 2009 jul 15
PMID: 19605602

Aakre K M, Tøndel C, Brun A, Svarstad E
The MDRD equation may mask decline of glomerular filtration rate in Fabry patients with normal or nearly normal kidney function.
Clin Nephrol 2009 Feb;71(2):118-24.
PMID: 19203503

Cybulla Markus, Walter Kerstin Nanette, Schwarting Andreas, Divito Raffaelle, Feriozzi Sandro, Sunder-Plassmann Gere, European FOS Investigators Group
Kidney transplantation in patients with Fabry disease.
Transpl Int 2009 Apr;22(4):475-81. Epub 2009 jan 22
PMID: 19207191

Oqvist Björn, Brenner Barry M, Oliveira João Paulo, Ortiz Alberto, Schaefer Roland, Svarstad Einar, Wanner Christoph, Zhang Kate, Warnock David G
Nephropathy in Fabry disease: the importance of early diagnosis and testing in high-risk populations.
Nephrol Dial Transplant 2009 Jun;24(6):1736-43. Epub 2009 mar 16
PMID: 19293136

Fogo Agnes B, Bostad Leif, Svarstad Einar, Cook William J, Moll Solange, Barbey Federic, Geldenhuys Laurette, West Michael, Ferluga Dusan, Vujkovac Bojan, Howie Alexander J, Burns Aine, Reeve Roy, Waldek Stephen, Noël Laure-Hélène, Grünfeld Jean-Pierre, Valbuena Carmen, Oliveira João Paulo, Müller Justus, Breunig Frank, Zhang Xiao, Warnock David G, all members of the International Study Group of Fabry Nephropath
Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN).
Nephrol Dial Transplant 2009 Oct. Epub 2009 okt 15
PMID: 19833663

Tøndel Camilla, Ramaswami Uma, Aakre Kristin Moberg, Wijburg Frits, Bouwman Machtelt, Svarstad Einar
Monitoring renal function in children with Fabry disease: comparisons of measured and creatinine-based estimated glomerular filtration rate.
Nephrol Dial Transplant 2009 Dec. Epub 2009 des 27
PMID: 20038520

6 forskningsprosjekt i 2009

Bjarne M. Iversen, Helse Bergen HF
Prognose ved IgA glomerulonefritt
Prosjektperiode: 2008 - 2011
Deltakende region: HV

Bjørn Egil Vikse, Helse Bergen HF
Mekanismer i utvikling av preeclampsi
Prosjektperiode: 2008 - 2011
Deltakende region: HV

Einar Svarstad, Leif Bostad, Helse Bergen HF, Helse Bergen HF
SLE i Norge
Prosjektperiode: 2008 - 2011
Deltakende region: HV HMN

Einar Svarstad og Leif Bostad, , Helse Bergen HF
Klassifisering av Fabrys sykdom
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV

Einar Svarstad, Helse Bergen HF
Nyresykdom hos barn
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV

Bjørn Egil Vikse, Helse Bergen HF
Preeclampsi og hjertesykdom
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV

Etablerte kvalitetsverktøy

- Medisinsk kvalitetsregister
    - Det norske nyrebiopsiregisteret, 1988

- Biobank
    - Biobank for Det Norske nyrebiopsiregisteret, 1994

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Helsepersonell
    - Deltagelse på "Kvalitetsdagene i regi av Norsk Nyremedisinsk forening, Seminar
    - Gjesteopphold av nefrologer ved Med. avd. med spesiell interesse for nyrepatologi, Veiledningsmateriell

Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 80 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Anders Hartmann (anders.hartmann@rikshospitalet.no), Helse Sør-Øst RHF
Leif Bostad (Leif.Bostad@gades.uib.no), Helse Vest RHF
Bjarne M. Iversen (Bjarne.Iversen@med.uib.no), Helse Vest RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykketidspunktet. http://hoyspesial.ihelse.net/

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB6:

Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS)

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

Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS) er tilknyttet Laboratorium for klinisk biokjemi (LKB) ved Haukeland universitetssykehus (HUS), og arbeider for at porfyripasienter (6 ulike diagnoser) i hele Norge skal motta optimal diagnostikk og behandling. NAPOS driver med biokjemisk og genetisk diagnostikk, og gir veiledning om behandling og oppfølging av personer med porfyri til helsearbeidere og pasienter. Virksomheten drives på LKB i samarbeid med Senter for medisinsk genetikk og molekylær medisin ved HUS. Det drives utstrakt genetisk veiledning og prediktiv diagnostikk. NAPOS driver i tillegg et nettverkssamarbeid med andre sykehusavdelinger og primærleger, og har også en referansegruppe med bred faglig og geografisk sammensetning. NAPOS har årlig møte med brukerforeningene og referansegruppen. NAPOS driver med FoU arbeid og er med i styringsgruppen for EU - prosjektet EPNET - European Porphyria Network.

www.napos.no

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

Pasientbehandling og oppfølging av pasienter

NAPOS gir råd angående diagnostikk og behandling av porfyri til helsearbeidere og pasienter. 963 rutineprøver fra 733 ulike pasienter, samt 13 prosjektprøver og 92 biobankprøver er analysert. 2824 biokjemiske og 85 genetiske analyser er utført. 53 nye pasienter fikk porfyridiagnose (se vedlegg). 18 ulike mutasjoner ble funnet. Det er utført 115 genetiske veiledningssamtaler og 32 polikliniske konsultasjoner i 2009.

Utdanning av helsepersonell

NAPOS arrangerte et todagers etterutdanningskurs for leger om porfyrisykdommer (godkjent av Den norske Legeforening). NAPOS har løpende kontakt med helsepersonell over hele landet både per telefon, e-post og brev, vedrørende alt fra diagnostikk til behandling. Nettsiden www.napos.no, som holdes oppdatert med informasjon og rutineskriv for leger og helsepersonell, hadde 11239 treff i 2009 (i gjennomsnitt 31 treff/dag). Det ble sendt ut 4 nyhetsvarslinger per e-post til 244 personer, hvorav 54 leger og annet helsepersonell. NAPOS holdt foredrag for ulike grupper av helsepersonell i 2009, i alt 18 timer undervisning.

Forskning

I 2009 ble en vitenskapelig artikkel publisert, samt 8 postere og foredrag på internasjonale kongresser og 4 rapporter i EPNET-prosjektet (EU prosjekt). To dr. gradskandidater, 4 mastergradskandidater og 3 medisinstudenter (en på forskerlinjen samt to som skriver særoppgave) er tilknyttet NAPOS. FoU knyttes til porfyriregisteret, diagnostikk, studier av retikulocytter og hemesyntese, epidemiologisk forskning, psykososiale aspekter ved porfyri, lysbeskyttelse, medikamentutprøving og medikamentdatabasen. Ekstern støtte: 56.000 kr (midler til kvalitetsregister fra Helse Vest). NAPOS sitter i styringsgruppen for den europeiske organisasjonen European Porphyria Initiative (EPI) og deltok på ett styringsgruppemøte i EPI i 2009. NAPOS er også med i et felles europeisk EU-prosjekt (EPNET) som skal (a) kartlegge forekomst av porfyri i Europa, (b) innhente data om behandling av porfyrisykdom i Europa, (c) undersøke hvilke medikamenter som kan være skadelige for personer med akutt porfyri og (d) etablere et nettverk av spesialistlaboratoriesentre som skal få tilsendt kvalitetskontrollmateriale. NAPOS leder punkt ”c” og “d”. Over 20 land er involvert og NAPOS deltok på to styringsgruppemøter for EPNET-prosjektet i 2009. I 2009 hadde vi to nye utsendinger av kvalitetskontrollmateriale til over 20 ulike laboratorier i Europa. I medikamentdelen av EPNET-prosjektet ble det validert 825 innkomne legemiddelrapporter, samt vedlikehold og oppgradering av medikamentdatabasen og websider for mottak av online rapporter. Medikamentdatabasen ble også oppdatert bl.a. med klassifisering av 38 nye substanser, omklassifisering av 24 substanser, revisjon av 10 monografier og oppdatering av 381 monografier. Totalt 79 legemiddelspørsmål (42 fra pasienter,

37 fra helsepersonell) ble besvart av farmasøyter ved NAPOS i 2009. I 2009 ble også det første nyhetsbrevet i serien ”EPNET Newsletter on Drugs and Porphyria” sendt ut.

Undervisning og opplæring av pasienter og pårørende
NAPOS besvarer spørsmål fra pasienter og gir støtte i forbindelse med sykehusinnleggelse og medisinbruk. Vi lager brosjyrer og ID-kort til pasienter, og spesifikk pasientinformasjon ligger på NAPOS sin nettside. Det ble sendt ut 4 nyhetsvarslinger per e-post til 244 personer, hvorav 164 pasienter, pårørende og andre interesserte. NAPOS samarbeider med pasientforeningene, og det ble arrangert et samarbeidsmøte mellom NAPOS og Norsk porfyriforening (NPF) i 2009. NAPOS bidro med to innlegg i NPF sitt medlemsblad "Porfyrinytt". I oktober 2009 arrangerte vi et to-dagers kurs om akutte porfyrier for pasienter og pårørende jevnt fordelt fra hele landet. I alt 102 deltakere deltok på kurset som ble holdt på Scandic Hotel Bergen Airport. Kurset omhandlet bl.a. forebygging, symptomer, behandling, genetisk veiledning, mestring, trygderettigheter og porfyriforskning. NAPOS hadde totalt 8 timer undervisning for pasienter og pårørende i 2009. I 2009 tok NAPOS initiativ til å opprette en egen trygderettighetskomité, bestående av en person fra NAPOS og fire personer fra pasientforeningene NPF og PIN. Intensjonen med komiteen er å utveksle erfaringer med trygdesystemet, identifisere og bedre tilgangen på stønader pasientene har krav på, forbedre informasjonen om trygderettigheter på NAPOS sine nettsider samt påvirke fremtidig lovverk.

Evaluering
NAPOS har en landsdekkende funksjon og diagnostiserer omtrent alle porfyripasienter i Norge. Porfyripasientene fordeler seg på alle landets fylker og NAPOS rådgir pasienter og helsepersonell i hele landet. Det er 907 pasienter tilknyttet NAPOS. NAPOS har holdt internundervisning på flere sykehus og har etablert kontaktpersoner ved disse. Det holdes årlige kurs for pasienter og pårørende. Norsk Porfyriregister er et medisinsk kvalitetsregister som brukes til å harmonisere og forbedre behandling og oppfølging av denne pasientgruppen. Brukerforeningene deltar i referansegruppen, kurskomité, trygderettighetskomité og har egne møter med NAPOS. NAPOS er med i styringsgruppen for EU prosjektet European Porphyria Network (EPNET) som omfatter 20 porfyrisentre i Europa, og har ansvar for 2 av 4 hovedprosjekter i EPNET. NAPOS er fornøyd med arbeidet i 2009 som har vært drevet mer pasientrettet enn tidligere, men mangler ressurser til videreutvikling av register og til medisinsk rådgiving.

NAPOS har en gruppe ansatte bestående av personer med forskjellig yrkesbakgrunn. Dette gjør det mulig å tilby ulike tjenester til pasientgruppen som diagnostikk og monitorering, råd om medikamenter som utløser symptomer, lysbeskyttelse, trygderettigheter, genetisk veiledning, medisinsk kvalitetsregister, web-informasjon, nyhetsbrev, forskningsprosjekter og EU-prosjekter. Etter en økning i budsjettet for tre år siden, kan vi nå drive mer pasientrettet og vi synes senteret omtrent dekker de funksjoner som er tiltenkt. Vi har imidlertid en ubesatt 50 % overlegestilling pga manglende legehjemmel. Det vil bli arbeidet med å få denne besatt det kommende år. Pga viktigheten og nytteverdien vi har sett av Norsk porfyriregister, når det gjelder det pasientrettete arbeide, vil det være ønskelig å få ansatt en person som kan arbeide mer spesifikt med dette. Det ville også vært ønskelig med personell som kunne jobbe direkte mot pasientene i samarbeid med andre aktører i spesialisthelsetjenesten.

Nøkkeltall 2009
Årsverk: 7,65

NAPOS har i 2009 utført 115 genetiske veiledningssamtaler med pasienter fra hele landet. 46 av disse samtalene medførte reising. Vi har i tillegg hatt en del polikliniske pasienter fra hele landet til konsultasjon.

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

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009
Aarsand Aasne K, Boman Helge, Sandberg Sverre
Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: characterization and diagnostic strategies.
Clin Chem 2009 Apr;55(4):795-803. Epub 2009 feb 20
PMID: 19233912

12 forskningspublikasjoner i 2009

Sandberg S
Diagnosing Porphyrias
2. International and the 7th National Congress in Quality Improvement in Clinical Laboratories Teheran, april 2009

Sandberg S, Deybach JC, To-Figueras J, Marsden J, Villanger JH, Støle E, Mikalsen S, Aarsand AK
External quality assessment of Specialist Porphyria Laboratories
Porphyrins & Porphyrias 2009 Conference, Stockholm, Sweden

Sandberg S
Diagnostic strategies: it is important and it has consequences
Porphyrins & Porphyrias 2009 Conference, Stockholm, Sweden

Srikanthan N, Hamre B, Duinker IL, Brun A
Clinical experience from the use of protective light filters in patients with Erythropoietic protoporphyria
Porphyrins & Porphyrias 2009 Conference, Stockholm, Sweden

Srikanthan N, Hamre B, Brun A
In vitro model for testing the protective effect of light filters meant for ameliorating phototoxic skin symptoms in EPP
Porphyrins & Porphyrias 2009 Conference, Stockholm, Sweden

Støle E, Villanger JH, Aarsand AK, Sandberg S
Age at Onset of Symptoms and Diagnostic Delay in AIP, EPP and PCT
Porphyrins & Porphyrias 2009 Conference, Stockholm, Sweden

Andersen J, Gjengedal E, Sandberg S
Psychosocial aspects of active and latent acute intermittent porphyria in children and adolescents
Porphyrins & Porphyrias 2009 Conference, Stockholm, Sweden

Duinker IL, Hamre B, Srikanthan N, Brun A
Clothing as light protection for patients with EPP. Which fabrics are most effective in protecting the skin?
Porphyrins & Porphyrias 2009 Conference, Stockholm, Sweden

Villanger JH, Sandberg S
EU-prosjekt: EPI/EPNET aktivitetsrapporter for 2007 - interne rapporter sendt til 32 ulike laboratorier i Europa
Internt i EPNET

Villanger JH, Sandberg S
EU-prosjekt: EPI/EPNET aktivitetsrapporter for 2008 - interne rapporter sendt til 32 ulike laboratorier i Europa
Internt i EPNET

Villanger JH, Sandberg S
EU-prosjekt: EPNET EQAS 2/08 resultatrapporter – interne rapporter sendt til 21 ulike laboratorier i Europa
Internt i EPNET

Villanger JH, Sandberg S
EU-prosjekt: EPNET EQAS 1/09 resultatrapporter – interne rapporter sendt til 23 ulike laboratorier i Europa
Internt i EPNET

20 forskningsprosjekt i 2009

Philip Webber, Helse Bergen HF
Methenamine Hippurate Can Interfere in the Determination of Urinary ALA, and Affect Urinary PBG and Uroporphyrin Levels
Prosjektperiode: 2009 - 2010
Deltakende region: HV

Marianne Klausen, Universitetet i Bergen
Legemidler og akutte porfyrier: System for innhenting av farmakologisk informasjon fra legemiddelprodusenter (mastergrad)
Prosjektperiode: 2009 - 2010
Deltakende region: HV

Linda Gilleshammer, Universitetet i Stavanger
Legemidler og akutte porfyrier: Registerdata for å styrke trygghetsklassifikasjonen i NAPOS legemiddeldatabase (mastergrad)
Prosjektperiode: 2009 - 2010
Deltakende region: HV

Eva Rønneseth, Helse Bergen HF
Karakterisering av mutasjoner i hydroksymetylbilan syntase genet (mastergrad)
Prosjektperiode: 2009 - 2012
Deltakende region: HV

Karen Toska, Helse Bergen HF
New treatment for acute intermittent porphyria. Probing the potential of pharmacological chaperones
Prosjektperiode: 2009 - 2012
Deltakende region: HV

Mette C Tollånes, Helse Bergen HF
Pregnancy and delivery in women with porphyria
Prosjektperiode: 2009 - 2010
Deltakende region: HV

Atle Brun, Universitetet i Bergen
Legemidler og akutte porfyrier: Beskrivelse av kliniske legemiddeldata fra Nasjonalt porfyriregister (særoppgaver)
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Jørild Haugen Villanger, Helse Bergen HF
Porfyrier i Norge
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Nirthiga Vivekanathan, Universitetet i Bergen
Erytropoietisk protoporfyri: Undersøkelse av lysbeskyttende film til bruk i dagliglivet (dr.gradsprosjekt)
Prosjektperiode: 2008 - 2012
Deltakende region: HV

Aasne Karine Aarsand, Helse Bergen HF
The excretion of porphyrins and porphyrin precursors in acute attacks of acute intermittent porphyria (AIP) (dr.gradsprosjekt)
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Janice Andersen, Helse Bergen HF
Psykososiale aspekter ved latent eller manifest AIP diagnose hos barn og unge (dr.gradsprosjekt)
Prosjektperiode: 2008 - 2011
Deltakende region: HV

Atle Brun, Helse Bergen HF
Solbeskyttelse for personer med EPP ved bruk av ulike klær
Prosjektperiode: 2008 - 2011
Deltakende region: HV

Mette C. Tollånes, Helse Bergen HF
An overview of the activity of European Specialist Porphyria Laboratories 2006-2010
Prosjektperiode: 2007 - 2011
Deltakende region: HV

Aasne K. Aarsand, Helse Bergen HF
Specialist Porphyria Laboratories: Analytical Quality, Diagnostic and Clinical Performance
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV

Atle Brun, Helse Bergen HF
European Porphyria Network (EPNET) Work Package 5: Information about drugs
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV

Sverre Sandberg, Helse Bergen HF
European Porphyria Network (EPNET) Work Package 6: Network of laboratory centres for porphyria diagnosis
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV

Birte Lundhaug, Universitetet i Bergen
Nytteverdi av genetiske veiledningssamtaler ved porfyri (mastergrad)
Prosjektperiode: 2006 - 2010
Deltakende region: HV

Atle Brun, Helse Bergen HF
Protection from phototoxic injury in Erythropoietic Protoporphyria
Prosjektperiode: 2006 - 2011
Deltakende region: HV

Nirthiga Vivekanathan, Universitetet i Bergen
Erytropoietisk protoporfyri: Undersøkelse av ferrokelatase aktivitet i intakte, humane retikulocytter
Prosjektperiode: 2005 - 2011
Deltakende region: HV

Lisbeth Grut, Nasjonal institusjon
Sjeldne funksjonshemninger i Norge
Prosjektperiode: 2005 - 2009
Deltakende region: HV

Etablerte kvalitetsverktøy

• Medisinsk kvalitetsregister
  • Norsk porfyriregister, 2002

• Biobank
  • Biobank for Norsk porfyriregister, 2002
  • Erytropoietisk protoporfyri: Undersøkelse av ferrokelatase aktivitet i intakte, humane retikulocytter, 2007
  • Biologisk variasjon av ALA, PBG og totalporfyriner i urin ved akutt intermitterende porfyri, 2002
  • Utskillelse av porfyrinforstadier og porfyriner i urin ved akutt intermitterende porfyri, 2002

• Faglig retningslinje
  • Det er utarbeidet faglige retningslinjer som finnes på www.napos.no og www.porphyria-europe.com, 2000

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

• Pasienter og pårørende
  • Porfyrikurs på Scandic hotel Bergen Airport høsten 2009 (102 deltakere; 64 pasienter og 38 pårørende, totalt 8 t. undervisning), Kurs
  • Genetisk testing og forsikring - nyhetssak www.napos.no (desember 2009), Veiledningsmateriell
  • Innlegg i ”Porfyrinytt”, medlemsblad for Norsk Porfyriforening: "Kvinner med porfyri – svangerskap og fødsel", Veiledningsmateriell
  • Innlegg i ”Porfyrinytt”, medlemsblad for Norsk Porfyriforening: "Undervisning og rådgivning av leger", Veiledningsmateriell
  • NAPOSten - Nyhetsbrev fra Nasjonalt porfyriregister, Veiledningsmateriell
  • Ny anbefaling til EPP pasienter om å vaksinere seg mot hepatitt A og B - nyhetssak www.napos.no (mars 2009), Veiledningsmateriell
  • Ny artikkel om AIP i Nord-Sverige - nyhetssak www.napos.no (august 2009), Veiledningsmateriell
  • Nye anbefalinger om oppfølging/kontroll for pasienter med akutt porfyrisykdom (AIP, HCP og PV) - www.napos.no (august 2009), Veiledningsmateriell
  • Nyhetstjeneste per e-post til pasienter, Veiledningsmateriell
  • Personlig informasjonsskriv for pasienter med akutte porfyrier - nyhetssak www.napos.no (april 2009), Veiledningsmateriell
  • Porfyrikonferanse i Stockholm - nyhetssak www.napos.no (juli 2009), Veiledningsmateriell
  • Publikasjoner om porfyri – nyhetssak www.napos.no (januar 2009), Veiledningsmateriell
  • Referat fra pasientkurs om akutt porfyri i 2009 - nyhetssak www.napos.no (november 2009), Veiledningsmateriell
  • Samarbeidsmøte, referansegruppemøte og legekurs - nyhetssak www.napos.no (januar 2009), Veiledningsmateriell
  • Svineinfluensa og porfyri - nyhetssak www.napos.no (september 2009), Veiledningsmateriell

• Kommunehelsetjenesten
  • Foredrag, kurs NOKLUS Vest: ”Porfyri, en sjelden differensialdiagnose også for allmennpraksis” (212 deltakere; 112 allmennleger), Seminar
  • Kveldsmøte om porfyri for sykehusleger og fastleger, Kragerø, 28. april 2009 (15 deltakere), Seminar

• Spesialisthelsetjenesten
  • Foredrag forskningseminar Skånevik august 2009: Psykososiale aspekter ved latent eller manifest AIP-diagnose hos barn og unge, Seminar
  • Foredrag Hudavdelingen, HUS: "Nye behandlingsalternativer for å redusere hudsymptomene ved sykdommen EPP (10-15 deltakere), Seminar
  • Foredrag Nefrologisk avdeling, Haukeland universitetssykehus (HUS): "Porfyri". (10-15 deltakere), Seminar
  • FoU-dag Kompetansesentre for sjeldne funksjonshemminger, TRS: AIP hos barn og unge - med vekt på etiske problemstillinger, Seminar
  • Internundervisning for leger, Haugesund sykehus, Seminar
  • Internundervisning for leger, Skien sykehus, 29. april 2009 (32 deltakere), Seminar
  • Internundervisning på hematologisk avd, Oslo US avd. Ullevål, 2. april 2009 (12 deltakere), Seminar
  • Internundervisning på Medisinsk divisjon, Oslo US avd. Ullevål, 2. april 2009 (46 deltakere), Seminar
  • Kveldsmøte om porfyri for sykehusleger og fastleger, Kragerø, 28. april 2009 (15 deltakere), Seminar

• Helsepersonell
  • Kurs for leger "Porfyrisykdommer/porphyrias" (2 dager, 14 deltakere), Kurs
  • Foredrag på seminar "Porphyrias - underdiagnosed diseases", Brussel Okt 2009:"Laboratory diagnosis of porphyrias"(150 deltakere), Seminar
  • Foredrag Turkish Ass Med Biochemistry, Izmir januar 2009: "How to diagnose porphyrias", Seminar
  • Foredrag, EPNET-møte i Paris oktober 2009: "EQAS for specialist porphyria laboratories", Seminar
  • Kontaktmøter EPNET WP5 - Sveits, Italia, Spania, Nederland (totalt 15 deltakere), Seminar
  • Nye anbefalinger om oppfølging/kontroll for pasienter med akutt porfyrisykdom (august 2009), Veiledningsmateriell
  • Nyhetstjeneste per e-post til leger og annet helsepersonell, Veiledningsmateriell

Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 14 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 2 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 2 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Geir Tollåli (Geir.Tollali@Nordlandssykehuset.no), Helse Nord RHF
Arne Sandvik (arne.sandvik@ntnu.no), Helse Midt-Norge RHF
Jørgen Rønnevig (jorgen.rikard.ronnevig@rikshospitalet.no), Helse Sør-Øst RHF
Sverre Sandberg (sverre.sandberg@isf.uib.no), Helse Vest RHF
Aasne K. Aarsand (aasne.aarsand@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Torunn Fiskerstrand (torunn.fiskerstrand@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Arne Hjemmen (naah@online.no), Annen tilhørighet
Per Anders Nygaard (Per.Anders.Nygaard@rana.kommune.no), Annen tilhørighet
Veslemøy Larsen (veslemoeylarsen@hotmail.com), Annen tilhørighet
Thorgunn Lindøe (torgunn-ramstad.lindoe@bna.oslo.kommune.no), Annen tilhørighet

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykketidspunktet. Følg med på http://hoyspesial.ihelse.net/

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB7:

Nasjonalt kompetansesenter i tropesykdommer og importerte infeksjonssykdommer

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

Kompetansesenteret har spesialisert kunnskap innenfor forekomst, diagnostikk, behandling, monitorering og forebygging av tropiske infeksjonssykdommer. Det drives aktiv veiledning og informasjon overfor helsepersonell og pasienter i Norge. Aktiviteten foregår bl.a. innenfor forskning, kursvirksomhet og annen undervisning og veiledning, og ved samarbeid innenfor disse feltene med partnere i land i Sør. Kompetansesenteret har direkte pasientkontakt i den grad det bidrar til å heve og opprettholde kompetansen, og helsepersonell kan ta direkte kontakt for råd angående konkrete pasienttilfeller. Driften drives i tråd med sentrale retningslinjer for Kompetansesentre.

www.helse-bergen.no/avd/tropemedisin/

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

Metodeutvikling i form av pågående prosjekt med utvikling av PCR metode for diagnostikk av malaria og Giardia. Arrangert obligatoriske kurs for spesialistutdanningen i Tropemedisin i Bergen. Kurs for studenter i samarbeid med Senter for internasjonal helse i Bergen. Forelest ved diverse andre kurs. Internundervisning for leger ved HUS. Drift av reisepoliklinikk. Pasientbehandling som beskrevet. Aktiv forskning som beskrevet. Leder av Kompetansesenteret innlevert PhD avhandling.

Samarbeid med land i Sør: Årlig kurs i Tropemedisin og parasitologi, godkjent som etterutdanningskurs for spesialister i infeksjonssykdommer og mikrobiologi, i India siden 2007; det er hittil videreutdannet 30 norske leger ved dette kurset som har fått god evaluering av spesialistkomiteen; kurset videreføres. Samarbeid med Muhimbili hospital i Dar es Salaam om styrking av spesialistutdanningen for leger i Tanzania støttet av midler fra NORAD videreføres. Det andre 10 vekttalls semester i global helse med utplassering ved sykehus i India og Botswana er vellykket gjennomført.

Evaluering

Det drives relevant og viktig forskning, undervisning og rådgivning ved Kompetansesenteret i Bergen. Importerte infeksjonssykdommer er sjeldne i Norge, og det er nødvendig at kunnskap om disse sykdommene opprettholdes ved samling av aktivitet ved kompetansesentrene. Spesielt ser vi det slik at det aktive samarbeidet innenfor forskning og undervisning med land i Sør, som er videreført og styrket i 2009, er viktig for å inneha kompetanse innenfor sykdommer som ikke er endemisk i Norge. Man kan forvente økt behov for tropemedisinsk kompetanse i Norge på grunn av økt reisevirksomhet blant befolkningen til tropiske land, og på grunn av økende globalisering og nordmenns oppdrag som helsearbeidere i utviklingsland. Driften bør videreføres i den form den har i dag.

Bemanning:
Leder Kompetansesenteret, spesialist infeksjonssykdommer, 50 % stilling.
Stipendiat, og lege under spesialisering i infeksjonssykdommer, 10 % bistilling.
Molekylærbiolog som driver metodeutvikling innen parasitologi i 100 % stilling.

Nøkkeltall 2009

Årsverk: 2,00

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
    - Helse Vest RHF: 260

ICD-10 koder: ICD-10: A00-A09, A15-A28, A30-A49,A65-A69,A75-A99,B50-B83,B85-94

6 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Mørch K, Hanevik K, Rortveit G, Wensaas K A, Langeland N
High rate of fatigue and abdominal symptoms 2 years after an outbreak of giardiasis.
Trans R Soc Trop Med Hyg 2009 May;103(5):530-2. Epub 2009 jan 30
PMID: 19185898

Kommedal Oyvind, Kvello Kristine, Skjåstad Rune, Langeland Nina, Wiker Harald G
Direct 16S rRNA gene sequencing from clinical specimens, with special focus on polybacterial samples and interpretation of mixed DNA chromatograms.
J Clin Microbiol 2009 Nov;47(11):3562-8. Epub 2009 sep 9
PMID: 19741089

Storla Dag Gundersen, Kristiansen Ingun, Oftung Fredrik, Korsvold Gro Ellen, Gaupset Monica, Gran Gerd, Øverby Anne Kristin, Dyrhol-Riise Anne Margarita, Bjune Gunnar Aksel
Use of interferon gamma-based assay to diagnose tuberculosis infection in health care workers after short term exposure.
BMC Infect Dis 2009;9():60. Epub 2009 mai 11
PMID: 19432995

Wensaas Knut-Arne, Langeland Nina, Rortveit Guri
Prevalence of recurring symptoms after infection with Giardia lamblia in a non-endemic area.
Scand J Prim Health Care 2009;27(1):12-7.
PMID: 19085428

Hanevik Kurt, Dizdar Vernesa, Langeland Nina, Hausken Trygve
Development of functional gastrointestinal disorders after Giardia lamblia infection.
BMC Gastroenterol 2009;9():27. Epub 2009 apr 21
PMID: 19383162

Morch Kristine, Hanevik Kurt, Rortveit Guri, Wensaas Knut-Arne, Eide Geir Egil, Hausken Trygve, Langeland Nina
Severity of Giardia infection associated with post-infectious fatigue and abdominal symptoms two years after.
BMC Infect Dis 2009 Dec;9(1):206, PMID: 20003489

1 forskningspublikasjon i 2009

Astrid Onarheim Spjeldens
Factors influencing malaria prevention and care-seeking patterns in Rfiji district, Tanzania: implications for public health
Master in Philosophy in International Health, Centre for International Health, University of Bergen

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Kamaldeen Baba
Molecular and Immunological Diagnosis of Tuberculous Pleuritis in HIV INfection
Disputert: Desember 2009
Hovedveileder: Anne Margarita Dyrhol-Riise

6 forskningsprosjekt i 2009

Bjørn Blomberg, Helse Bergen HF
Tuberkulosebehandling med fokus på bivirkning av medikamenter
Prosjektperiode: 2009 - 2012
Deltakende region: HV

Anne Margarita Dyrhol-Riise, Helse Bergen HF
PhD prosjekt (student UNN): HIV pg Tuberkulose i Norge
Prosjektperiode: 2009 - 2012
Deltakende region: HV HN

Anne Margarita Dyrhol-Riise, Helse Bergen HF
Immunresponser og diagnostikk ved Mycobacterium tuberculosis infeksjon
Prosjektperiode: 2008 - 2012
Deltakende region: HV

Nina Langeland, Helse Bergen HF
Årsaker til akutt feber i India
Prosjektperiode: 2007 - 2012
Deltakende region: HV

Nina Langeland, Helse Bergen HF
Giardia epidemien i Bergen, klinisk, genetisk og immunologisk oppfølging
Prosjektperiode: 2005 - 2011
Deltakende region: HV

Bjørn Blomberg, Helse Bergen HF
Gram-negativ sepsis og malaria i fattige land, studier i Tanzania og India
Prosjektperiode: 2000 - 2012
Deltakende region: HV

Etablerte kvalitetsverktøy

- Faglig retningslinje
    - Lærebok: Blomberg B. Management of side effects of antituberculosis drugs. In: Schaaf & Zumla (editors) ISBN: 978-1-4160-3988-4, 2009
    - Reisemedisinsk håndbok. M.R. Buhl (editor): Travel Medicine Publishers, 2009
    - Forebygging av malaria hos reisende. Folkehelseinstituttet., 2009

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
    - Skriftlig materiell fra reisepolikinikk: Råd om malariaprofylakse, Veiledningsmateriell
    - "Ta reisefeberen på alvor". Oppslag i lokalpressen om viktigheten av vaksiner og malariaprofylakse før reise til tropene, Intervjuer/oppslag i media
    - Artikkel i Bergens Tidende: "Fortsatt plaget etter Giardia", Intervjuer/oppslag i media
    - Kronikk i Bergens Tidende: "Vaksiner redder liv" av Professor Nina Langeland, Intervjuer/oppslag i media
    - Omtale av Giardia forskningsfunn i Bergens Tidende, Intervjuer/oppslag i media
    - Omtale av post-Giardia fatigue og mageplager i NRK Kveldsnytt, Intervjuer/oppslag i media

Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 2 uker
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 3 uker
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 10 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 4 dager

Referansegruppe - faglig forankring

Tore Lier (Tore.Lier@unn.no), Helse Nord RHF
Bjørg Viggen (Bjorg.Viggen@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF
Arvid Bjørneklett (arvid.bjorneklett@rikshospitalet.no), Helse Sør-Øst RHF
Ottar Hope (Ottar.Hope@HARALDSPLASS.NO), Helse Vest RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykketidspunktet. Følg med på http://hoyspesial.ihelse.net/

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB9:

Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi

Ansvarlig: **Svein Ødegaard** (sode@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Gastroenterologisk ultrasonografi (US) har vært et satsningsområde ved Medisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus (HUS) i over 30 år, og gruppens medarbeidere har utviklet flere nye US-metoder for klinisk og vitenskapelig anvendelse (innen motilitet, endosonografi, Doppler, tredimensjonal ultralyd, Strain Rate Imaging, intervensjon mm). Kompetansesenteret er etablert med tanke på å være et nasjonalt senter for forskning, undervisning, utdannelse og informasjon innen GE-ultralyd, og skal fortløpende studere og evaluere nytten av ultralyd ved gastroenterologiske sykdommer, og vurdere ultralydmetodikk i forhold til andre diagnostiske metoder som konvensjonell røntgenundersøkelse, computertomografi (CT), kjernemagnetisk resonans (MR), PET, isotopscanning mfl, også med hensyn til cost benefit-forhold. Senteret har 1.5 faste stillinger, men i tillegg arbeider flere stipendiater, forskere og leger ved kliniske avdelinger og institutter ved senteret på prosjektbasis.

www.helse-bergen.no/avd/gastroenterologiskultrasonografi/

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

Ultralyd (US) benyttes til undersøkelse av sykdommer i fordøyelsessystemet og nærliggende organer. Vi benytter nyere UL metoder til spesielle problemstillinger som tidligere har vært lite tilgjengelig for diagnostikk. Vi undersøker ca. 1200 pasienter i året, noen av dem er henvist fra andre helseregioner for UL-funksjonsundersøkelser og endosonografi bl.a. med biopsi fra områder som er vanskelig tilgjengelige for biopsi, f.eks. mediastinum og bakre bukvegg. Viktige undersøkelser av pasientgrupper fra lunge-, kirurgiske og onkologiske avdelinger utføres. UL benyttes til oppfølging av lidelser som vanligvis krever mer invasive teknikker (f.eks. betennelsestilstander i lever og tarm). Kontrastforsterket UL og sonoelastografi har forbedret tumordiagnostikken, og funksjonsundersøkelser av magesekk og tarm kan utføres med "strain rate" teknikk. Ultralydundervisning av medisinske studenter i starten og ved slutten av studiet. Kurs i ultralyd for leger hvert år (obligatorisk for spesialistutdannelsen) og spesialkurs i endoskopisk ultralyd for leger hvert annet år. Undervisning også av, og sammen med, ingeniører, fysikere, matematikere og informatikere som arbeider med medisinsk bildebehandling. Denne aktiviteten er forsterket via MedViz-samarbeidet. Internasjonal undervisning i form av inviterte forelesninger og praktisk opplæring i regi av norske og utenlandske organisasjoner og institusjoner. I tillegg kommer undervisning av leger og sykepleiere som arbeider innen andre medisinske disipliner f.eks. anestesi, allmennmedisin etc.

Flere løpende prosjekter innen følgende områder: Endosonografi også med intervensjons-EUS. Tre-dimensjonal ultralyd. Akvisisjons- og prosesseringsstudier for optimalisering av klinisk nytteverdi. Funksjonsundersøkelser av pasienter med funksjonelle mage-tarm lidelser med nye modaliteter. Sono-enterologi. Ultralyd-skanning av tynn- og tykktarm særlig basert på hydrosonografi. Sammenligning med MRI. Sonoelastografi. Utvikling av nye metoder og kliniske applikasjoner basert på vevs-Doppler (Strain Rate Imaging) og anvendelse av biomekanske prinsipper (fargekodet elastografi) for studier av GI traktus og svulster. Kontrastforsterket ultralyd. Studier av harmonisk ultrasonografi til høyere nivåer. Ultralydkontrastmetoder også med tanke på terapeutiske anvendelser (nanoteknologi, transport av terapeutiske og diagnostiske agens). Sammenligning mellom histologi og høyfrekvente ultralydbilder ved Crohn's sykdom. Samarbeid med kir.avd. HUS innen sonoelastografi av svulster i endetarm og metastaser i lever (peroperativt). NSGU er sentral aktør i MedViz satsingen i Bergen. Dette er et tverrfaglig samarbeid mellom HUS, CMR, UiB og kommersielle aktører i Bergensområdet. NSGU ble i 2009 vurdert av en nasjonal ekspertgruppe på vegne av HOD med positive konklusjoner hva angår aktiviteten ved senteret. Vi utga i 2009 en ny norsk lærebok i abdominal ultralyd som er blitt svært godt mottatt og evaluert. I 2010 avholder NSGU i samarbeid med MedViz, og på vegne av den europeiske ultralydforeningen EFSUMB, Euroson School i Bergen innen avansert abdominal ultralyd. Flere phd-stipendiater og leger arbeider på prosjektbasis ved senteret. Dag A. Hoff (overlege i Ålesund) disputerer i februar 2010 på arbeider utgående fra NSGU og Ifi.

Roald Havre, Jo Waage og Kim Nylund forventes å disputere innen to år. En rekke studentsæroppgaver er blitt skrevet og skrives innen ultralyd. Det veiledes pt ca 15 phd-stipendiater helt eller delvis i regi av NSGU samt en rekke særoppgaver og masteroppgaver for studenter.

Evaluering
God aktivitet etter plan. Flere publikasjoner underveis. Flere leger og stipendiater som arbeider med ultralydrelaterte prosjekter, bl.a. med ambisjoner om dr.grad. Prosjektsamarbeide med nasjonale og internasjonale grupper. Sentral i profileringen av MedViz-satsningen. Stor internasjonal aktivitet.

Senteret (NSGU) har 1.5 stillinger (to leger i halv stilling (Ødegaard og Gilja)og fou-spl (Eva Fosse) i halv stilling). Vi samarbeider på prosjektbasis med professorer, forskere (fysikere, matematikere, informatikere), stipendiater, leger mfl. Senteret (leder Svein Ødegaard) arbeider nært med alle som er knyttet til MedViz-konsortiet ved UIB, Helse-Bergen, CMR(leder Odd H. Gilja som også har halv stilling ved NSGU). Vi har også samarbeid med institusjoner i Danmark, Australia, USA, England, Tyskland, Holland mfl. i tillegg til norske grupper. Her er Trygve Hausken og Odd Helge Gilja sentrale deltagere.

Nøkkeltall 2009
Årsverk: 1,50

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
    - Helse Sør-Øst RHF: 3
    - Helse Midt-Norge RHF: 4
    - Helse Nord RHF: 5
    - Helse Vest RHF: 1200

Kompetansesenteret undersøker hovedsaklig pasienter fra egen region, men ved spesielle problemstillinger tar vi i mot pasienter fra andre regioner. Det var flere "eksterne" henvisninger tidligere, men senteret har drevet teoretisk og praktisk opplæring av leger og sykepleiere de siste årene slik at andre sykehus i økende grad er blitt i stand til å utføre egne undersøkelser. Leger under utdannelse ved Medisinsk avdeling, HUS tar med seg sin kompetanse når de flytter til andre stillinger i landet.

ICD-10 koder: C15,C16,C22-C26,D37-38,K20-31,K50-51,K55,K58-59,K63,K66,K70-K87,K90-92

9 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Gilja Odd Helge
EFSUMB Newsletter meets Norway (interview by Professor Michael Bachmann Nielsen).
Ultraschall Med 2009 Aug;30(4):413. Epub 2009 sep 23
PMID: 19777425

Gentilcore Diana, Nair Nivasinee S, Vanis Lora, Rayner Christopher K, Meyer James H, Hausken Trygve, Horowitz Michael, Jones Karen L
Comparative effects of oral and intraduodenal glucose on blood pressure, heart rate, and splanchnic blood flow in healthy older subjects.
Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2009 Sep;297(3):R716-22. Epub 2009 jun 24
PMID: 19553500

Brennan Ixchel M, Feltrin Kate L, Nair Nivasinee S, Hausken Trygve, Little Tanya J, Gentilcore Diana, Wishart Judith M, Jones Karen L, Horowitz Michael, Feinle-Bisset Christine
Effects of the phases of the menstrual cycle on gastric emptying, glycemia, plasma GLP-1 and insulin, and energy intake in healthy lean women.
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2009 Sep;297(3):G602-10. Epub 2009 jun 25
PMID: 19556358

Ahmed A B, Gilja O H, Hausken T, Gregersen H, Matre K
Strain measurement during antral contractions by ultrasound strain rate imaging: influence of erythromycin.
Neurogastroenterol Motil 2009 Feb;21(2):170-9. Epub 2007 des 11
PMID: 18086208

Erchinger Friedemann, Dimcevski Georg, Gilja Odd Helge, Hausken Trygve
Abdominal ultrasound after colonoscopy with insufflation of carbon dioxide versus air.
Scand J Gastroenterol 2009;44(9):1055-9.
PMID: 19670077

Kuo P, Gentilcore D, Nair N, Stevens J E, Wishart J M, Lange K, Gilja O H, Hausken T, Horowitz M, Jones K L, Rayner C K

The nitric oxide synthase inhibitor, Ng-nitro-L-arginine-methyl-ester, attenuates the delay in gastric emptying induced by hyperglycaemia in healthy humans.
Neurogastroenterol Motil 2009 Nov;21(11):1175-e103. Epub 2009 mai 21
PMID: 19460102

Odegaard S, Volkmann H L von, Havre R F, Nesje L B
Endoscopic ultrasonography of the small bowel.
Endoscopy 2009;41 Suppl 2():E8-9. Epub 2009 jan 29
PMID: 19180426

Hoff Dag Arne Lihaug, Gregersen Hans, Odegaard Svein, Liao Donghua, Hatlebakk Jan Gunnar
Mechanosensation and mucosal blood perfusion in the esophagus of healthy volunteers studied with a multimodal device incorporating laser Doppler flowmetry and endosonography.
Dig Dis Sci 2010 Feb;55(2):312-20. Epub 2009 feb 25
PMID: 19241164

Nylund Kim, Ødegaard Svein, Hausken Trygve, Folvik Geir, Lied Gülen Arslan, Viola Ivan, Hauser Helwig, Gilja Odd-Helge
Sonography of the small intestine.
World J Gastroenterol 2009 Mar;15(11):1319-30.
PMID: 19294761

21 forskningspublikasjoner i 2009

S.Ødegaard, OH Gilja, K. Matre
Innføring i abdominal ultrasonografi. Lærebok.
Fagbokforlaget

Hausken T mfl
Flere foredrag og abstracts nasjonalt og internasjonalt
abstrakthefter

Nesje LB
EUS of the upper GI tract
TEM meeting, Bergen

Ødegaard S
GI wall layers
TEM meeting, Bergen

Waage JER, Havre RF, Ødegaard S, Baatrup G.
Sonoelastografi av rektumsvulster
NFUD abstrakt, Oslo, prisvinner

Ødegaard S.
Ultralyd før og nå
Abstrakt, NFUD's årsmøte

Nylund K et al
"Veggtykkelse i gastrointestinaltraktus målt med transabdominal ultralyd hos friske frivillige
Abstrakt NGF

Hoff DA, Gregersen H, Ødegaard S, Hatlebakk JG.
Sensation elicted during distention in the esophageus in patients with functional chest pain is caused by mechanical factors rat
Gut 2009;58: Suppl. II. Abstract.

LB Nesje
EUS imaging of the upper GI tract
Scand J Gastroenterol 2009:44, suppl. 246.

Hoff DA, Gregersen H, Ødegaard S, Liao D, Hatlebakk JG.
Mechanosensation and mucosal blood perfusion during bag distension in th esophageus in patients with functional chest pain.
Scand J Gastroenterol 2009:44, suppl. 246.

Gilja OH.
Ultrasound of the intestinal tubes.
Euroson Edinburgh, UK. Abstrakt.

Gilja OH.
Pancraetic Diseases. role of US imaging techniques.
Euroson school, Hannover

Gilja OH.
CEUS in Europe, Educational situation
Euroson School, Hannover

Gilja OH.
Digestive tube
UEGW London

Gilja OH.
Inflammatory Bowel disease. Conventional ultrasound.
Eurson School, Bologna. Kompendium.

Gilja OH.
Ultrasound in Crohn's disease.
Ultrasound Med Biol 2009;35:S64

Gilja OH.
Ultrasound of the stomach
Ultrasound Med Biol 2009;35:S64

Gilja OH.
3D ultrasound of the upper abdomen.
Ultrasound Med Biol 2009;35:S45

Gilja OH.
Fem publiserte foredrag om ultralyd av abdominalorganer
Abstaktbok Kasr Al-Aini Hospital, Cairo

Havre RF, Waage JE, Ødegaard S, Gilja OH, Nesje LB.
Strain Ratio-a tool for quantification of elastograms in vitro.
Abstract, Euroson 2009

Havre RF, Odegaard S, Gilja OH, Nesje LB.
Endoscopic elastography of pancreatic diseases.
Ultrasound Med Biol 2009;35:S207

12 forskningsprosjekt i 2009

Georg Dimcevski, Helse Bergen HF
En multimodal utredningsalgoritme for diagnostikk av kronisk pankreatitt
Prosjektperiode: 2009 - 2013
Deltakende region: HV

Havre RF, Waage JER, Ødegaard S, Baatrup G, Helse Bergen HF
Peroperativ sonoelastografi av leversvulster og lymfeknuter
Prosjektperiode: 2008 - 2012
Deltakende region: HV

Waage JER, Baatrup G, Ødegaard S, Helse Bergen HF
Sonoelastografi av rektumsvulster
Prosjektperiode: 2008 - 2013
Deltakende region: HV

MedViz, Helse Bergen HF
Tverrfaglig samarbeide mellom UiB, CMR og Helse-Bergen mfl
Prosjektperiode: 2006 - 2018
Deltakende region: HV

Institutt for Informatikk, CMR og HUS, Universitetet i Bergen
Multimodal imaging
Prosjektperiode: 2006 - 2015
Deltakende region: HV

Gilja OH, Nylund K, Havre R et al, Helse Bergen HF
kontrastforsterket ultralyd
Prosjektperiode: 2006 - 2012
Deltakende region: HV

S.Ødegaard, RF Havre, LB Nesje, Matre K et al, Helse Bergen HF
Vevskarakterisering med ultralyd
Prosjektperiode: 2005 - 2011
Deltakende region: HV

Hausken T, Nylund K, Gilja OH, Ødegaard S mfl, Helse Bergen HF
Ultralyd av normal og syk tarmvegg
Prosjektperiode: 2004 - 2012
Deltakende region: HV

K Matre, OH Gilja mfl, Helse Bergen HF
Strain rate imaging
Prosjektperiode: 2003 - 2012
Deltakende region: HV

Nesje LB, Havre RF, Ødegaard S., Helse Bergen HF
EUS-styrt intervensjon
Prosjektperiode: 2003 - 2013
Deltakende region: HV

Hoff DA, Gregersen H, Hatlebakk J, Ødegaard S, Helse Bergen HF
Ikke kardiologiske brystsmerter
Prosjektperiode: 2002 - 2010
Deltakende region: HV

T Hausken, OH Gilja mfl, Helse Bergen HF
Ultralyd ved GI motilitet
Prosjektperiode: 1999 - 2015
Deltakende region: HV

Etablerte kvalitetsverktøy

- Faglig retningslinje
    - Utarbeidet retningslinjer for ulike ultralydmodaliteter sammen med norske og europeiske kolleger for EFSUMB, 2007

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Spesialisthelsetjenesten
    - Gilja Illustraviz conference, Konferanse

- Helsepersonell
    - Flere kurs og forelesninger innen ultralyd nasjonal og internasjonalt, Kurs
    - Ultralyd abdomen, Kurs
    - Deltagelse i nasjonale og internasjonale seminarer, Seminar
    - Samarbeidsseminarer med ulike grupper innen MedViz-paraplyen, Seminar
    - Ødegaard S, Gilja OH, Matre K eds. Innføring i abdominal ultralyd, bok, Veiledningsmateriell
    - Nylund Kim, Gilja, Odd Helge, Hausken Trygve, Ødegaard Svein. Ultralyd av tarm. Nyhetsbrev i gastroenterologi fra Schering-Ploug, Intervjuer/oppslag i media

- Media
    - Gilja, intervju med adresseavisa, Intervjuer/oppslag i media

Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 1 uker
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 2 uker
Andre regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 2 uker
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 10 uker
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 15 uker
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 20 uker

Referansegruppe - faglig forankring

Arthur Revhaug (arthur.revhaug@unn.no), Helse Nord RHF
Jon Florholmen (jon.florholmen@unn.no), Helse Nord RHF
Per Martin kleveland (per.m.kleveland@ntnu.no), Helse Midt-Norge RHF
Egil Johnsson (egil.johnsson@uus.no), Helse Sør-Øst RHF
Knut Brabrand (knut.brabrand@rikshospitalet.no), Helse Sør-Øst RHF
Hartwig Körner (hartwig.korner@kir.uib.no), Helse Vest RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykketidspunktet. Følg med på http://hoyspesial.ihelse.net/

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB10:

Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser

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

Nasjonalt Register for Leddproteser ble etablert i 1987 av Norsk Ortopedisk Forening, da det tidlig på 1980 tallet ble avdekket bruk av dårlige hofteproteser. Målsetningen er å oppdage dårlige proteser, sementer og teknikker så tidligst mulig, samt å gi kunnskap om leddproteseepidemiologi. Registeret ble utvidet til å omfatte alle leddproteser fra 1994, korsbåndsopererte fra 2004 og hoftebruddopererte fra 2005. Registeret omfatter informasjon om mer enn 145.000 hofteproteser, 40.000 proteser i kne, 9.500 proteser i andre ledd, 9.500 korsbåndsopererte og 44.000 hoftebruddopererte. Både førstegangsoperasjon og bytte/fjerning av protese registreres. Registeret baserer seg på frivillighet fra norske ortopediske kirurger og har like god rapportering som Norsk Pasient Register (NPR) for hofte- og kneoperasjoner. De tre registrene (leddproteser, korsbånd og hoftebrudd) utgjør hovedvirksomheten i Nasjonalt Kompetansesenter for Leddproteser.

www.haukeland.no/nrl/

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

To doktordisputaser i 2009: Jan-Erik Gjertsen disputerte i april med den første doktorgradsavhandling utgått fra Hoftebruddregisteret og Lars-Petter Granan disputerte i november med den første doktorgradsavhandling utgått fra Korsbåndsregisteret. 10 artikler er publisert, flere artikler er innsendt for publisering og 54 vitenskapelige foredrag er holdt i 2009.

Årsrapporten var ferdig i juli og ble sendt som PDF-fil til alle medlemmer i Norsk Ortopedisk Forening. 250 trykte utgaver ble sendt til deltagende sykehus i oktober. Denne rapporten gir sykehusene sine egne deskriptive data og overlevelsesresultater av sine proteser. Hvert enkelt sykehus kan derved sammenligne sine resultater med resten av landets sykehus.

Registeret har ellers svart på mer enn 30 større henvendelser om datauttak/analyser fra sykehus, myndigheter etc.

I 2009 godkjente Helse- og Omsorgsdepartementet Nasjonalt Register for Leddproteser, Nasjonalt Korsbåndsregister og Nasjonalt Hoftebruddregister som nasjonale medisinske kvalitetsregistre.

Også i 2009 har Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser flere vitenskapelige samarbeidsprosjekter både nasjonalt og internasjonalt, jf. nettsiden.

Evaluering

God og økende aktivitet. Videreføring av registrene er udiskutabelt. Vi har i 2009 lagt grunnlaget for oppstarting av et nytt landsomfattende register, nemlig Barnehofteregister. I dette registeret skal vi registrere alle barn med hofteleddsdysplasi, Calvé-Legg-Perthes' sykdom og epifysiolysis capitis femoris. Registreringen starter 01.01.10.

Bemanning: Leder, professor/overlege Lasse Engesæter, klinikkoverlege, professor Ove Furnes, overlege, professor Leif I. Havelin, overlege, dr.med. Jonas Fevang, overlege, dr. med. Geir Hallan, ass.lege, dr.med. Bjørg-Tilde Fevang, overlege Knut Fjeldsgaard (timebasis), statistiker, dr.phil. Birgitte Espehaug, statistiker, dr. phil. Stein Atle Lie, statistiker Anne Marie Fenstad, IT-konsulent Kjersti Steindal, IT-konsulent Tor Egil Sørås, adm.konsulent Lise B. Kvamsdal, sekretær Merete Husøy, sekretær Ingunn Vindenes, sekretær Marianne Wiese, sekretær Ruth Wasmuth, sekretær Kari A. Vågstøl, stipendiat Stein Håkon Låstad Lygre, og stipendiat Eva Dybvik.

Nøkkeltall 2009

Årsverk: 10,35

10 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Dale Håvard, Hallan Geir, Hallan Geir, Espehaug Birgitte, Havelin Leif I, Engesaeter Lars B
Increasing risk of revision due to deep infection after hip arthroplasty.
Acta Orthop 2009 Dec;80(6):639-45.
PMID: 19995313

Dybvik Eva, Furnes Ove, Fosså Sophie D, Trovik Clement, Lie Stein Atle
Long-term risk of receiving a total hip replacement in cancer patients.
Cancer Epidemiol 2009 Oct;33(3-4):235-41. Epub 2009 sep 9
PMID: 19744907

Havelin Leif I, Fenstad Anne M, Salomonsson Roger, Mehnert Frank, Furnes Ove, Overgaard Søren, Pedersen Alma B, Herberts Peter, Kärrholm Johan, Garellick Göran
The Nordic Arthroplasty Register Association: a unique collaboration between 3 national hip arthroplasty registries with 280,201 THRs.
Acta Orthop 2009 Aug;80(4):393-401.
PMID: 19513887

Espehaug Birgitte, Furnes Ove, Engesaeter Lars B, Havelin Leif I
18 years of results with cemented primary hip prostheses in the Norwegian Arthroplasty Register: concerns about some newer implants.
Acta Orthop 2009 Aug;80(4):402-12.
PMID: 19857178

Cummins Justin S, Tomek Ivan M, Kantor Stephen R, Furnes Ove, Engesaeter Lars Birger, Finlayson Samuel R G
Cost-effectiveness of antibiotic-impregnated bone cement used in primary total hip arthroplasty.
J Bone Joint Surg Am 2009 Mar;91(3):634-41.
PMID: 19255224

Fevang Bjørg-Tilde S, Lie Stein A, Havelin Leif I, Skredderstuen Arne, Furnes Ove
Results after 562 total elbow replacements: a report from the Norwegian Arthroplasty Register.
J Shoulder Elbow Surg 2009 May-Jun;18(3):449-56.
PMID: 19393935

Fevang Bjørg-Tilde S, Lie Stein A, Havelin Leif I, Skredderstuen Arne, Furnes Ove
Risk factors for revision after shoulder arthroplasty: 1,825 shoulder arthroplasties from the Norwegian Arthroplasty Register.
Acta Orthop 2009 Feb;80(1):83-91.
PMID: 19297791

Granan Lars-Petter, Forssblad Magnus, Lind Martin, Engebretsen Lars
The Scandinavian ACL registries 2004-2007: baseline epidemiology.
Acta Orthop 2009 Oct;80(5):563-7.
PMID: 19916690

Granan Lars-Petter, Bahr Roald, Lie Stein Atle, Engebretsen Lars
Timing of anterior cruciate ligament reconstructive surgery and risk of cartilage lesions and meniscal tears: a cohort study based on the Norwegian National Knee Ligament Registry.
Am J Sports Med 2009 May;37(5):955-61. Epub 2009 feb 26
PMID: 19251674

Engebretsen Lars, Forssblad Magnus
Why knee ligament registries are important...
Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2009 Feb;17(2):115-6.
PMID: 19048231

1 forskningspublikasjon i 2009

Engesæter LB.
Increasing incidence of infected THA in Norway despite improved antibiotic prophylaxis.
Springer Medizin Verlag 2009

2 doktorgrader er avlagt i 2009

Lars-Petter Granan
Development of a national knee ligament registry
Disputert: November 2009
Hovedveileder: Lars Engebretsen

Jan-Erik Gjertsen
Surgical treatment of hip fractures in Norway
Disputert: April 2009
Hovedveileder: Jonas Meling Fevang

13 forskningsprosjekt i 2009

Geir Hallan, Helse Bergen HF
Genstudier av pasienter med aseptisk løsning av hofteprotese (samarbeid med Mark Wilkinson, PhD, FRCS, Sheffield, England)
Prosjektperiode: 2008 - 2011
Deltakende region: HV

Ove Furnes, Helse Bergen HF
Computernavigering ved kneprotesekirurgi
Prosjektperiode: 2008 - 2011
Deltakende region: HV

Lars Birger Engesæter, Helse Bergen HF
Infeksjoner ved protesekirurgi
Prosjektperiode: 2007 - 2017
Deltakende region: HV

Stein Håkon Lygre, Helse Bergen HF
Smerte og funksjon ved kneprotesekirurgi
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV

Leif Ivar Havelin, Helse Bergen HF
Nordisk registersamarbeid
Prosjektperiode: 2007 - 2017
Deltakende region: HV

Stein Atle Lie og Eva Dybvik, Helse Bergen HF
Kreftpasienter og totale hofteleddsproteser
Prosjektperiode: 2007 - 2011
Deltakende region: HV

Lars Birger Engesæter, Helse Bergen HF
Hofte 89
Prosjektperiode: 2006 - 2010
Deltakende region: HV

Lars Birger Engesæter, Helse Bergen HF
Nasjonalt Hoftebruddregister
Prosjektperiode: 2005 - 2018
Deltakende region: HV

Bjørg Tilde Fevang, Helse Bergen HF
Bruk av leddkirurgiske inngrep hos pasienter med rheumatoid artritt
Prosjektperiode: 2005 - 2012
Deltakende region: HV

Lars Engebretsen, Nasjonal institusjon
Nasjonalt Korsbåndsregister
Prosjektperiode: 2004 - 2018
Deltakende region: HV

Ove Furnes, Helse Bergen HF
Sammenlignende RSA studie av to hofteproteser
Prosjektperiode: 2004 - 2017
Deltakende region: HV

Lars Birger Engesæter, Helse Bergen HF
Kan en allerede ved fødsel forutsi risiko for kunstig hofteledd i ung voksen alder
Prosjektperiode: 2003 - 2010
Deltakende region: HV

Leif Ivar Havelin, Helse Bergen HF
Nasjonalt register for leddproteser
Prosjektperiode: 1999 - 2019
Deltakende region: HV

Etablerte kvalitetsverktøy

- Medisinsk kvalitetsregister
    - Nasjonalt Register for Leddproteser, 1987
    - Nasjonalt Korsbåndsregister, 2004
    - Nasjonalt Hoftebruddregister, 2005

- Faglig retningslinje

- SMM rapport 6/2002, 2002
- Documentation of hip prosthesis used in Norway, 2004
- Protesekirurgi i hofte og kne. Lærebok. , 2007

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
  - Nettside, Veiledningsmateriell

- Spesialisthelsetjenesten
  - Bruddbehandling, Kurs
  - Deltagelse på kurs arrangert av industrien, Kurs
  - Kurs i implantatkirurgi, Kurs
  - Tre sykehusvise årsrapporter til 70 sykehus, Veiledningsmateriell

- Helsepersonell
  - Årlig symposium på ortopedisk høstmøte, Seminar
  - Nettside, Veiledningsmateriell
  - Årsrapport juni 2009, Veiledningsmateriell

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 40 timer
Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 40 timer
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 120 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Odd-Inge Solem (odd.inge.solem@unn.no), Helse Nord RHF
Arild Aamodt (arild.aamodt@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF
Svein Svenningsen (svein.svenningsen@sshf.no), Helse Sør-Øst RHF
Lars Engebretsen (lars.engebretsen@ioks.uio.no), Helse Sør-Øst RHF
Lars Nordsletten (lars.nordsletten@medisin.uio.no), Helse Sør-Øst RHF
Lars B. Engesæter (lars.engesaeter@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Einar Sudmann (einar.sudmann@kir.uib.no), Helse Vest RHF
Ove Furnes (ove.furnes@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Leif Ivar Havelin (leif.havelin@helse-bergen.no), Helse Vest RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykketidspunktet. Følg med på http://hoyspesial.ihelse.net/

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB11:

Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI)

Ansvarlig: **Kenneth Hugdahl** (hugdahl@psych.uib.no), Helse Bergen HF

Bygge opp et integrert forskningsmiljø som sammen har den nødvendige kompetanse og den nødvendige størrelse for å hevde seg i internasjonal forskning innen fMRI og relaterte metoder. Drive veiledning og opplæring i fMRI metoder for bruk i kliniske sammenhenger. Drive undervisning om fMRI i grunnutdanning og videre- og etterutdanning (radiologer, radiografer, annet helsepersonell, fysikere, ingeniører). Utvikle protokoller for fMRI tilpasset ulike hjernesykdommer og kliniske indikasjoner og tilpasset utstyr og faglig kompetanse Følge med i internasjonal forskning innen fMRI og vurdere hvilke nye indikasjoner og anvendelser som med fordel kan tas i bruk i Norge, og hvilke fremtidige investeringer i nytt ønskelig klinisk utstyr. Være en rådgivende instans for Sosial og helsedepartementet innen fMRI. Drive forskning og utvikling innen fMRI og MR perfusjons- og diffusjonsavbildning. Initiere forskningssamarbeid innen fMRI med norske sykehus og forskningsmiljøer

www.helse-bergen.no/avd/fmri/

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

Kompetansesenteret har avholdt 2 todagers internasjonale kurs i Bergen under våren og høsten, med cirka 50-60 deltakere fra 12 og 13 ulike land fra Europa og USA/Canada. Det første kurs hadde fokus på "exploring white matter with DTI" med hovedforelesere fra England (Marco Catani og Derek Jones)og Norge og Kompetansesenteret (Rene Westerhausen). DTI er en ny metode for registrering of visualisering av nervefibrer og vil kunne bli en viktig metode ved f eks diagnostisering av nevrodegenerative sykdommer. Det andre kurset var fokusert på bruk av nye statistiske tilnærminger ved analyse av fMRI og EEG data med så kalt Independent Component Analsis (ICA). Hovedforelesere var Vincent Calhoun og Julie Ornton, begge fra USA, samt Karsten Specht og Tom Eichele fra Norge og Kompetansesenteret. I tillegg har Bergen hatt flere gjesteforelesere fra Norden og Europa, har også deltatt i en rekke nasjonale og regionale konferanser og møter med presentasjon av fMRI for helsepersonell som metode ved kliniske undersøkelser. Kompetansesenterets avdeling i Trondheim har vært med å arrangere et 1 ukers kurs i fMRI for begynnere med finansiering fra Nordisk råd i København i september 2009 (NordForsk Research Training course). Forskere fra Kompetansesenteret er flittig blitt benyttet ved nevrologiske og psykiatriske møter og konferanser i landet for å presentere de nye metoder som senteret har utviklet. Forskningen ved kompetansesenteret utvidet samarbeid med andre grupper og avdelinger regionalt med samarbeid med MedViz gruppen i Bergen og regionalt nettverk for psykoseforskning og klinisk virksomhet sammen med Helse-Stavanger. Forskere og klinikere i Bergen knyttet til kompetansesenteret har i 2009 vært del av Nordic Center of Excellence som koordineres fra Norrlands Universitetssjukhus og Universitetet i Umeå, Sverige.

I november ble Kompetansesenterets leder, prof. Kenneth Hugdahl tildelt European Research Council Advanced Grant som er ett av de mest prestisjetunge stipendene som blir utdelt innenfor EU sine forskningsprogrammer. Tildelningen er på 20 mill. over de neste 5 år for bruk av fMRI og relaterte metoder ved studier av hørselshallusinasjoner hos schizofrene pasienter.

Pasienter som er blitt undersøkt er i Bergen hovedsaklig grunnforskning knyttet til schizofreni og andre psykiatriske lidelser, samt pre-operativ utredning av hjernetumor sammen med nevrokirurgisk avdeling. Trondheimsavdelingen underviser forskere og helsepersonell som skal jobbe med avanserte MR metoder.

Kompetansesenteret har i 2009 fortsatt satsingen i Bergen på psykiske lidelser (schizofreni, depresjon, ADHD, Tourette syndrom), og barn med språkrelaterte vansker ((dysleksi SLI). I tillegg har gruppen i Bergen utstrakt grunnforskning på nevrokognitive problemstillinger knyttet til fMRI, som vil kunne ha klinisk betydning. I Trondheim er forskningen videreført innenfor prosjekter for å få ny

kunnskap om sykdom for å evaluere klinisk nytte for pasienter med hodeskade, nevrodegenerative lidelser, smertetilstander, og for tidlig fødte med lav fødselsvekt. Senteret i Trondheim samarbeider med SFF Neurobiology of Memory ved NTNU, og med SFI Medical Imaging Lab. Nye prosjekter for fMRI basert på presentasjon av språkstimuli, med oral respons er videreført i 2009. Et ADHD prosjekt ble startet opp i 2007 er videreført i 2009, og et nytt ADHD prosjekt ble startet i 2008. Flere andre prosjekter av metode- og grunnforskningskarakter er under gjennomføring både i Bergen og Trondheim, inklusive protokoller for pre-kirurgisk fMRI, samt bruk manganholdige kontrastmidler. Tre doktorgrader ble forsvart i Bergen, og to i Trondheim i 2009 med utspring i nasjonalt kompetansesenter for funksjonell MR og med hovedveiledere knyttet til kompetansesenteret. En av avhandlingene i Bergen viste for første gang i Norge hvordan fMRI kan benyttes ved farmakologiske undersøkelser, der undersøkelse av hjerneaktivitet ble gjort ved administrering av et preparat som virker antagonistisk til glutamat, som er en av de eksitatoriske signalstoffene i hjernen. En av avhandlingene fra Trondheim evaluerer den kliniske nytteverdien av prekirurgisk fMRI og DTI i forbindelse med fjerning av primære hjerne tumores, kar-malformasjoner og metastaser i hjernen. Konklusjonen er at pasienter får en signifikant bedre postoperative status og at kombinasjonen fMRI og DTI gir et bedre resultat enn en modalitet alene.

Bevilgningen til kompetansesenteret brukes hovedsaklig til lønn til radiolog, MR-fysiker og timehonorering radiografer.

Evaluering
Funksjonell magnet resonans avbildning (fMRI) er en høyteknologisk spesialitet for forskning, utredning/diagnostikk, og oppfølging behandlingsresultater der Norge og Nasjonalt kompetansesenter i fMRI er i fremste linjen internasjonalt. fMRI får en alt mer økende betydning i klinisk virksomhet etter å ha vært hovedsakelig brukt innenfor nevrovitenskapelig forskning i de første årene etter dens introduksjon i begynnelsen av 1990 årene. Nasjonalt kompetansesenter i fMRI er ledende i Norden og et av de mer fremtredende sentra også i internasjonal sammenligning. Det er forventet en betraktelig økning i klinisk bruk av fMRI og relaterte teknikker i den nære fremtid grunnet bedre paradigmer og analysemuligheter. En slik forventet økning i etterspørsel av høyspesialiserte fMRI funksjoner vil også medføre et øket behov for utdanning av helsepersonell og spisskompetansen i fMRI i Norge opprettholdes. Kompetansesenteret merker allerede sterkt øket etterspørsel etter fMRI fra barne- og voksen psykiatri og i forbindlese med pedityrikse nevrologiske lidelser. Det vil være sterke argumenter til hvorfor kompetansesenteret i fMRI bør videreføres.

Ved Helse Bergen er kompetansesenteret bemannet med 50 % stilling som MR-fysiker (Renate Grüner), 20 % stilling som radiolog (Gesche Neckelmann), og tilsvarende 50 % stilling som radiograf (Roger Barndon, Eva Øksnes, Turid Randa, også lønnet på timebasis utover 50 %). Kommer i tillegg 50 % stilling som forskningsteknikker (Merethe Nygård/Liv Falkenberg) dekket fra andre bevilgninger. Ved Helse Midt er det ansatt på åremål 25 % radiograf, 10 % MR fysiker, 20 % nestleder og forskningsansvarlig (Asta Håberg), og tre 20 % forskningsassistenter.

Nøkkeltall 2009
Årsverk: 3,15

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
    - Helse Vest RHF: 54
    - Helse Midt-Norge RHF: 140
    - Helse Nord RHF: 2

De pasienter som er oppgitt for Helse Vest, Helse Nord og Helse Midt er utredet med fMRI og DTI i forkant av nevrokirurgisk behandling som en del diagnostisk utredning, samt psykiatriske pasienter undersøkt som del av forskningsprosjekter. I Helse Midt blir data brukt intraoperativt, inkorporert i et 3D ultralyd basert nevronavigasjonsutstyr.

ICD-10 koder: F90.0, C71.1,C1/2, C71.3, Q28.3, Q28.2, G90, G80, F20 , F06.7, F04, P07.0, P07.1, S06, R52.2

52 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Thuen Marte, Olsen Oystein, Berry Martin, Pedersen Tina Bugge, Kristoffersen Anders, Haraldseth Olav, Sandvig Axel, Brekken Christian
Combination of Mn(2+)-enhanced and diffusion tensor MR imaging gives complementary information about injury and regeneration in the adult rat optic nerve.
J Magn Reson Imaging 2009 Jan;29(1):39-51.
PMID: 19097077

Håberg Asta K, Qu Hong, Sonnewald Ursula
Acute changes in intermediary metabolism in cerebellum and contralateral hemisphere following middle cerebral artery occlusion in rat.
J Neurochem 2009 May;109 Suppl 1():174-81.
PMID: 19393025

Widerøe Marius, Olsen Øystein, Pedersen Tina Bugge, Goa Pål Erik, Kavelaars Annemieke, Heijnen Cobi, Skranes Jon, Brubakk Ann-Mari, Brekken Christian
Manganese-enhanced magnetic resonance imaging of hypoxic-ischemic brain injury in the neonatal rat.
Neuroimage 2009 Apr;45(3):880-90. Epub 2008 des 24
PMID: 19138750

Lagopoulos Jim, Xu Jian, Rasmussen Inge, Vik Alexandra, Malhi Gin S, Eliassen Carl F, Arntsen Ingrid E, Saether Jardar G, Hollup Stig, Holen Are, Davanger Svend, Ellingsen Øyvind
Increased theta and alpha EEG activity during nondirective meditation.
J Altern Complement Med 2009 Nov;15(11):1187-92.
PMID: 19922249

Askim Torunn, Indredavik Bent, Vangberg Torgil, Håberg Asta
Motor network changes associated with successful motor skill relearning after acute ischemic stroke: a longitudinal functional magnetic resonance imaging study.
Neurorehabil Neural Repair 2009 Mar-Apr;23(3):295-304. Epub 2008 nov 4
PMID: 18984831

Lehn Hanne, Steffenach Hill-Aina, van Strien Niels M, Veltman Dick J, Witter Menno P, Håberg Asta K
A specific role of the human hippocampus in recall of temporal sequences.
J Neurosci 2009 Mar;29(11):3475-84.
PMID: 19295153

Gulati S, Berntsen E M, Solheim O, Kvistad K A, Håberg A, Selbekk T, Torp S H, Unsgaard G
Surgical resection of high-grade gliomas in eloquent regions guided by blood oxygenation level dependent functional magnetic resonance imaging, diffusion tensor tractography, and intraoperative navigated 3D ultrasound.
Minim Invasive Neurosurg 2009 Feb;52(1):17-24. Epub 2009 feb 26
PMID: 19247900

Berntsen E M, Gulati S, Solheim O, Kvistad K A, Lindseth F, Unsgaard G
Integrated pre- and intraoperative imaging in a patient with an arteriovenous malformation located in eloquent cortex.
Minim Invasive Neurosurg 2009 Apr;52(2):83-5. Epub 2009 mai 18
PMID: 19452415

Vaaler Arne E, Morken Gunnar, Linaker Olav M, Sand Trond, Kvistad Kjell A, Bråthen Geir
Symptoms of epilepsy and organic brain dysfunctions in patients with acute, brief depression combined with other fluctuating psychiatric symptoms: a controlled study from an acute psychiatric department.
BMC Psychiatry 2009;9():63. Epub 2009 sep 30
PMID: 19793395

Amundsen Brage H, Crosby Jonas, Steen Per Arvid, Torp Hans, Slørdahl Stig A, Støylen Asbjørn
Regional myocardial long-axis strain and strain rate measured by different tissue Doppler and speckle tracking echocardiography methods: a comparison with tagged magnetic resonance imaging.
Eur J Echocardiogr 2009 Mar;10(2):229-37. Epub 2008 jul 23
PMID: 18650220

Skandsen Toril, Kvistad Kjell Arne, Solheim Ole, Strand Ingrid Haavde, Folvik Mari, Vik Anne
Prevalence and impact of diffuse axonal injury in patients with moderate and severe head injury: a cohort study of early magnetic resonance imaging findings and 1-year outcome.
J Neurosurg 2009 Oct. Epub 2009 okt 23
PMID: 19852541

Skranes Jon, Lohaugen Gro C, Martinussen Marit, Indredavik Marit S, Dale Anders M, Haraldseth Olav, Vangberg Torgil R, Brubakk Ann-Mari
White matter abnormalities and executive function in children with very low birth weight.
Neuroreport 2009 Feb;20(3):263-6.
PMID: 19444947

Martinussen Marit, Flanders Dana W, Fischl Bruce, Busa Evelina, Løhaugen Gro C, Skranes Jon, Vangberg Torgil R, Brubakk Ann-Mari, Haraldseth Olav, Dale Anders M
Segmental brain volumes and cognitive and perceptual correlates in 15-year-old adolescents with low birth weight.

J Pediatr 2009 Dec;155(6):848-853.e1. Epub 2009 aug 15
PMID: 19683725

Hoff Helge, Beneventi Harald, Galta Karen, Wik Gustav
Evidence of deviant emotional processing in psychopathy: a FMRI case study.
Int J Neurosci 2009;119(6):857-78.
PMID: 19326289

van Wageningen Heidi, Jørgensen Hugo A, Specht Karsten, Hugdahl Kenneth
Evidence for glutamatergic neurotransmission in cognitive control in an auditory attention task.
Neurosci Lett 2009 May;454(3):171-5. Epub 2009 mar 17
PMID: 19429078

Neufang Susanne, Specht Karsten, Hausmann Markus, Güntürkün Onur, Herpertz-Dahlmann Beate, Fink Gereon R, Konrad Kerstin
Sex differences and the impact of steroid hormones on the developing human brain.
Cereb Cortex 2009 Feb;19(2):464-73. Epub 2008 jun 11
PMID: 18550597

Specht Karsten, Lie Chuh-Hyoun, Shah Nadim Jon, Fink Gereon R
Disentangling the prefrontal network for rule selection by means of a non-verbal variant of the Wisconsin Card Sorting Test.
Hum Brain Mapp 2009 May;30(5):1734-43.
PMID: 18729079

Kobel Maja, Bechtel Nina, Weber Peter, Specht Karsten, Klarhöfer Markus, Scheffler Klaus, Opwis Klaus, Penner Iris-Katharina
Effects of methylphenidate on working memory functioning in children with attention deficit/hyperactivity disorder.
Eur J Paediatr Neurol 2009 Nov;13(6):516-23. Epub 2008 des 3
PMID: 19056305

Brix Ole, Grüner Renate, Rønnestad Ivar, Gemballa Sven
Whether depositing fat or losing weight, fish maintain a balance.
Proc Biol Sci 2009 Nov;276(1674):3777-82. Epub 2009 aug 12
PMID: 19675008

Kvinnsland Yngve, Brekke Njål, Taxt Torfinn M, Grüner Renate
Multispectral analysis of multimodal images.
Acta Oncol 2009;48(2):277-84.
PMID: 18752080

Beneventi Harald, Tønnessen Finn Egil, Ersland Lars
Dyslexic children show short-term memory deficits in phonological storage and serial rehearsal: an fMRI study.
Int J Neurosci 2009;119(11):2017-43.
PMID: 19863259

Huster Rene J, Westerhausen Rene, Kreuder Frank, Schweiger Elisabeth, Wittling Werner
Hemispheric and gender related differences in the midcingulum bundle: a DTI study.
Hum Brain Mapp 2009 Feb;30(2):383-91.
PMID: 18064584

Ribasés Marta, Bosch Rosa, Hervás Amaia, Ramos-Quiroga Josep Antoni, Sánchez-Mora Cristina, Bielsa Anna, Gastaminza Xavier, Guijarro-Domingo Sílvia, Nogueira Mariana, Gómez-Barros Núria, Kreiker Susanne, Gross-Lesch Silke, Jacob Christian P, Lesch Klaus-Peter, Reif Andreas, Johansson Stefan, Plessen Kerstin J, Knappskog Per M, Haavik Jan, Estivill Xavier, Casas Miguel, Bayés Mònica, Cormand Bru
Case-control study of six genes asymmetrically expressed in the two cerebral hemispheres: association of BAIAP2 with attention-deficit/hyperactivity disorder.
Biol Psychiatry 2009 Nov;66(10):926-34. Epub 2009 sep 5
PMID: 19733838

Peterson Bradley S, Potenza Marc N, Wang Zhishun, Zhu Hongtu, Martin Andrés, Marsh Rachel, Plessen Kerstin J, Yu Shan
An FMRI study of the effects of psychostimulants on default-mode processing during Stroop task performance in youths with ADHD.
Am J Psychiatry 2009 Nov;166(11):1286-94. Epub 2009 sep 15
PMID: 19755575

Plessen Kerstin J, Bansal Ravi, Peterson Bradley S
Imaging evidence for anatomical disturbances and neuroplastic compensation in persons with Tourette syndrome.
J Psychosom Res 2009 Dec;67(6):559-73. Epub 2009 okt 14
PMID: 19913660

Ritter Petra, Moosmann Matthias, Villringer Arno
Rolandic alpha and beta EEG rhythms' strengths are inversely related to fMRI-BOLD signal in primary somatosensory and motor cortex.
Hum Brain Mapp 2009 Apr;30(4):1168-87.
PMID: 18465747

Eichele Tom, Calhoun Vince D, Debener Stefan
Mining EEG-fMRI using independent component analysis.
Int J Psychophysiol 2009 Jul;73(1):53-61. Epub 2009 feb 15
PMID: 19223007

Liu Jingyu, Kiehl Kent A, Pearlson Godfrey, Perrone-Bizzozero Nora I, Eichele Tom, Calhoun Vince D
Genetic determinants of target and novelty-related event-related potentials in the auditory oddball response.
Neuroimage 2009 Jul;46(3):809-16. Epub 2009 mar 10
PMID: 19285141

Viola Filipa Campos, Thorne Jeremy, Edmonds Barrie, Schneider Till, Eichele Tom, Debener Stefan
Semi-automatic identification of independent components representing EEG artifact.
Clin Neurophysiol 2009 May;120(5):868-77. Epub 2009 apr 3
PMID: 19345611

Calhoun Vince D, Eichele Tom, Pearlson Godfrey
Functional brain networks in schizophrenia: a review.
Front Hum Neurosci 2009;3():17. Epub 2009 aug 17
PMID: 19738925

Minnerop Martina, Specht Karsten, Ruhlmann Jürgen, Grothe Christoph, Wüllner Ullrich, Klockgether Thomas
In vivo voxel-based relaxometry in amyotrophic lateral sclerosis.
J Neurol 2009 Jan;256(1):28-34. Epub 2009 feb 16
PMID: 19267168

Saetrevik Bjørn, Specht Karsten
Cognitive conflict and inhibition in primed dichotic listening.
Brain Cogn 2009 Oct;71(1):20-5. Epub 2009 apr 28
PMID: 19403218

Hautzel Hubertus, Mottaghy Felix M, Specht Karsten, Müller Hans-Wilhelm, Krause Bernd J
Evidence of a modality-dependent role of the cerebellum in working memory? An fMRI study comparing verbal and abstract n-back tasks.
Neuroimage 2009 Oct;47(4):2073-82. Epub 2009 jun 11
PMID: 19524048

Specht Karsten, Zahn Roland, Willmes Klaus, Weis Susanne, Holtel Christiane, Krause Bernd J, Herzog Hans, Huber Walter
Joint independent component analysis of structural and functional images reveals complex patterns of functional reorganisation in stroke aphasia.
Neuroimage 2009 Oct;47(4):2057-63. Epub 2009 jun 11
PMID: 19524049

Eichele Heike, Eichele Tom, Hammar Asa, Freyberger Harald J, Hugdahl Kenneth, Plessen Kerstin J
Go/NoGo Performance in Boys with Tourette Syndrome.
Child Neuropsychol 2009 Sep. Epub 2009 sep 21
PMID: 19787495

Laeng Bruno, Hugdahl Kenneth, Specht Karsten
The neural correlate of colour distances revealed with competing synaesthetic and real colours.
Cortex 2009 Sep. Epub 2009 sep 17
PMID: 19819430

Specht Karsten, Hugdahl Kenneth, Ofte Sonja, Nygård Merethe, Bjørnerud Atle, Plante Elena, Helland Turid
Brain activation on pre-reading tasks reveals at-risk status for dyslexia in 6-year-old children.
Scand J Psychol 2009 Feb;50(1):79-91. Epub 2008 sep 22
PMID: 18826418

Westerhausen René, Grüner Renate, Specht Karsten, Hugdahl Kenneth
Functional relevance of interindividual differences in temporal lobe callosal pathways: a DTI tractography study.
Cereb Cortex 2009 Jun;19(6):1322-9. Epub 2008 okt 8
PMID: 18842665

Westerhausen René, Moosmann Matthias, Alho Kimmo, Medvedev Svyatoslav, Hämäläinen Heikki, Hugdahl Kenneth
Top-down and bottom-up interaction: manipulating the dichotic listening ear advantage.
Brain Res 2009 Jan;1250():183-9. Epub 2008 nov 11
PMID: 19028471

Specht Karsten, Osnes Berge, Hugdahl Kenneth
Detection of differential speech-specific processes in the temporal lobe using fMRI and a dynamic "sound morphing" technique.
Hum Brain Mapp 2009 Oct;30(10):3436-44.
PMID: 19347876

Moosmann Matthias, Schönfelder Vinzenz H, Specht Karsten, Scheeringa René, Nordby Helge, Hugdahl Kenneth
Realignment parameter-informed artefact correction for simultaneous EEG-fMRI recordings.
Neuroimage 2009 May;45(4):1144-50. Epub 2009 jan 24
PMID: 19349230

Penner Iris-Katharina, Schlafli Katrin, Opwis Klaus, Hugdahl Kenneth
The role of working memory in dichotic-listening studies of auditory laterality.
J Clin Exp Neuropsychol 2009 Apr. Epub 2009 apr 8
PMID: 19358008

van Wageningen Heidi, Jørgensen Hugo A, Specht Karsten, Eichele Tom, Hugdahl Kenneth
The effects of the glutamate antagonist memantine on brain activation to an auditory perception task.
Hum Brain Mapp 2009 Nov;30(11):3616-24.
PMID: 19449331

van Wageningen Heidi, Jørgensen Hugo A, Specht Karsten, Hugdahl Kenneth
A 1H-MR Spectroscopy Study of Changes in Glutamate and Glutamine (Glx) Concentrations in Frontal Spectra after Administration of Memantine.
Cereb Cortex 2009 Jul. Epub 2009 jul 15
PMID: 19605521

Dos Santos Sequeira Sarah, Specht Karsten, Moosmann Matthias, Westerhausen Rene, Hugdahl Kenneth
The effects of background noise on dichotic listening to consonant-vowel syllables: An fMRI study.
Laterality 2009 Jul. Epub 2009 jul 22
PMID: 19626537

Korsnes Maria Stylianou, Hugdahl Kenneth, Bjørnaes Helge
An fMRI case study of visual memory in a patient with epilepsy: comparison before and after temporal lobe surgery.
Brain Struct Funct 2009 Sep;213(4-5):457-62. Epub 2009 aug 26
PMID: 19707785

Hugdahl Kenneth
Overlapping areas of neuronal activation after motor and mental imagery training.
Front Neurosci 2009 May;3(1):5-6. Epub 2009 mai 1
PMID: 19753090

Hugdahl Kenneth, Løberg Else-Marie, Nygård Merethe
Left temporal lobe structural and functional abnormality underlying auditory hallucinations in schizophrenia.
Front Neurosci 2009 May;3(1):34-45. Epub 2009 mai 1
PMID: 19753095

Korsnes Maria Stylianou, Hugdahl Kenneth, Nygård Merethe, Bjørnæs Helge
An fMRI study of auditory hallucinations in patients with epilepsy.
Epilepsia 2009 Oct. Epub 2009 okt 8
PMID: 19817808

Kompus Kristiina, Hugdahl Kenneth, Ohman Arne, Marklund Petter, Nyberg Lars
Distinct control networks for cognition and emotion in the prefrontal cortex.
Neurosci Lett 2009 Dec;467(2):76-80. Epub 2009 okt 7
PMID: 19818382

Hugdahl Kenneth
"Hearing voices": auditory hallucinations as failure of top-down control of bottom-up perceptual processes.
Scand J Psychol 2009 Dec;50(6):553-60.
PMID: 19930254

Løberg Else-Marie, Hugdahl Kenneth
Cannabis use and cognition in schizophrenia.
Front Hum Neurosci 2009;3():53. Epub 2009 nov 24
PMID: 19956405

30 forskningspublikasjoner i 2009

Petersson, J.S., Ersland, L., Taxt, T.M., Stainsby, J.
NA-23 brain imaging using a 3D spiral cone pulse sequence – preliminary experience
Poster at ESMRMB' 09 , Antalya, Turkey

Tijssen, RH; van Strien, Niels M; Chappell, Michael Hastings; Lehn, Hanne; Filipini, N; Håberg, Asta; Miller, KM.
High-resolution, low-distortion, fMRI of the hippocampus using balanced SSFP at 3T
Human Brain Mapping; 2009

Skranes, Jon; Løhaugen, Gro Christine Christensen; Eikenes, Live; Håberg, Asta; Martinussen, Marit; Vangberg, Torgil Riise; Brubakk, Ann-Mari
Abnormal brain connectivity in very low birth weight (VLBW) CP adolescents at 14 and 19 years of age
Developmental Medicine & Child Neurology 2009 ;Volum 51. Suppl. 2 s. 53-53

Skranes, Jon; Lohaugen, GC; Eikenes, Live; Martinussen, Marit; Vangberg, Torgil Riise; Vik, Torstein; Håberg, Asta; Brubakk, Ann-Mari.
Very low birth weight (VLBW) adolescents with cerebral palsy have abnormal brain connectivity at 14 and 19 years of age
PAS Annual Meeting 2009

Olsen, Alexander; Brunner, J; Skandsen, Toril; Berntsen, Erik Magnus; Rasmussen, Inge Andre; Håberg, Asta.
Survivors with chronic severe traumatic brain injury have substitution and recruitment of additional cortical regions during a m
ournal of Neurotrauma 2009 ;Volum 26.(8) s. A70-A70

Løhaugen, Gro Christine Christensen; Eikenes, Live; Vangberg, Torgil Riise; Martinussen, Marit; Håberg, Asta; Brubakk, Ann-Mari; Skranes, Jon.
Quantitative MRI Findings and Neuropsychological Function in Very Low Birth Weight (VLBW) Adolescents with Cerebral Palsy at 15
Human Brain Mapping 15th Annual Meeting; 2009

Lehn, Hanne; Kjønigsen, Lisa J.; Kjelvik, Grete; Håberg, Asta.
Neural correlates of episodic memory for odors and objects
Society for Neuroscience 39th Annual Meeting;

Kjelvik, Grete; White, Linda; Sletvold, Olav; Stenumgard, Pål; Lyngvær, Ann kristin; Engedal, Knut; Håberg, Asta.
Neuroimaging of olfaction in patients with mild cognitive impairment (MCI)
9th International Conference AD/PD 2009

Evensen, Kari Anne Indredavik; Eidheim, Ole Christian; Martinussen, Marit; Håberg, Asta; Brubakk, Ann-Mari; Vik, Torstein; Skranes, Jon
Hand function relates to motor cortical thickness in VLBW adolescents
Developmental Medicine & Child Neurology 2009 ;Volum 51. Suppl. s3

Evensen, Kari Anne Indredavik; Eidheim, Ole Christian; Håberg, Asta; Martinussen, Marit; Brubakk, Ann-Mari; Vik, Torstein; Skranes, Jon.
Correlation between cortical thickness, handedness and fine motor function in VLBW adolescents
PAS Annual Meeting 2009

Evensen, Kari Anne Indredavik; Brubakk, Ann-Mari; Håberg, Asta; Martinussen, Marit; Eidheim, Ole Christian; Vik, Torstein; Skranes, Jon
Hand function and cortical thickness in very low birth weight adolescents
10th International Pediatric Congress; 2009

Chappell, Michael Hastings; Kristoffersen, Anders; Goa, Pål Erik; Lehn, Hanne; Håberg, Asta.
New acquisition methods of fMRI data could enable higher spatial resolution in the medial temporal lobe
International Conference on Imaging in Neuroscience, Tromsø 2009

Antonsen, Ida Kristin; Xu, Jian; Håberg, Asta.
Neural correlates of spatial working-memory encoding
Society for Neuroscience 39th Annual Meeting

Juvodden, H.T., Eichele, H., Ullsperger, M., Eichele, T.
Taken by Surprise – Probabilistic effects on behaviour and event-related EEG during conflict processing
Poster presented at the 2nd International Conference on Imaging in Neuroscience, Tromsø, Norway, 10-11 September 2009.

Neto, E., Moosmann, M., Schönfelder, V., Specht, K., Scheeringa, R., Nordby, H., Hugdahl, K.
The Bergen EEG-fMRI Toolbox: A plug-in for EEGLab to correct simultaneous EEG-fMRI recordings with the Realignment parameter-inf
Poster presented at the 2nd International Conference on Imaging in Neuroscience, Tromsø, Norway, 10-11 September 2009.

Osnes, B., Hugdahl, K., Hjelmervik, H., & Specht, K.
Speech sensitivity in early auditory processes.
Poster presented at the 2nd International Conference on Imaging in Neuroscience, Tromsø, Norway, 10-11 September 2009.

Hjelmervik, H., Hirnstein, M., Osnes, B., Westerhausen, R., Hausmann, M., Hugdahl, K., Specht, K.
The neural basis of left-right decisions - a pilot fMRI study.
Poster presented at the 2nd International Conference on Imaging in Neuroscience, Tromsø, Norway, 10-11 September 2009.

Weier K, Grüner ER, Hirsch JG, Guenther M, Amann M, Kappos L, Radue EW, Gass A.
NAWM Changes as assessed by Q-space analysis correlate inversely with T1- and T2-lesion volumes in MS patients.
Annual meeting International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), Honolulu, Hawaii 2009

Passow, S., Westerhausen, R., Wartenburger, I., Heekeren, H.R., Lindenberger, U., & Li, S.C
Adult age differences in the interaction between bottom-up and top-down influences on dichotic listening
Poster presented at Aging and Speech Communication: Third International and Interdisciplinary Research Conference (ASC2009), Bloomington, Indiana, USA, 12-14 October 2009

Westerhausen, R., Luders, E. , Specht, K., Ofte, S.H., Toga, A.W., Thompson, P.M., Helland, T., & Hugdahl, K.
A longitudinal study of inter-hemispheric interaction and corpus callosum development in 6 and 8 year old children
NeuroImage, 47(S1), S151

Hugdahl, K
Dichotic listening studies of brain asymmetry.
Squire LR (Ed). Encyclopedia of Neuroscience Vol 3, 2009, 517-522, Academic Press

Niemi, J., Nikolaev, A., Hugdahl, K.
Impaired attention to phonological input, Dysfunctional Lexical "frequency counters" and impaired grammatical morphology: A poss
Zlatev, J., Andre´n, M., Johansson Falck, M., & Lundmark, C. (Eds.). Studies in language and cognition, Cambridge Scholars Publishing, 2009, 257-272

Hugdahl, K., Westerhausen, R
A new model for understanding bottom-up and top-down interactions based on dichotic listening performance
M. Özgören, A. Öniz (Eds.), The Applied Brain Biophysics, 2009 (pp. 15-31). Izmir, Turkey: Dokuz Eylul Publications, D.E.U. Rektorluk Press(ISBN 978-975-441-259-8).

Hugdahl K
Speech perception and brain function: Experimental and clinical studies.
K. Alter, M., Horne, M. Lindgren et al. (Eds). Brain talk: Discourse with and in the brain. Lunds Universitet, Sweden 2009.

Løberg, E.-M., Hugdahl, K.
Significant relationship between left temporal lobe functional impairment and positive symptoms in schizophrenia
The 15th Biennial Winter Workshop in Psychoses, 2009, Poster abstract book, page 79.

Hugdahl, K., Westerhausen, R
What is left is right: How speech asymmetry shaped the brain
European Psychologist, 2009, 14, 78-89

Lehtonen, M., Vorobyev, V., Soveri, A., Hugdahl, K., Tuokkola, T., Laine, M.
Language-specific activations in the brain: Evidence from inflectional processing in bilinguals
Journal of Neurolinguistics, 2009, 22, 495-513

Kompus, K., Eichele, T., Hugdahl, K., Nyberg, L.
Early processing of retrieval cues underlies the recruitment of specific long-term retrieval processes
Psychophysiology, 2009, 46, 143-143

Westerhausen, R, Belsby S.O., Moosmann, M., Specht, K., Hugdahl, K.
Dynamic modulation of brain activation in response to varying dgrees of top-down/bottom-up processing conflict
Psychophysiology, 2009, 46, 120-120

Boytsova, J., Danko, S., Medvedev, S., Hämäläinen, H., Alho, K., Hugdahl, K
Forced and non-forced attention in a dichotic listening paradigm with different inter-aural sound intensity levels: an EEG study
Psychophysiology, 2009, 46, 120-120.

5 doktorgrader er avlagt i 2009

Hanne Lehn
Memory functions of the human medial temporal lobe studied with fMRI
Disputert: August 2009
Hovedveileder: Menno Witter

Erik M Berntsen
Preoperative Planning and Functional Neuronavigation - with functional MRI and Diffusion Tensor Tractography in Patients with Br
Disputert: November 2009
Hovedveileder: Asta Håberg

Anca Larisa Sandu
MR measures of brain volume and cortical complexity in clinical groups and during development
Disputert: Mai 2009
Hovedveileder: Kenneth Hugdahl

Sarah dos Santos Sequeira
The effects of background noise on asymmetrical speech perception
Disputert: September 2009
Hovedveileder: Kenneth Hugdahl

Heidi van Wageningen
The role of glutamate on brain function
Disputert: November 2009
Hovedveileder: Kenneth Hugdahl

67 forskningsprosjekt i 2009

Asta Håberg/Ann-Mari Brubakk/Kenneth Hugdahl, Nasjonal institusjon
Dikotisdsk lytting hos prematurt fødte
Prosjektperiode: 2009 - 2010
Deltakende region: HV HMN

Kenneth Hugdahl, Internasjonal institusjon
Dichotic listening studies in basic and clinical research
Prosjektperiode: 2009 - 2014

Deltakende region: HV

Kenneth Hugdahl/Merethe Nygård, Universitetet i Bergen
Trans cranial magnetic stimulation (TMS) Etablering av nytt laboratorium
Prosjektperiode: 2009 - 2013
Deltakende region: HV

Kenneth Hugdahl/Lars Ersland, Helse Bergen HF
Strategisk forskningsprogram HUS fMRI-gruppen i bergen
Prosjektperiode: 2009 - 2015
Deltakende region: HV

Erik Jonsen/Else-marie Løberg/Kenneth Hugdahl, Helse Bergen HF
BPP2 - fMRI undersøkelser
Prosjektperiode: 2009 - 2014
Deltakende region: HV

Kenneth Hugdahl/Else-Marie Løberg, Helse Bergen HF
Oppfølging av NOS pasienter
Prosjektperiode: 2009 - 2013
Deltakende region: HV

Else-Marie Løberg/Kenneth Hugdahl, Helse Bergen HF
Cannabis use by schizophrenia patients
Prosjektperiode: 2009 - 2013
Deltakende region: HV

Kenneth Hugdahl, Universitetet i Bergen
Hemispehric asymmetry The third MIT Press project
Prosjektperiode: 2009 - 2010
Deltakende region: HV

Karsten Specht, Universitetet i Bergen
Sex- and hormon-effects on left-right discriminations
Prosjektperiode: 2009 - 2011
Deltakende region: HV

Bodil Kråkvik/Kenneth Hugdahl, Nasjonal institusjon
"Hearing voices" in the normal population
Prosjektperiode: 2009 - 2014
Deltakende region: HV HN HMN

Kenneth Hugdahl, Universitetet i Bergen
Auditory hallucinations in schizophrenia ERC Advanced Grant project
Prosjektperiode: 2009 - 2014
Deltakende region: HV

Kerstin von Plessen, Helse Bergen HF
Stopp-Vent-Gå Hjernemarkører ved ADHD
Prosjektperiode: 2009 - 2011
Deltakende region: HV

Tom Eichele/Kenneth Hugdahl, Helse Bergen HF
Predicting diagnostic groups from machine learning algorithms
Prosjektperiode: 2009 - 2014
Deltakende region: HV

Lars Ersland/Iris Bruner, Helse Bergen HF
fMRI ved motortrening etter slag
Prosjektperiode: 2009 - 2012
Deltakende region: HV

Lars Ersland, Helse Bergen HF
Development of clinical fMRI New software
Prosjektperiode: 2009 - 2011
Deltakende region: HV

Lars Ersland/Kurt Hanevik, Helse Bergen HF
Giardia lamblia Biomarkers, risk factors and effects of induced intervention
Prosjektperiode: 2009 - 2012
Deltakende region: HV

Kerstin von Plessen/Kenneth Hugdahl, Internasjonal institusjon
Hjernemorfometri målt ved cortical thickness Samarbeid med Columbia University
Prosjektperiode: 2008 - 2011
Deltakende region: HV

Kenneth Hugdahl/Rene Westerhausen, Universitetet i Bergen
Effects of background noise on dichotic listening
Prosjektperiode: 2008 - 2014
Deltakende region: HV

Lars Ersland/Anders Lund, Helse Bergen HF
MRs ved alvorlig depresjon
Prosjektperiode: 2008 - 2012
Deltakende region: HV

Kenneth Hugdahl, Helse Bergen HF
Tilleggsprosjekt Auditory hallucinations in schizophrenia
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Janne von Koss Thorkildsen, Universitetet i Bergen
Brain dynamics in children with language impairment
Prosjektperiode: 2008 - 2012
Deltakende region: HV

Janne von Koss Thorkildsen, Universitetet i Bergen
Intersubjecctivity in communication
Prosjektperiode: 2008 - 2013
Deltakende region: HV

Janne von Koss Thorkildsen, Universitetet i Bergen
Acqusition of tone system in Norwegian language
Prosjektperiode: 2008 - 2012
Deltakende region: HV

Matthias Moosmann/Janne von Koss Thorkildsen, Universitetet i Bergen
Subprocesses of semantic processing (N400) with simultaaneous single trial EEG-fMRI recordings
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Matthias Moosmann, Universitetet i Bergen
background rhytms indicate cortical excitability Relation of TMS induced evoked potentials and EEG alpha activity
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Mattjias Moosmann, Universitetet i Bergen
Development of new correction methods for EEG-fMRI data
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Tom Eichele/Kenneth Hugdahl, Helse Bergen HF
The neural basis of auditory hallucinations ICA analysis in large sample fMRi data
Prosjektperiode: 2008 - 2015
Deltakende region: HV HSØ

Tom Eichele, Universitetet i Bergen
Application of sinle trial analysis approaches for neuroimaging data (fMRI, ERP, EEG-fMRI) based on blind source separation
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Tom Eichele, Universitetet i Bergen
Interactions between evoked and intrinsic brain activity Electrophysiological, hemodynamic and behavioral consequences
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Tom Eichele, Universitetet i Bergen
Prediction of errors in a stop-signal task: Large sample fMRI data analysis
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Tom Eichele, Helse Bergen HF
ICA for EEG/ERP analysis in cochlear implant users
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Lars Ersland/Tryggve Hausken, Helse Bergen HF
fMRI ved mettnadsfølelse
Prosjektperiode: 2008 - 2011
Deltakende region: HV

Karsten Specht, Universitetet i Bergen
Tracing the perception of speech by a combined multimodal approach
Prosjektperiode: 2008 - 2011
Deltakende region: HV

Karsten Specht, Universitetet i Bergen
Recognition of gradually varied phonetic information An ERP project
Prosjektperiode: 2008 - 2011
Deltakende region: HV

Karsten Specht, Universitetet i Bergen
Auditory perception and stutteruing A multimodal approach
Prosjektperiode: 2008 - 2011
Deltakende region: HV

Rene Westerhausen/Kenneth Hugdahl, Universitetet i Bergen
Parametric modulation of cognitive control An fMRI project
Prosjektperiode: 2008 - 2012
Deltakende region: HV

Rene Westerhausen, Universitetet i Stavanger
Interhemispheric interaction and corpus callosum development
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Rene Westerhausen/Matthias Moosmann, Universitetet i Bergen
Predicting perception An EEG project of auditory processing
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Rene Westerhausen, Universitetet i Bergen
Hemispheric asymmetry and memory encoding A DTI MRI project
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Asta Håberg, Nasjonal institusjon
fMRI, DTI, EDEG, og sMRI ved traumatisk hjerneskade
Prosjektperiode: 2008 - 2015
Deltakende region: HV HMN

Asta Håberg, Nasjonal institusjon
Effektiv slagrehabilitering
Prosjektperiode: 2008 - 2014
Deltakende region: HV

Lars Jakob Stovner, Nasjonal institusjon
MR HUNT
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV HMN

Asta Håberg, Nasjonal institusjon
Luktidentifikasjon i nevrodegenerative lidelser
Prosjektperiode: 2007 - 2011
Deltakende region: HV HMN

Asta Håberg, Nasjonal institusjon
neuronal correlates to navigation in virtual reality
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV HMN

Asta Håberg, Nasjonal institusjon
Arbeidshukommelse hos kroniske smertepasienter
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV HMN

Olav Haraldseth, Nasjonal institusjon
Etablering av metode for å brfuke hemodynamisk responsfunksjon for å kvantifisere BOLD fMRI til bruk i klinisk diagnostikk og..
Prosjektperiode: 2007 - 2011
Deltakende region: HV HMN

Karsten Specht, Universitetet i Bergen
"Dance floor in the brain"
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV

Kenneth Hugdahl/Kerstin von Plessen, Helse Bergen HF
fMRI and adult ADHD
Prosjektperiode: 2007 - 2011
Deltakende region: HV

Tom Eichele, Universitetet i Bergen
EEGIFT An open source toolbox for ICA of event related EEG data
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV

Karsten Specht/Kenneth Hugdahl, Helse Bergen HF
Modelling auditory hallucinations in schizophrenia with a multimodal MR approach
Prosjektperiode: 2007 - 2011
Deltakende region: HV

Kenneth Hugdahl/Harald Beneventi, Universitetet i Bergen
Arbeisminnets betydning for lese-og skrivevansker fMRI undersøkelser
Prosjektperiode: 2006 - 2010
Deltakende region: HV

Tom Eichele, Universitetet i Bergen
Development of multivariate methods for concurrent EEG-fMRI analysis
Prosjektperiode: 2006 - 2010
Deltakende region: HV

Lars ersland/Kenneth Hugdahl, Helse Bergen HF
Pre-operativ utredning med fMRI av tumorpasienter
Prosjektperiode: 2006 - 2015
Deltakende region: HV

Olav Haraldseth, Nasjonal institusjon
Evalueringsstudie av bruk av fMRI og DTI som supplerende underslkelser ved resksjon av tumor cerebri ved St Olavs Hospital
Prosjektperiode: 2006 - 2010
Deltakende region: HV HMN

Kenneth Hugdahl, Helse Bergen HF
Stratgiske midler: Integrated neuroscience and psychiatric disorders
Prosjektperiode: 2006 - 2010
Deltakende region: HV

Kenneth Hugdahl, Internasjonal institusjon
Nordic Center of excellence in Cognitive Control
Prosjektperiode: 2006 - 2010
Deltakende region: HV

Håkan Sundberg, Universitetet i Bergen
fMRI studies of phobic fear
Prosjektperiode: 2006 - 2010
Deltakende region: HV

Kenneth Hugdahl, Privat ideell institusjon m/avtale med Helse Vest
Auditory hallucinations in schizophrenia
Prosjektperiode: 2006 - 2010
Deltakende region: HV

Kenneth Hugdahl, Helse Bergen HF
Auditory hallucinations in schizophrenia: Functional and structural MRI
Prosjektperiode: 2006 - 2011
Deltakende region: HV

Karsten Specht, Universitetet i Bergen
Differences in the processing of phonetic and musical timbre
Prosjektperiode: 2006 - 2010
Deltakende region: HV

Olav Haraldseth, Nasjonal institusjon
Ny MR metode for måling av cerebral perfusjon
Prosjektperiode: 2005 - 2010
Deltakende region: HV HMN

Renate Grüner, Helse Bergen HF
Perfusjons MR metodologi
Prosjektperiode: 2005 - 2010
Deltakende region: HV

Kenneth Hugdahl/Turid Helland/Karsten Specht, Universitetet i Bergen
Ut med språket! - barn i risikosone for dysleksi
Prosjektperiode: 2005 - 2010
Deltakende region: HV

Karsten Spect/Bruno Laeng, Universitetet i Bergen
The neural correlate of RGB color space distances revealed with competing synaesthetic and "real" colors.
Prosjektperiode: 2005 - 2010
Deltakende region: HV

Olav Haraldseth, Nasjonal institusjon
kartlegging av hukommelsesfunksjoner i hippocampus
Prosjektperiode: 2004 - 2010
Deltakende region: HV HMN

Lars Ersland, Helse Bergen HF
Metodeutvikling ved fMRI
Prosjektperiode: 2004 - 2010
Deltakende region: HV

Ann-Mari Brubakk, Nasjonal institusjon
Hjerneskade hos tidligee premature fødte
Prosjektperiode: 2002 - 2010
Deltakende region: HV HMN

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Helsepersonell
    - Diffusion tensor imaging (DTI), Kurs
    - Independent Compoennt Analysis (ICA), Kurs
    - NordForsk Research Training course, Kurs
    - Måntlige forsknings/veieldningsseminar kliniks peridatri og MR, Seminar
    - ukentlig forsknings/veiledningsseminar i fMRI gruppa Trondheim, Seminar
    - Ukentlige fMRI seminar Helse-Vest, Seminar
    - Ukentlige forsknings/veiledningsseminar i fMRI Helse-Midt, Seminar , Seminar

- Media
    - Bergens Tidende ERC Advanced grant til Kenneth Hugdahl, Intervjuer/oppslag i media
    - Effekt av alkohol på hjernen-NTB/aviser/TV, Intervjuer/oppslag i media
    - Farlig forelskelse (Asta Håberg), VG, Intervjuer/oppslag i media
    - Hjerne utvikling. Schrödingers katt NRK (A Håberg), Intervjuer/oppslag i media
    - Hukommelsestesten. Schrødingers katt, NRK (A. Håberg) , Intervjuer/oppslag i media
    - Hørselshallusinasjoner / Kenneth Hugdahl/Stavanger Aftenblad, Intervjuer/oppslag i media
    - Innspelning TV2 serie om hjernen (sendes i 6 avsnitt 2010 TV2), Intervjuer/oppslag i media
    - Labyrint dataspill brukt i forskning (A. Håberg) NRK , Intervjuer/oppslag i media
    - Smertegåten (A. Håberg) Gemini, Intervjuer/oppslag i media

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 12 timer
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 4 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 45 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Svein Dahl (Svein.Dahl@fagmed.uit.no), Helse Nord RHF
Ann-Mari Brubakk (ann-mari.brubakk@ntnu.no), Helse Midt-Norge RHF
Ole A Andreassen (o.a.andreassen@medisin.uio.no), Helse Sør-Øst RHF
Bernt Engelsen (bernt.engelsen@helse-bergen.no), Helse Vest RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykketidspunktet. Følg med på http://hoyspesial.ihelse.net/

Nasjonalt kompetansesenter NK-HS12:

Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser

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

Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser, NKB, startet sin virksomhet 1. september 2004. NKB anser kunnskapsformidling og informasjon om Parkinsons sykdom, dystoni og tremor som en av de viktigste oppgavene. I 2007 ble nasjonal behandlingsplan for pasienter med Parkinsons sykdom ferdigstilt og arbeidet med en behandlingsplan for pasienter med dystoni ble påbegynt. De ansatte ved senteret prioriterer å delta på arenaer hvor disse bevegelsesforstyrrelsene presenteres og diskuteres. Vi anser det også som viktig å bidra med faglige innlegg ved slike anledninger. NKB har videreført forskning på Parkinsons sykdom og har brukt mye ressurser på å være sekretariat for forskningsprosjekter.

www.sus.no/nkb

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

Det har i 2009 vært god forskningsproduksjon ut fra NKB. I tillegg til flere artikler i internasjonale tidsskrifter ble det også gjennomført to doktorgrader: "Economic aspects of Parkinson's disease" og "Long-term functioning and well-being in chronic idiopathic polyneuropathy and Guillian-Barré syndrome". Det er også brukt ressurser i forbindelse med pågående doktorgradsprosjekter. Vi forventer en produksjon på fem doktorgrader i 2010.

Helse Stavanger sin forskningspris for 2009 ble utdelt til Mona Beyer som er tilknyttet NKB sin forskningsgruppe. Prisen ble delt ut på grunnlag av hennes forskning innen radiologi og for å ha ”bidratt vesentlig til den økende interessen internasjonalt om mild kognitiv svikt hos parkinsonspasienter” og for å ha vært ”til stor inspirasjon for andre og bidratt til at Radiologisk avdeling nå har et voksende forskningsmiljø”.

Utarbeiding av behandlingsplan for pasienter med dystoni har tatt noe lengre tid enn forventet, men ser nå ut til å ferdigstilles våren 2010. Behandlingsplanen er et samarbeid med Rikshospitalet og flere eksterne fagfolk har bidratt til innholdet. Den skal først og fremst være en veiledende bok for behandlere av dystoni og vil også være som informasjon for pasienter med dystoni og deres pårørende.

Med midler fra Innomed har NKB startet opp prosjektet: ”Innomed Forprosjekt – Bevegelsesforstyrrelser. Prosjektgruppen har hatt sitt første møte og ønsker å identifisere brukerbehov der teknologiske eller organisatoriske nyvinninger kan være til nytte. Gruppen har representanter fra Norges Parkinsonforbund, Norsk Dystoniforening, NKBs Brukerforum, fagfolk fra kommunen og spesialisthelsetjenesten og får støtte og rådgiving fra Prekubator.

NKB gir årlig ut to utgaver av Nyhetsbulletin. Dette er et medisinsk tidsskrift om behandling ved Parkinsons sykdom. Det ene som ble gitt ut i 2009 var revidert terapianbefaling ved Parkinsons sykdom. Tidsskriftet distribueres til alle nevrologiske avdelinger i landet.

I mai arrangerte NKB et universitetskurs om bevegelsesforstyrrelser over to dager i samarbeid med Universitetet i Bergen. Kurset var etterutdanning for leger i spesialisering og hadde full påmelding på 50 deltakere. Foredragsholdere ble hentet inn på nasjonalt nivå. NKB har som mål å arrangere dette annethvert år.

NKB etablerte i 2009 et nettverk for leger og sykepleiere med interesse for Parkinsons sykdom. Landets nevrologiske avdelinger ble invitert til nettverket og 17 avdelinger oppga en lege og en sykepleier. Vi vil i 2010 arrangere det første møtet for nettverket hvor det også vil være et faglig program.

Det har i 2009 vært stor aktivitet i forskningsprosjektet ParkVest, Parkinsonstudien på Vestlandet og i Aust-Agder. Prosjektgruppen har gjennomført to møter. Alle pasienter har nå vært til 3 års kontroll og

de første inkluderte har startet opp med 5 års kontroll. Det har blitt publisert syv artikler i prosjektet i 2009 og flere er akseptert for trykking eller submitted til internasjonale tidsskrifter.

Flere av senterets tilknyttede forskere fikk i høst stipend fra Helse Vest. Det ble tildelt midler til et flerårig prosjekt; "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", to post-doc; "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" og "Biology of sleep disorders in patients with Parkinson's disease". Disse prosjektene vil tre i kraft i 2010.

Evaluering
NKB har i 2009 hatt god produksjon av forskning og har opparbeidet en solid forskningsgruppe som inkluderer 15 klinikere i tillegg til de faste ansatte. Senteret har fått god respons på "Nasjonal behandlingsplan for pasienter med Parkinsons sykdom" som ble utgitt i 2007 og har siden brukt ressurser på å lage en tilsvarende behandlingsplan for dystoni.

Det arrangeres to årlige møter for referansegruppen og for brukerforumet for NKB. Kontakten med fagfolk, pasienter og pårørende er aktiv og påvirker driften av senteret. NKB vil i 2010 ha mer fokus på formidling av kunnskap på lokalt og nasjonalt nivå samtidig som forskningsprosjekter etableres og videreføres.

NKB har per utgangen av 2009 syv faste ansatte; daglig leder, konsulent, to overleger, fag- og forskningssykepleier, nevropsykolog og statistiker. Via prosjektmidler bemanner senteret også fem ansatte; prosjektsykepleier, 3 senior forskere og forskningsassistent. I tillegg til disse stillingene har senteret også en forskningssjef og flere tilknyttede forskere fra klinikken.

Nøkkeltall 2009
Årsverk: 6,00

I ParkVest-studien følges 200 nydiagnostiserte parkinsonpasienter over 10 år. Ved hyppige kontroller og oppfølging av sykdommen blir pasientene undersøkt bredt.

ICD-10 koder: G20, G24, G25

22 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Fénelon Gilles, Alves Guido
Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease.
J Neurol Sci 2009 Sep. Epub 2009 sep 7
PMID: 19740486

Malmqvist Stefan, Leboeuf-Yde Charlotte
The Nordic maintenance care program: case management of chiropractic patients with low back pain - defining the patients suitable for various management strategies.
Chiropr Osteopat 2009;17():7. Epub 2009 jul 12
PMID: 19594894

Alexandersen Alice, Dalen Knut, Brønnick Kolbjørn
Prediction of driving ability after inconclusive neuropsychological investigation.
Brain Inj 2009 Apr;23(4):313-21.
PMID: 19274519

Aarsland Dag, Kurz Martin Wilhelm
The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease.
J Neurol Sci 2009 Sep. Epub 2009 sep 3
PMID: 19733364

Aarsland Dag, Ballard Clive, Walker Zuzana, Bostrom Fredrik, Alves Guido, Kossakowski Katja, Leroi Iracema, Pozo-Rodriguez Francisco, Minthon Lennart, Londos Elisabet
Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial.
Lancet Neurol 2009 Jul;8(7):613-8. Epub 2009 jun 10
PMID: 19520613

Aarsland D, Brønnick K, Larsen J P, Tysnes O B, Alves G, Norwegian ParkWest study group
Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study.
Neurology 2009 Mar;72(13):1121-6. Epub 2008 nov 19
PMID: 19020293

Vossius C, Nilsen O B, Larsen J P
Parkinson's disease and nursing home placement: the economic impact of the need for care.
Eur J Neurol 2009 Feb;16(2):194-200.
PMID: 19146640

Alves G, Müller B, Herlofson K, HogenEsch I, Telstad W, Aarsland D, Tysnes O-B, Larsen J P, Norwegian ParkWest study group
Incidence of Parkinson's disease in Norway: the Norwegian ParkWest study.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 Aug;80(8):851-7. Epub 2009 feb 25
PMID: 19246476

Lode K, Bru E, Klevan G, Myhr K M, Nyland H, Larsen J P
Depressive symptoms and coping in newly diagnosed patients with multiple sclerosis.
Mult Scler 2009 May;15(5):638-43. Epub 2009 mar 19
PMID: 19299438

Kurz Martin Wilhelm, Dekomien Gabriele, Nilsen Odd Bjarte, Larsen Jan Petter, Aarsland Dag, Alves Guido
APOE alleles in Parkinson disease and their relationship to cognitive decline: a population-based, longitudinal study.
J Geriatr Psychiatry Neurol 2009 Sep;22(3):166-70. Epub 2009 mar 25
PMID: 19321880

Ehrt Uwe, Larsen Jan Petter, Aarsland Dag
Pain and its relationship to depression in Parkinson disease.
Am J Geriatr Psychiatry 2009 Apr;17(4):269-75.
PMID: 19322934

Dalaker Turi O, Larsen Jan P, Dwyer Michael G, Aarsland Dag, Beyer Mona K, Alves Guido, Bronnick Kolbjorn, Tysnes Ole-Bjorn, Zivadinov Robert
White matter hyperintensities do not impact cognitive function in patients with newly diagnosed Parkinson's disease.
Neuroimage 2009 Oct;47(4):2083-9. Epub 2009 jun 16
PMID: 19539037

Aarsland D, Brønnick K, Alves G, Tysnes O B, Pedersen K F, Ehrt U, Larsen J P
The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 Aug;80(8):928-30.
PMID: 19608786

Pedersen Kenn Freddy, Alves Guido, Brønnick Kolbjørn, Aarsland Dag, Tysnes Ole-Bjørn, Larsen Jan Petter
Apathy in drug-naïve patients with incident Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study.
J Neurol 2009 Aug. Epub 2009 aug 25
PMID: 19705051

Rudolph T, Larsen J P, Farbu E
Is there a need for long-term follow-up in chronic idiopathic polyneuropathy?
Acta Neurol Scand 2009 Nov;120(5):347-52. Epub 2009 sep 10
PMID: 19744135

Vossius C, Nilsen O B, Larsen J P
Parkinson's disease and hospital admissions: frequencies, diagnoses and costs.
Acta Neurol Scand 2009 Sep. Epub 2009 sep 10
PMID: 19744137

Dalaker Turi O, Larsen Jan P, Bergsland Niels, Beyer Mona K, Alves Guido, Dwyer Michael G, Tysnes Ole-Bjorn, Benedict Ralph H B, Kelemen Arpad, Bronnick Kolbjorn, Zivadinov Robert
Brain atrophy and white matter hyperintensities in early Parkinson's disease(a).
Mov Disord 2009 Nov;24(15):2233-41.
PMID: 19768730

Ehrt Uwe, Broich Karl, Larsen Jan Petter, Ballard Clive, Aarsland Dag
Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: A cohort study.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 Sep. Epub 2009 sep 21
PMID: 19770163

Vossius Corinna, Nilsen Odd Bjarte, Larsen Jan Petter
Health state values during the first year of drug treatment in early-stage Parkinson's disease: a prospective, population-based, cohort study.
Drugs Aging 2009;26(11):973-80.
PMID: 19848442

Pedersen K F, Alves G, Aarsland D, Larsen J P
Occurrence and risk factors for apathy in Parkinson disease: a 4-year prospective longitudinal study.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 Nov;80(11):1279-82.
PMID: 19864662

Hegland O, Kurz M W, Munk P S, Larsen J P
The effect of statin therapy on the progression of carotid artery stenosis in relation to stenosis severity.
Acta Neurol Scand 2009 Nov. Epub 2009 nov 16
PMID: 19919642

Lode K, Bru E, Klevan G, Myhr K M, Nyland H, Larsen J P
Coping with multiple sclerosis: a 5-year follow-up study.
Acta Neurol Scand 2009 Dec. Epub 2009 des 28
PMID: 20047563

5 forskningspublikasjoner i 2009

Pedersen KF, Alves G, Årsland D, Larsen JP.
Occurrence and risk factors for apathy in Parkinson's disease: a 4-year
MDS, 13th International Congress, Paris, June 7-11

Vossius C, Nilsen OB, Larsen JP.
Parkinson's disease and QALY: Cost-effectiveness in the treatment of incident PD.
EFNS, Firenze, September 2009

Dalaker TO, Zivadinov R, Ramasamy DP, Beyer MK, Alves G, Brønnick K, Tysnes OB, Aarsland D, Larsen JP.
Ventricular enlargement and mild cognitive impairment in incident Parkinson's Disease. A case-control study.
MDS 13th International Congress, Paris, June 7-11

Dalaker TO, Zivadinov R, Ramasamy DP, Beyer MK, Alves G, Brønnick K, Tysnes OB, Aarsland D, Larsen JP.
Subcortical Brain Atrophy and Mild Cognitive Impairment in Early Parkinson Disease. A Case-Control Study.
American Academy of Neurology, Seattle, April 25-May2

Dalaker TO, Larsen JP, Dwyer MG, Aarsland D, Beyer MK, Alves G, Brønnick K, Tysnes OB, Zivadinov R.
Regional White Matter Hyperintensities and Cognitive Function in Early PD. A Case-control Study.
American Academy of Neurology, Seattle, April 25-May2

2 doktorgrader er avlagt i 2009

Thomas Rudolph
Long-term functioning and well-being in chronic idiopathic polyneuropathy and Guillain-Barré syndrome
Disputert: Desember 2009
Hovedveileder: Elisabeth Farbu

Corinna Vossius
Economic aspects of Parkinson's disease
Disputert: November 2009
Hovedveileder: Jan Petter Larsen

7 forskningsprosjekt i 2009

Simon Møller, Helse Stavanger HF
Characterisation of protein complexes in zebra fish models and brains from patients with PD - ...
Prosjektperiode: 2009 - 2015
Deltakende region: HV

Benny Bjørkblom, Helse Stavanger HF
Characterization of protein complexes in brain from patients with PD - ...
Prosjektperiode: 2009 - 2015
Deltakende region: HV

Michaela D Gjerstad, Helse Stavanger HF
Biology of sleep disorders in patients with Parkinson's disease
Prosjektperiode: 2009 - 2015
Deltakende region: HV

Guido Alves, Helse Stavanger HF
Etablere biomarkører for demens med Lewy legemer og demensutvikling ved Parkinsons sykdom
Prosjektperiode: 2008 - 2018
Deltakende region: HV

Jan Petter Larsen og Ole-Bjørn Tysnes, Helse Stavanger HF
ParkVest - Parkinsonstudien på Vestlandet og i Aust-Agder
Prosjektperiode: 2005 - 2015
Deltakende region: HV HSØ

Jan Petter Larsen, Helse Stavanger HF
MS-prosjektet i Rogaland og Hordaland

Prosjektperiode: 2002 - 2015
Deltakende region: HV

Jan Petter Larsen, Helse Stavanger HF
Parkinsonprosjektet i Stavanger
Prosjektperiode: 1999 - 2017
Deltakende region: HV

Etablerte kvalitetsverktøy

• Faglig retningslinje
    • Nasjonal behandlingsplan for pasienter med Parkinsons sykdom, 2007

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

• Pasienter og pårørende
    • Lærings- og mestringskurs, Parkinsons sykdom, Kurs
    • Veiledning ved oppstart og bruk av duodopabehandling, Kurs
    • 25 års jubileum for Norges Parkinsonforbund, Seminar
    • Foredrag, Eldre og bilkjøring, Stavanger Senior Høyre og Rotary Stavanger, for generelt publikum, Seminar
    • Foredrag, Nytt fra ParkVest, Seminar
    • Foredrag, Når tankene går i stå, hva da, Norges Parkinsonforbund, Seminar for STN opererte, Seminar
    • Undervisning i Rogaland Parkinsonforening, Seminar
    • Yngre med PD, 5 innlegg, Seminar
    • Utarbeiding av informasjonsbrosjyre ved dystoni i samarbeid med Norsk Dystoniforening, Veiledningsmateriell

• Kommunehelsetjenesten
    • Undervisning for pleiepersonal, Tasta sykehjem, Kurs

• Spesialisthelsetjenesten
    • Duodopabehandling, Kurs
    • Foredrag, Alzheimer's Disease Research Forum, UCLA, USA, Kurs
    • Foredrag, Hukommelsessvikt ved nydiagnostisert Parkinsons sykdom, Psykiatrisk klinikk, SUS, Kurs
    • Foredrag, Kognitiv svikt - i grenseland mellom nevrologi og psykiatri, Nevroforum, Kurs
    • Foredrag, Nevropsykiatri ved Parkinsons sykdom: Fra apati til manglende impulskontoll, Norsk Forum for Nevropsykiatri, Kurs
    • Foredrag, Nevropsykologiske forandringer ved komplisert Parkinsons sykdom, Parkinsonsykepleiere, Kurs
    • Kognisjon ved Parkinsons sykdom, Sørlandet Sykehus, Arendal, Kurs
    • Prosjektmøte ParkVest-studie, mai og november, Kurs
    • Ukentlige internundervisninger, Kurs
    • Foredrag, ECR, 6-10 Mars, Vienna, Konferanse
    • Nevropsykiatrisk forum, Seminar

• Helsepersonell
    • Foredrag, Kognitive forandringer assosiert med PS, Norsk Nevropsykologisk testtekniker forening, Kurs
    • Intervju MS-forbundet, Nanna Figved: Psykiatriske symptomer: Alle bør testes, Intervjuer/oppslag i media

• Media
    • Foredrag, ForskerStandUp, Corinna Vossius, "Bedre frisk og rik enn syk og fattig", 23. september 2009, Generelt publikum, Seminar

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 7 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 8 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 3 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 2 dager

Referansegruppe - faglig forankring

Svein Ivar Bekkelund (svein.ivar.bekkelund@unn.no), Helse Nord RHF
Jan Aasly (jan.aasly@medisin.ntnu.no), Helse Midt-Norge RHF
Espen Dietrichs (espen.dietrichs@klinmed.uio.no), Helse Sør-Øst RHF
Antonie Beiske (abeiske@online.no), Helse Sør-Øst RHF
Jan Petter Larsen (jpl@sus.no), Helse Vest RHF
Ole-Bjørn Tysnes (ole-bjorn.tysnes@helse-bergen.no), Helse Vest RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykketidspunktet. Følg med på http://hoyspesial.ihelse.net/

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB13:

Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer

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

Nasjonalt Kompetansesenter for Søvnsykdommer (SOVno) ble etablert i september 2004. Viktige oppgaver: Forskning og fagutvikling innen fagfeltet. Dette innebærer både å drive forskning i egen regi, samt bidra til forskning og fagutvikling i andre fagmiljøer for å bygge opp nasjonal kompetanse. Kompetansesenteret følger med i internasjonal fagutvikling, samt bidrar til etablering og kvalitetssikring av nasjonale faglige retningslinjer. Det gis undervisning i grunn-, videre- og etterutdanninger. Det gis veiledning og rådgivning på nasjonalt nivå, dvs. sikre spredning av kompetanse til landet for øvrig. Det drives ikke pasientbehandling ved SOVno. Slik behandling foregår ved allerede etablerte kliniske avdelinger/sentre/fastleger. Flere av medlemmene arbeider klinisk ved slike avdelinger/sentre, og behandler pasienter med alle typer søvnsykdommer. Flere hundre pasienter får utredning/behandling årlig. SOVno vil kunne være behjelpelig til å rettlede pasienter i valg av behandlingssted.

www.sovno.no

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

Forskning

Det er stor forskningsaktivitet, med en rekke publikasjoner og pågående forskningsprosjekter. Det gis veiledning på doktorgrads- og mastergradsnivå. To PhD-kandidater disputerte i 2009. Rundt 20 doktorgradskandidater er under veiledning av SOVno sine medlemmer. En forskerlinjestudent er under veiledning innen søvnrelaterte problemstillinger. Flere mastergradsstudenter, medisinstudenter (særoppgaver) og psykologistudenter (hoved- og semesteroppgaver) er under veiledning av SOVno medlemmer. Det avholdes månedlige forskningsmøter for alle forskningsinteresserte.

Utdanning av helsepersonell

Det undervises i grunn-, videre- og etterutdanning. Flere av SOVno sine medlemmer har stillinger ved Universitetet i Bergen, og er involvert i den vanlige undervisningen ved UiB. Det er holdt foredrag både nasjonalt og internasjonalt. SOVno har gitt en rekke råd i forbindelse med henvendelser fra leger og annet helsepersonell. Et nytt tidsskrift, kalt SØVN, ble utgitt av SOVno i 2009. SØVN-tidsskriftet er tenkt å være et viktig formidlingsorgan for helsepersonell som er interessert i søvn og søvnsykdommer. To numre ble utgitt i 2009, og tidsskriftet gis ut gratis. SOVno utga tre brosjyrer om søvn og behandling av søvnproblemer i 2007. Disse formidles gratis til helsepersonell over hele landet, og har blitt populære brosjyrer på legekontorer og sykehusavdelinger. Brosjyrene og SØVN-tidsskriftet kan bestilles via nettsidene våre. Det ble avholdt et todagers kurs for allmennleger/psykiatere/annet helsepersonell, "Moderne behandling av søvnproblemer og vinterdepresjoner" i november 2009. I alt 39 deltok på dette kurset. Det ble avholdt et todagers kurs for psykologer om søvnmedisin i mars 2009. Åtte deltok. Todagers kurs om polysomnografi (PSG)-skåring av søvn og søvnrelaterte hendelser for helsepersonell og forskere som jobber med søvnmedisin og søvnforskning ble også avholdt, med 10 deltakere. Det har i tillegg blitt undervist om søvn på en rekke kurs rundt om i landet.

Undervisning av pasienter og pårørende

Formidling skjer gjennom foredragsvirksomhet, avisintervjuer, TV, radio etc. SOVno sine medlemmer er veldig aktive formidlere gjennom intervjuer i media. Formidling til publikum skjer også gjennom direkte kontakt med kompetansesenteret på telefon eller gjennom søvnsidene til SOVno.

SOVno sine medlemmer har besvart en rekke henvendelser fra pasienter og pårørende over telefon og e-post. Hjemmesidene våre er svært godt besøkt, og statistikk fra 2008 (8464 treff) og 2009 (9460 treff, hvor telleverket også har vært begrenset) viser at våre sider er blant de hyppigst besøkte i Helse Bergen, og at antall besøkende øker.

Senterleder Bjørn Bjorvatn utga i 2007 bok beregnet på alle som sover dårlig. Tittelen er ”Bedre søvn. En håndbok for deg som sover dårlig”, og boken er gitt ut på forlaget Vigmostad & Bjørke. Flere enn 3000 bøker er solgt.

Evaluering
Det er stor aktivitet, både forskningsmessig og på formidlingssiden. Vi har månedlige møter i arbeidsgruppen og årlige møter med referansegruppen. Mye tid går til å oppdatere og vedlikeholde hjemmesidene. Hovedpunkter på hjemmesiden: informasjonssider om søvn og søvnlidelser, som pasienter og helsepersonell kan hente ut. Sidene inneholder også informasjon om forskningsnyheter, kurs og kongresser, nyttige linker, publikasjonsliste og en liste over behandlingssteder, basert på tilbakemeldingene fra hvert enkelt Helseforetak. Hjemmesidene hadde 9460 treff i 2009, noe som gjør at våre sider er blant de hyppigst besøkte hjemmesidene innenfor Helse Bergen. Nytt i 2009 er utgivelsen av tidsskriftet SØVN. To numre ble utgitt i 2009, og tilbakemeldingene har vært veldig gode. Målgruppen er helsepersonell med interesse for søvn og søvnsykdommer. Det er planlagt å utgi to numre per år. For å kunne opprettholde og videreutvikle senteret er det behov for økte økonomiske rammer, da basisbevilgningen til SOVno kun er rundt kr 1,4 millioner per år.

Bemanningen av kompetansesenteret består av en 20 % stilling som senterleder, en 50 % stilling som senterkoordinator og en 50 % stilling som sekretær/konsulent.

Vi har hatt to stipendiater som har mottatt rekrutteringsstøtte direkte fra kompetansesenteret (en i 100 % og en i 50 % stilling) fram til sommeren 2009. Fra 2010 har vi en stipendiat (100 %) med arbeidsplass på SOVno med midler fra Helse Vest. I tillegg har vi flere andre stipendiater tilknyttet kompetansesenteret, med midler fra NFR, UiB, Helse Vest.

Arbeidsgruppen tilknyttet SOVno består av i alt 11 personer. Ni av disse får ikke lønn direkte fra kompetansesenteret, men mottar kun møtegodtgjørelse. Det er stort behov for økte økonomiske rammer for å opprettholde og videreutvikle senteret.

Nøkkeltall 2009
Årsverk: 1,20

25 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Tollefsen Elin, Gulsvik Amund, Bakke Per, Fondenes Ove
[Prevalence of home ventilation therapy in Norway]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Oct;129(20):2094-7.
PMID: 19855446

Molde Helge, Pallesen Ståle, Bartone Paul, Hystad Sigurd, Johnsen Bjørn Helge
Prevalence and correlates of gambling among 16 to 19-year-old adolescents in Norway.
Scand J Psychol 2009 Feb;50(1):55-64. Epub 2008 jun 19
PMID: 18564320

Myrseth Helga, Litlerè Irene, Støylen Inge Jarl, Pallesen Ståle
A controlled study of the effect of cognitive-behavioural group therapy for pathological gamblers.
Nord J Psychiatry 2009;63(1):22-31.
PMID: 18991158

Bjorvatn Bjørn, Pallesen Ståle
A practical approach to circadian rhythm sleep disorders.
Sleep Med Rev 2009 Feb;13(1):47-60. Epub 2008 okt 8
PMID: 18845459

Dørheim S K, Bondevik G T, Eberhard-Gran M, Bjorvatn B
Subjective and objective sleep among depressed and non-depressed postnatal women.
Acta Psychiatr Scand 2009 Feb;119(2):128-36. Epub 2008 sep 23
PMID: 18822089

Osthus Tone Brit Hortemo, Dammen Toril, Sandvik Leiv, Bruun Christa Marie, Nordhus Inger Hilde, Os Ingrid
Health-related quality of life and depression in dialysis patients: Associations with current smoking.
Scand J Urol Nephrol 2009 Dec. Epub 2009 des 23
PMID: 20030569

Pallesen Ståle, Bjorvatn Bjørn, Magerøy Nils, Saksvik Ingvild Berg, Waage Siri, Moen Bente Elisabeth
Measures to counteract the negative effects of night work.
Scand J Work Environ Health 2009 Dec.

PMID: 20011984

Hrubos-Strøm Harald, Hilde Nordhus Inger
Sleeping with a machine: how can patient education improve adherence in patients with obstructive sleep apnea?
Patient Educ Couns 2009 Feb;74(2):133-4.
PMID: 19138632

Sørensen Eli
[Sleep disorders in children and adolescents]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Oct;129(19):2000-3.
PMID: 19823205

Ursin Reidun, Baste Valborg, Moen Bente E
Sleep duration and sleep-related problems in different occupations in the Hordaland Health Study.
Scand J Work Environ Health 2009 May;35(3):193-202. Epub 2009 mai 13
PMID: 19436924

Grønli Janne, Ursin Reidun
[Basic sleep mechanisms]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Sep;129(17):1758-61.
PMID: 19756059

Lunde Linn-Heidi, Nordhus Inger Hilde, Pallesen Ståle
The effectiveness of cognitive and behavioural treatment of chronic pain in the elderly: a quantitative review.
J Clin Psychol Med Settings 2009 Sep;16(3):254-62. Epub 2009 mai 8
PMID: 19424781

Hajak Göran, Hedner Jan, Eglin Mirjam, Loft Henrik, Stórustovu Signe I, Lütolf Simone, Lundahl Jonas, Gaboxadol Study 99775 Group
A 2-week efficacy and safety study of gaboxadol and zolpidem using electronic diaries in primary insomnia outpatients.
Sleep Med 2009 Aug;10(7):705-12. Epub 2009 apr 5
PMID: 19346160

Sivertsen Børge, Nordhus Inger H, Bjorvatn Bjørn, Pallesen Ståle
Sleep problems in general practice: a national survey of assessment and treatment routines of general practitioners in Norway.
J Sleep Res 2009 Aug. Epub 2009 aug 31
PMID: 19732316

Øyane Nicolas, van den Hoven Anne Marie, Fetveit Arne, Pallesen Ståle, Bjorvatn Bjørn
[Symptom patterns in chronic sleep disorders]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Oct;129(19):2011-4.
PMID: 19823208

Fetveit Arne, Bjorvatn Bjørn
[Sleep disorders in the elderly]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Oct;129(19):2004-6.
PMID: 19823206

Pallesen Ståle, Bjorvatn Bjørn
[Circadian rhythm sleep disorders]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Sep;129(18):1884-7.
PMID: 19844284

Bjorvatn Bjørn, Sivertsen Børge, Øyane Nicolas, Nordhus Inger Hilde, Pallesen Ståle
[Insomnia]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Sep;129(17):1766-8.
PMID: 19756061

Bjorvatn Bjørn
[Mysteries of the sleep]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Sep;129(17):1730.
PMID: 19756050

Sivertsen Børge, Omvik Siri, Pallesen Ståle, Nordhus Inger Hilde, Bjorvatn Bjørn
Sleep and sleep disorders in chronic users of zopiclone and drug-free insomniacs.
J Clin Sleep Med 2009 Aug;5(4):349-54.
PMID: 19968013

Dørheim Signe Karen, Bondevik Gunnar Tschudi, Eberhard-Gran Malin, Bjorvatn Bjørn
Sleep and depression in postpartum women: a population-based study.
Sleep 2009 Jul;32(7):847-55.
PMID: 19639747

Waage Siri, Moen Bente Elisabeth, Pallesen Ståle, Eriksen Hege R, Ursin Holger, Akerstedt Torbjørn, Bjorvatn Bjørn
Shift work disorder among oil rig workers in the North Sea.
Sleep 2009 Apr;32(4):558-65.

PMID: 19413151

Sivertsen Børge, Øverland Simon, Pallesen Ståle, Bjorvatn Bjørn, Nordhus Inger Hilde, Maeland John Gunnar, Mykletun Arnstein
Insomnia and long sleep duration are risk factors for later work disability. The Hordaland Health Study.
J Sleep Res 2009 Mar;18(1):122-8. Epub 2008 okt 13
PMID: 19021852

Sivertsen Børge, Overland Simon, Bjorvatn Bjørn, Maeland John Gunnar, Mykletun Arnstein
Does insomnia predict sick leave? The Hordaland Health Study.
J Psychosom Res 2009 Jan;66(1):67-74. Epub 2008 nov 22
PMID: 19073296

Bjorvatn Bjørn, Grønli Janne, Pallesen Ståle
[Parasomnias]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Sep;129(18):1892-4.
PMID: 19844286

32 forskningspublikasjoner i 2009

Andersen T, Hardie J, Fondenes O
Respiratory muscle training in cervical spinal cord injury
JIVD 2009, Verdenskongress Barcelona

Flo E, Grønli J, Pallesen S, Thun E, Blågestad T, Steine I and Portas CM
Alpha asymmetry in across sleep states in different distress conditions
Locus for Nevrovitenskap, Universitetet i Bergen

Blågestad T, Flo E, Thun E, Steine I, Grønli J, Pallesen S and Portas CM
Comparison between two protocols of conditioned responses in healthy humans during sleep
Locus for Nevrovitenskap, Universitetet i Bergen

Hynninen M, Breitve MH, Nordhus IH.
Anxiety in dementia: Adaptation of cognitive –behavioural treatment
39th EABCT Annual Congress, September 16 – 19, 2009, Dubrovnik, Croatia.

Breitve MH, Hynninen M, Rongve A, Aarsland D, Nordhus IH.
Clinical consequences of anxiety in mild Aalzheimer's disease and Dementia with Lewy bodies
The Journal of Nutrition, Health and Aging, 2009; 13, Supplement , 652.

Hynninen MH, Breitve M, Rongve A, Aarsland D, Nordhus IH.
The frequency of anxiety in patients with a first time diagnose of mild dementia.
The Journal of Nutrition, Health & Aging, 2009; 13, Supplement 1, 562.

Preljevic V, Østhus TH, Bringager CB, Nordhus IH, Os I, Dammen T
Illness perception in end stage renal disease patients treated with haemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD)
Journal of Psychosomatic Research, 2009; 66: 574-575.

Sørensen E, Øyane N
Behavior therapy for sleep problems in a 9 year old boy with infantile autism, severe mental retardation and slow learning. A 13. Nordic Sleep, Turku, Finland, 7.-9.5. 2009.

Sørensen E
Søvn og søvnproblemer hos barn og unge
Utposten 2009; 33 (7): 7-12

Holsten F, Bjorvatn B
T 5.2 Søvnvansker. Revidert
Norsk legemiddelhåndbok 2009

Holsten F
L5.1 Stemningsstabiliserende midler. Revidert
Norsk legemiddelhåndbok 2009

Holsten F
L5.1 Anxiolytika og hypnotika. Revidert
Norsk legemiddelhåndbok 2009

Holsten F
5.6 Bipolar lidelse. Revidert
Norsk legemiddelhåndbok 2009

Holsten F
T 5.1 Angst Revidert
Norsk legemiddelhåndbok 2009

Grønli J, Flo E, Pallesen S, Blågestad T, Steine I and Portas CM.
Frontal alpha asymmetry increases as effect of aversive and painful stimulation during sleep
3rd International Congress on Sleep Medicine, World Association of Sleep Medicine, Sao Paolo, Brasil

Grønli J
Behandling av søvnapné – pustemaske, bittskinne eller kirurgi?
Søvn 2009, nr. 2, s 19-21

Wesnes SL, Bjorvatn B
Et løft for allmennlegeforskeres rekruttering og lønn; konkrete forslag med konsekvensberegning
LVS-Info 2009 nr. 3, 17-19.

Bjorvatn B, Pallesen S
Reduksjon av søvnproblemer ved bruk av selvhjelpsbok.
Tidsskrift Nor Psykologforening 2009; 46: 956-958.

Bjorvatn B
Fagmedarbeider på "Parasomnier hos barn". Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL) 2009
Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL) 2009

Dahl AA, Bjorvatn B.
Bidirectional association between insomnia and anxiety.
European Psychiatric Review 2009; 2: 43-46

Bjorvatn B
Restless legs. Periodiske beinbevegelser under søvn (PLMS)
Søvn 2009, nr 2, s 16-18

Bjorvatn B
Lysbehandling
Søvn 2009, nr 2, s 15

Bjorvatn B
Formidling av søvn
Søvn 2009, nr 2, s 4

Bjorvatn B
Nasjonalt Kompetansesenter for Søvnsykdommer
Søvn 2009 nr 1, s 4

Bjorvatn B, Pallesen S
Reduction of sleep complaints by a self-help book for insomnia - a web-based study
Sleep Medicine 2009; 10 Suppl 2: S16

Bjorvatn B
Bright light treatment for shift workers
19th International Symposium on shiftwork and Working Time. Venezia, Italia, 2009

Moen BE, Waage S, Forberg K, Bjorvatn B
Tunnel workers may adapt well to night work
ICOH 2009, Cape Town, Sør-Afrika

Sivertsen B, Nordhus IH, Bjorvatn B, Pallesen S
Sleep problems in general practice. Anational survey of assessment and treatment routines of GP's in Norway
13th Nordic Sleep Conference. Turku, Finland, 2009

Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, Nordhus IH, Bjorvatn B
Sleep and sleep disorders in chronic users of zopiclone and drug-free insomniacs
13th Nordic Sleep Conference. Turku, Finland, 2009

Sørensen E, Pallesen S, Bjorvatn B
Naps, sleep and waking in adolescents
13th Nordic Sleep Conference. Turku, Finland, 2009

Bjorvatn B, Pallesen S
A self-help book for insomnia reduces sleep complaints
13th Nordic Sleep Conference. Turku, Finland, 2009

Bjorvatn B, Grønli J, Pallesen S
Parasomnias in the general population
13th Nordic Sleep Conference. Turku, Finland, 2009

2 doktorgrader er avlagt i 2009

Cecilie Schou Andreassen
"WORKAHOLISM – Antecedents and Outcomes"
Disputert: September 2009
Hovedveileder: Ståle Pallesen

Signe Dørheim
Depression and sleep in the postnatal period. A study in Nepal and Norway
Disputert: Mars 2009
Hovedveileder: Gunnar Tschudi Bondevik

54 forskningsprosjekt i 2009

Jon Hardie, Universitetet i Bergen
KOLS og hvileøs søvn?
Prosjektperiode: 2009 - 2011
Deltakende region: HV HSØ

Shashi Gulati, Helse Bergen HF
Systemic disorders and lesions causing ophthalmic and rhinological manifestations.
Prosjektperiode: 2009 - 2010
Deltakende region: HV

Walter Fischer, Universitetet i Bergen
Aquaporinblokker til gliomceller ved hjernetumor
Prosjektperiode: 2009 - 2010
Deltakende region: HV

Jonathan Soule, Universitetet i Bergen
State-dependent control of LTP consolidation
Prosjektperiode: 2009 - 2012
Deltakende region: HV

Ståle Pallesen, Universitetet i Bergen
Søvn og bruk av elektroniske medier
Prosjektperiode: 2009 - 2012
Deltakende region: HV

Ståle Pallesen, Universitetet i Bergen
Effekt av utsatt skolestart på søvn og ytelse
Prosjektperiode: 2009 - 2011
Deltakende region: HV

Ståle Pallesen, Universitetet i Bergen
Utvikling av selvrapporteringsmål på søvnhygiene knyttet til bruk av elektroniske medier
Prosjektperiode: 2009 - 2011
Deltakende region: HV

Bjørn Bjorvatn, Helse Bergen HF
Søvnproblematikk i allmennpraksis
Prosjektperiode: 2009 - 2012
Deltakende region: HV

Heidi Markussen, Helse Bergen HF
Livskvalitet hos hjemmerespiratorbrukere, NSD 16001
Prosjektperiode: 2008 - 2011
Deltakende region: HV

Eliann Øines, Universitetet i Bergen
Maternal separation effects on behaviour, stress responsivity and the gastrointestinal system
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Helge Molde, Universitetet i Bergen
Longitudinell undersøkelse om spill, pengespill, helseatferd og søvn blant elever i den videregående skolen i Hordaland
Prosjektperiode: 2008 - 2012
Deltakende region: HV

Ståle Pallesen, Universitetet i Bergen
Life Stress: A Translational Study of Affective and Behavioral Outcomes and Genetic Modulation
Prosjektperiode: 2008 - 2012
Deltakende region: HV

Anette Hylen Ranhoff, Helse Bergen HF
Søvn i geriatrisk kontekst – sykehus og sykehjem

Prosjektperiode: 2008 - 2019
Deltakende region: HV

Inger Hilde Nordhus, Universitetet i Bergen
KOLS: Epidemiologi, CBT og søvn
Prosjektperiode: 2008 - 2012
Deltakende region: HV

Arne Ulven, Helse Bergen HF
Arbeidstidsordninger og fungering for norske loser
Prosjektperiode: 2008 - 2012
Deltakende region: HV

Oddgeir Friborg, Nasjonal institusjon
The Accra-Tromsø Study. The effects of season on sleep and related parameters
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Ståle Pallesen, Universitetet i Bergen
LISA – longitudinal investigation of sexual abuse
Prosjektperiode: 2008 - 2019
Deltakende region: HV

Bjørn Bjorvatn, Helse Bergen HF
Effekt av selvhjelpsbok mot insomni
Prosjektperiode: 2008 - 2012
Deltakende region: HV

Sabine Ruths, Universitetet i Bergen
ADHD og legemiddelbruk
Prosjektperiode: 2007 - 2017
Deltakende region: HV

Reidun Ursin, Universitetet i Bergen
Livsstilfaktorer og søvn
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV

Chiara Portas, Universitetet i Bergen
Pain in Silent State
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV

Janne Grønli, Universitetet i Bergen
Early and later life stress. Effects on the brain.
Prosjektperiode: 2007 - 2011
Deltakende region: HV

Kjell-Morten Stormark, Universitetet i Bergen
Søvn hos barn – en del av Barn i Bergen-undersøkelsen
Prosjektperiode: 2007 - 2011
Deltakende region: HV

Ståle Pallesen, Universitetet i Bergen
Validering av døgnrytmemål
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV

Ståle Pallesen, Universitetet i Bergen
Søvnvansker hos barn – en del av the Health Behaviour in School-aged Children – A WHO Cross-National Survey
Prosjektperiode: 2007 - 2019
Deltakende region: HV

Bjørn Bjorvatn, Helse Bergen HF
Søvn og helse ved ekstreme skiftordninger
Prosjektperiode: 2007 - 2012
Deltakende region: HV

Guri Rørtveit, Helse Bergen HF
Søvnighet og tretthet etter giardia-infeksjon
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV

Bjørn Bjorvatn, Helse Bergen HF
Søvn, skiftarbeid og helse blant sykepleiere på sykehus
Prosjektperiode: 2007 - 2017

Deltakende region: HV

Bjørn Bjorvatn, Universitetet i Bergen
Forsinket søvnfasesyndrom. Kvalitativ undersøkelse
Prosjektperiode: 2007 - 2012
Deltakende region: HV

Bjørn Bjorvatn, Helse Bergen HF
Døgnrytmeproblemer hos ungdom
Prosjektperiode: 2007 - 2012
Deltakende region: HV

Bjørn Bjorvatn, Universitetet i Bergen
Svingskift på Oseberg C
Prosjektperiode: 2007 - 2011
Deltakende region: HV

Fred Holsten, Universitetet i Bergen
Bipolaritet, døgnsvingninger og antidepressiv effekt av søvndeprivasjon
Prosjektperiode: 2006 - 2016
Deltakende region: HV

Fred Holsten, Universitetet i Bergen
Vinterdepresjoner og bipolaritet
Prosjektperiode: 2006 - 2016
Deltakende region: HV

Robert Murison, Universitetet i Bergen
Social defeat – as a model of anxiety
Prosjektperiode: 2006 - 2010
Deltakende region: HV

Chiara Portas, Universitetet i Bergen
Nivå av kortisol i spytt etter forskjellige søvnstadier
Prosjektperiode: 2006 - 2010
Deltakende region: HV

Elisabeth Backe-Hansen, Nasjonal institusjon
Ung i Oslo – søvnvaner
Prosjektperiode: 2006 - 2010
Deltakende region: HV

Arne Fetveit, Nasjonal institusjon
Epidemiologisk undersøkelse av søvnproblemer. Tromsø-undersøkelsen
Prosjektperiode: 2006 - 2011
Deltakende region: HV HN HSØ

Bjørn Bjorvatn, Helse Bergen HF
Parasomnier – prevalens og alvorlighetsgrad
Prosjektperiode: 2006 - 2010
Deltakende region: HV

Jon Hardie, Helse Bergen HF
Sekretmobilisering hos hjemmerespiratorpasienter
Prosjektperiode: 2005 - 2010
Deltakende region: HV

Ingrid Os, Nasjonal institusjon
Psychological health and sleep in dialysis patients
Prosjektperiode: 2005 - 2010
Deltakende region: HV HSØ

Toril Dammen (delprosjektleder), Nasjonal institusjon
ASAP – The Akershus sleep apnea project
Prosjektperiode: 2005 - 2010
Deltakende region: HV HSØ

Ståle Pallesen, Universitetet i Bergen
Fedme hos barn – sammenhenger med søvn
Prosjektperiode: 2005 - 2010
Deltakende region: HV

Inger Hilde Nordhus, Universitetet i Bergen
hos eldre – søvn og effekter av behandling på søvn
Prosjektperiode: 2005 - 2009

Deltakende region: HV

Bjørn Bjorvatn, Universitetet i Bergen
Skiftarbeid offshore – effekter på søvn og helse
Prosjektperiode: 2005 - 2018
Deltakende region: HV HSØ

Trond Aarre, Universitetet i Bergen
Escitalpram mot bipolar depresjon: ei placebokontrollert undersøking av akutt og vedlikeholdshandsaming.
Prosjektperiode: 2004 - 2014
Deltakende region: HV

Bjørn Bjorvatn, Helse Bergen HF
Kunnskap om søvn blant leger
Prosjektperiode: 2004 - 2010
Deltakende region: HV

Bjørn Bjorvatn, Helse Bergen HF
Årstidsvariasjon i humør og søvn.
Prosjektperiode: 2004 - 2010
Deltakende region: HV

Inger Hilde Nordhus, Universitetet i Bergen
Ikke medikamentell versus medikamentell behandling av insomni hos eldre
Prosjektperiode: 2003 - 2009
Deltakende region: HV

Eli Sørensen, Helse Bergen HF
Søvnvaner og døgnrytme hos ungdom
Prosjektperiode: 2001 - 2012
Deltakende region: HV

Eli Sørensen, Helse Bergen HF
Søvn hos mor og barn etter fødsel
Prosjektperiode: 2001 - 2012
Deltakende region: HV

Siri Nome, Helse Bergen HF
Bruk av statistiske metoder ved studier av epidemiologi, langtidsforløp og mortalitet ved psykiske lidelser
Prosjektperiode: 2000 - 2012
Deltakende region: HV

Fred Holsten, Helse Bergen HF
Vagusnervestimulering ved depresjoner og bipolare lidelser.
Prosjektperiode: 2000 - 2012
Deltakende region: HV

Fred Holsten, Universitetet i Bergen
Forløpet ved stoffmisbruk hos ungdom – en prospektiv studie.
Prosjektperiode: 2000 - 2012
Deltakende region: HV

Reidun Ursin/Bjørn Bjorvatn, Universitetet i Bergen
Søvn og søvnproblemer i befolkningen – data fra HUSK-undersøkelsen
Prosjektperiode: 1999 - 2010
Deltakende region: HV

Etablerte kvalitetsverktøy

- Faglig retningslinje
    - Utredning og behandling av søvnrelatert respirasjonsbesvær hos voksne og barn, 2002
    - Utredning og behandling av søvnrelaterte sykdommer, 2001
    - Narkolepsi og andre hypersomnier: http://www.tidsskriftet.no/index.php?seks_id=1900151, 2009
    - Søvnforstyrrelser hos eldre: http://www.tidsskriftet.no/index.php?seks_id=1899962, 2009
    - Søvnforstyrrelser hos barn og ungdom: http://www.tidsskriftet.no/index.php?seks_id=1899694, 2009
    - Parasomnier: http://www.tidsskriftet.no/index.php?seks_id=1895155, 2009
    - Søvnrelaterte bevegelsesforstyrrelser: http://www.tidsskriftet.no/index.php?seks_id=1894951, 2009
    - Døgnrytmeforstyrrelser: http://www.tidsskriftet.no/index.php?seks_id=1894756, 2009
    - Insomni: http://www.tidsskriftet.no/index.php?seks_id=1889909, 2009
    - Respirasjonsforstyrrelser under søvn:http://www.tidsskriftet.no/index.php?seks_id=1889664, 2009

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende

- 2 timer, Søvn og psykiske lidelser. Pasientforening, Bergen. 19.10, Seminar
- Landsforeningen mot fordøyelsessykdommer sitt medlemsblad om søvn, juni, Intervjuer/oppslag i media

• Kommunehelsetjenesten
- 8 t Søvn og søvnforstyrrelser hos barn. For helsesøstre i Møre- og Romsdal, Kurs

• Spesialisthelsetjenesten
- 2 timer om psykologisk behandling av angst, søvn og depresjon hos eldre. Festspillkurs, Bergen, Norsk Psykologforening. 25 mai., Kurs
- 1 time om psykisk helse hos eldre i lys av behovet for lavterskeltilbud. 19.okt, Seminar
- 2 t foredrag om søvn og søvnproblemer for psykiatere, psykologer etc, Betanien VOP, Januar 2009, Seminar
- 3 t foredrag om søvn blant ungdom, BUP dagene Tønsberg (for barnepsykiatere) April 2009, Seminar
- 7 t div. undervisning, Seminar

• Helsepersonell
- 1,5 t innledning om Søvnforstyrrelser hos barn, Oslo. Norsk Forening for Søvnforskning og Søvnmedisin , Kurs
- 16 timers kurs om kartlsegging og søvnproblemer for psykologer, Bergen, 26-27 mars, Kurs
- 3 t forelesning om søvn og søvndeprivasjon på ubåtsjefskurs, Haakonsvern, 27 oktober, Kurs
- 3 t om søvn, skiftarbeid og helse for skiftarbeidere i Oslo (Confex) desember 2009, Kurs
- 3 t om søvn, skiftarbeid og helse for skiftarbeidere i Stavanger (Confex) Juni 2009, Kurs
- 7 timers undervisning om søvn under søvnuka i Bodø, arrangert av Nordlandssykehuset 3-4 november, Kurs
- 8t om kartlegging og behandling av søvnproblemer for psykologer - videreutdanning i kognitiv terapi - jobbmestring, 7. oktober, Kurs
- Hjemmerespiratorbehandling Haugesund, Haugesund, 6t, Kurs
- Kursleder og 2 forelesninger i 'MSLT tolkning', et 4 timers kurs, Bergen, okt., Kurs
- Kursleder og 8 forelesninger for leger og annet helsepersonell: " Moderne behandling søvnproblemer og vinterdepresjoner". Nov., Kurs
- Kursleder og 8 forelesninger om 'Polysomnografi (PSG) - skåring av søvn og søvnrelaterte hendelser. To-dagers kurs. Bergen, mai., Kurs
- Kursleder og 8 t forelesninger om kartlegging og behandling av søvnsykdommer, todagerskurs for psykologer. Bergen, mars 2009, Kurs
- Kursleder og 8 t forelesninger om 'moderne behandling av søvnproblemer og vinterdepresjoner' todagerskurs i Bergen, november, Kurs
- Lungekurs- kronisk hypoventilasjon, Bergen, 3t, Kurs
- Milano Masterclass: segment 1. Endoscopic sinonasal and skull base microsurgery -Milan, 27-31 mars 2009, Kurs
- Tverrsnittskade og HMV, Eid sykehus, 8t, Kurs
- 13. Nordic Sleep, Turku, Finland, 7.-9.5. 2009., Konferanse
- 1 foredrag 'Stress and depression: preclinical models with focus on sleep' og 1 poster ved 13. Nordiske søvnkonferanse, Turku, Konferanse
- 1 foredrag om insomni og 2 postere ved 13. Nordiske søvnkonferanse, Turku, Finland, Konferanse
- 1 foredrag om lysbehandling ved skiftarbeid, 19th International Symposium on Shiftwork and Working Time, Venezia, Italia, Konferanse
- 1 poster ved 3rd International Congress on Sleep Medicine, World Association of Sleep Medicine, Sao Paolo, Brasil, Konferanse
- 1 times presentasjon (angst hos somatisk syke gamle) ved invitert foredrag under 3. Norske kongress i geriatri, 20. – 21. april, Konferanse
- 1 times presentasjon (måling av samtykkekompetanse hos personer med demens) ved Demensdagene, 1. – 2. desember, 2009, Konferanse
- 1 times presentasjon (psykologisk behandling av angst og depresjon hos eldre) ved Demensdagene, 1. – 2. desember, 2009, Konferanse
- 11th Nordic Sleep Conference, Turku, Finland, Konferanse
- 12e JOURNÉES INTERNATIONALES DE VENTILATION À DOMICILE, Barcelona, Konferanse
- 13. Nordiske søvnkonferanse, Turku, Finland. , Konferanse
- 13th Nordic Sleep Conference, Turku, Finnland 7-9 mai 2009., Konferanse
- 3rd International Congress on Sleep Medicine, Sao Paulo, Brasil. , Konferanse
- 3rd International Congress on Sleep Medicine, World Association of Sleep Medicine, Sao Paolo, Brasil, Konferanse
- ERCA- European respiratory care association, Stresa, Italia, Konferanse
- European academy of allergology and clinical immunology - Warsawa 02-06.2009, Konferanse
- Nordisk Medisinsk-Historisk kongress, Bergen 3-5 juni 2009, Konferanse
- Sleep and biological rhytms. Nordisk psyiatrikongress, Stockholm. 23.09, Konferanse
- The 11th European Congress of Psychology, the European Federation of Psychological Associations – EFPA, Oslo Norway, July 7 – 10, Konferanse
- The 29th Nordic Congress of Psychiatry, Stockholm, Sverige. 22-25. september., Konferanse
- 0,5 timers foredrag om søvn og døgnrytmeforstyrrelser hos eldre i f.m. forskningsdagene i Bergen, Haraldsplass 24. september, Seminar
- 0,5 timers foredrag som søvn, biorytmer og ytelse på Sjøhelsekonferansen i Bergen 28. oktober, Seminar
- 1 t foredrag om behandling av insomni, søvnforening, Oslo (VEU) September 2009, Seminar
- 1 t foredrag om søvn for leger i Molde (GlaxoSmithKline), Mars 2009, Seminar
- 1 t foredrag om søvn, vekt og helse for Grethe Roehde-instruktører i Oslo, okt 2009, Seminar
- 1 t foredrag om søvnhygiene. Pasienter og helsepersonell ved Psykiatrisk divisjon, Haukeland sykehus, april., Seminar
- 1 t foredrag om søvnhygiene. Pasienter og helsepersonell ved Psykiatrisk divisjon, Haukeland sykehus, nov, Seminar
- 1 time Diagnostikk og forebygging av bipolare lidelser. Søvnvansker og deres behandling. BMS lanseringssynposium. Oslo. 28.08, Seminar
- 1 time Søvn, døgnrytme og lys i behandling av psykiske lidelser Nycomed update, Oslo. 30/1 , Seminar

• 1,5 t foredrag om søvn, skiftarbeid og helse på grunnkurs i maritim medisin. 12. november , Seminar
• 1,5 t foredrag om søvn, skiftarbeid og helse på grunnkurs i maritim medisin. 14. mai , Seminar
• 2 timer, Generell angstlidelse-GAD. Diagnostikk og behandling. Legegruppe i Bergen. 07.09, Seminar
• 2 dagers symposium i regi av NK, Norsk Kompetansesenter for touretts, ADHD og narkolepsi. Januar 2009, Seminar
• 2 timer foredrag. Søvnvansker og bipolare lidelser for legegruppe i Tønsberg 13.01, Seminar
• 2,5 timers undervisning om CBT ved søvnforstyrrelser på Inspirajsonskonferansen i kognitiv terapi, Oslo, 6. november, Seminar
• 3 timer Søvn og psykiske lidelser. Legegruppe. Washington 20.05, Seminar
• 30 min foredrag, 'Stress and depression: preclinical models with focus on sleep', Locus for Nevrovitenskap, UiB, april., Seminar
• 30 min foredrag, 'Early and later life stress in rats. Effect on biological rhythms', 'ESRS-EU-Marie-Curie-PENS Training, Seminar
• 30 min foredrag, 'Early and later life stress in rats', 'ESRS-EU-Marie-Curie-PENS Training in Sleep Research and Sleep Medicine, Seminar
• 30 minforedrag om søvn og tretthet, Giardia seminar, Bergen, Januar 2009, Seminar
• ALS multidisiplinært samarbeid Nevrologisk avdeling, HUS, 1t, Seminar
• DPS-diafragmapacemaker stimulering, Nevrologisk avdeling, HUS, 1t, Seminar
• Dystrofia myotonica og hjemmerespirator, Kinsarvik, 3t, Seminar
• KOLS og hvileløs søvn, Glittre klinikken, 3t, Seminar
• Moderne hjemmerespiratorbehandling, Nevrologisk avdeling, HUS, 1t, Seminar
• Polysomnografi ved KOLS, Glittre, 2t, Seminar
• Respirasjonsfysiologiske betraktninger ved type 1 og type 2 respirasjonssvikt, Nasjonalt Kompetansesenter For Hjemmeresp. 1t, Seminar
• Respiratoravvenning, Lungeavdelingen, HUS, 1t, Seminar
• Respiratortilpasning med munnstykke, Bergen, 2t, Seminar
• Spinal muskelatrofi og hjemmerespirator, Bergen, 3t, Seminar
• Trilogy hjemmerespirator, Bergen, 1t, Seminar
• Tidsskrift for den norske legeforening om søvnbehandling over internett. 08.10, Intervjuer/oppslag i media
• Tidsskrift for Den norske legeforening, podcast, om temaserien og insomni. 10.09, Intervjuer/oppslag i media

• Media

• 0,5 t innledning om søvnforstyrrelser hos barn og ungdom på pressefrokost i forbindelse med Temaserie om søvn, Seminar
• 2 t foredrag for nattarbeidere i posten om skift- og nattarbeid, Bergen 20. febr , Seminar
• 4 t forelesning om søvn og søvndeprivasjon for kadetter på sjøkrigsskolen, Seminar
• Foredrag Pensjonistforeningen Laksevåg Verft 13 mai 2009: En god natts søvn, Seminar
• Svart på spørsmål i nettmøte om søvn i Aftenposten.no 16.07, Nettmøte
• ABC nyheter. Søvnproblemer utbredt blant barn. Intervju 06.10, Intervjuer/oppslag i media
• Aftenposten om søvn og depresjon blant unge, 16.07, Intervjuer/oppslag i media
• Apotek1-kjeden om sovetabletter www.apotek1.no/raadogtjenester/aktuelt/sovn-og-sovnproblemer/laer-mer-om-sovetabletter, november, Intervjuer/oppslag i media
• Apotek1-kjeden om søvn: www.apotek1.no/raadogtjenester/aktuelt/sovn-og-sovnproblemer/sovn-hva-er-det, november, Intervjuer/oppslag i media
• Bergens Tidende nettavis 27 mai 2009 v/Jon Tufte om søvn i ulike yrkesgrupper., Intervjuer/oppslag i media
• Bergens Tidende om forskningsdagene 'Den sovende hjernen', september, Intervjuer/oppslag i media
• BT intervju om lys mot vinterdepresjon 08.01, Intervjuer/oppslag i media
• BT om fast leggetid hos tenåringer 11.06, Intervjuer/oppslag i media
• BT om søvn blant ungdom 28.03, Intervjuer/oppslag i media
• BT om søvn og immunforsvaret 29.12, Intervjuer/oppslag i media
• BT, kronikk om forsinket søvnfasesyndrom 01.04, Intervjuer/oppslag i media
• Dagbladet om skiftarbeid og søvn 13.07, Intervjuer/oppslag i media
• Dagbladet om søvn og sovepiller 01.04, Intervjuer/oppslag i media
• Dagens Medisin om rekruttering av allmennleger til forskning, 10.12, Intervjuer/oppslag i media
• Din side Helse om rykk i kroppen ved innsovning 16.03, Intervjuer/oppslag i media
• El Mercurio, Chilensk avis. 'Hvordan overkomme trøtthet i forskjellige verdensdeler?' November, Intervjuer/oppslag i media
• Forskning-no 5. juni 2009 v. Hanne.Jakobsen om søvn i ulike yrkesgrupper., Intervjuer/oppslag i media
• Intervjuet i BA om utsatt skolestart mandager 25.08, Intervjuer/oppslag i media
• Intervjuet i BT om søvnproblem hos barn, 04.10, Intervjuer/oppslag i media
• Intervjuet i Dagbladet om middagslur 01.04., Intervjuer/oppslag i media
• Intervjuet i NRK nitimen om søvngjengeri 29.07., Intervjuer/oppslag i media
• Intervjuet i NRK P1 om lysterapi 19.10, Intervjuer/oppslag i media
• Intervjuet i VG om reklame for "Red Bull" 04.06, Intervjuer/oppslag i media
• Intervjuet i VG om søvn i sommervarmen 01.07., Intervjuer/oppslag i media
• Intervjuet i VG om tidlig skolestart 04.01., Intervjuer/oppslag i media
• Intervjuet i www.klikk.no om søvn og helse hos barn. 23.09, Intervjuer/oppslag i media
• KK om kvinner og søvnvansker, uke 47, Intervjuer/oppslag i media
• klikk.no om parasomni: http://www.klikk.no/helse/allmenn/article472509.ece 18.06, Intervjuer/oppslag i media
• Klikk.no. 'Slik får du sove i varmen', juli, Intervjuer/oppslag i media
• Klikk.no. Spedbarn kan sove hele natta. Intervju 20.10, Intervjuer/oppslag i media
• Klikk.no/helse om insomni: http://www.klikk.no/helse/allmenn/article472374.ece 10.07, Intervjuer/oppslag i media
• Nettavisen. 'Søvngjengeri' April, Intervjuer/oppslag i media
• NRK Norgesglasset 8. juni 2009 om søvn i ulike yrkesgrupper, Intervjuer/oppslag i media
• NRK P1 Norgesglasset om søvn og søvnlengde 20.01, Intervjuer/oppslag i media
• NRK P1 Norgesglasset, om bilkjøring og søvnighet, 12.10, Intervjuer/oppslag i media
• NRK P1 om lys og vinterdepresjon 15.01, Intervjuer/oppslag i media

- NRK P1-programmet Utakt om søvn, 08.08, Intervjuer/oppslag i media
- NRK P2 Verdt å vite om søvn og forkjølelse 16.01, Intervjuer/oppslag i media
- NRK Sørlandet om søvn 20.01, Intervjuer/oppslag i media
- NRK Verd å vite januar 2009 om respirasjon under søvn., Intervjuer/oppslag i media
- NRKP1, nitimen, om A- og B-mennesker og jetlag 27.08, Intervjuer/oppslag i media
- NRKP1, nitimen, om den biologiske klokken, 25.08, Intervjuer/oppslag i media
- NRKP1, nitimen, om døgnrytmen 02.09, Intervjuer/oppslag i media
- NTB. Intervju 06.10, Intervjuer/oppslag i media
- Radio Norge, Cosmo. 'Hvorfor sover vi' September, Intervjuer/oppslag i media
- Schrødingers Katt, NRK1, om døgnrytmen vår. 18.06, Intervjuer/oppslag i media
- Studentradioen om søvn og søvnproblemer 09.02, Intervjuer/oppslag i media
- TA. Sover dårlig med rastløse bein. Intervju 06.10, Intervjuer/oppslag i media
- Tidsskrift for Den norske legeforening, podcast, om Basale søvnmekanismer, september, Intervjuer/oppslag i media
- Trening-nettside v/Irene Mårdalen februar 2009 om søvnlengde, døgnrytme, jetlag og søvnproblemer., Intervjuer/oppslag i media
- TV2 nyheter. Forskningsdagene 'Den sovende hjernen' September, Intervjuer/oppslag i media
- TVNorge om innsovningslyder på IPhone 01.02, Intervjuer/oppslag i media
- Verdens Gang (VG). Søvn hos ungdom. 06.10, Intervjuer/oppslag i media
- VG nett om søvn og selvmord http://www.vg.no/helse/artikkel.php?artid=571557 11.04, Intervjuer/oppslag i media
- VG nett om søvnmangel http://www.vg.no/nyheter/innenriks/norsk-politikk/artikkel.php?artid=558980 27.02, Intervjuer/oppslag i media
- VG om barn og søvn i sommervarmen 28.06, Intervjuer/oppslag i media
- Vårt Land nettavis 24 mars 09 v/Karoline Berge om ungdom og søvnvaner., Intervjuer/oppslag i media
- www.forskningsdagene.no: 'Den sovende hjernen' September, Intervjuer/oppslag i media

- Politikere
  - Hjemmerespirator retningslinjer, Helsedirektoratet, 20t, Kurs
  - Polioforeningen- fagrådsmøte, Helsedirektoratet, 2 t, Seminar

Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 69 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 109 timer
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 57 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 103 timer
Andre regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 2 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 140 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Trond Bratlid (trond.bratlid@unn.no), Helse Nord RHF
Trond Sand (trond.sand@ntnu.no), Helse Midt-Norge RHF
Hanne Berdal (hanne.berdal@lds.no), Helse Sør-Øst RHF
Per Monstad (per.monstad@tele2.no), 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. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykketidspunktet. Følg med på http://hoyspesial.ihelse.net/

Regionalt kompetansesenter RK-HB1:

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 etablering av tre kompetansesentre med tilknytning til de regionale sikkerhetsavdelingene. Kompetansesenteret har organisatorisk tilknytning til Klinikk for sikkerhetspsykiatri – Sandviken ved Haukeland Universitetssykehus og en faglig tilknytning til Universitetet i Bergen. Kompetansesentret skal være et knutepunkt i de faglige nettverkene. Kompetansesentrene har ansvar for forskning, fagutvikling, veiledning og undervisning innenfor fagfeltene sikkerhets-, fengsels - og rettspsykiatri i Helseregion Vest. Kompetansesenteret har knyttet til seg utenlandske professorer og gjesteforelesere.

www.helse-bergen.no/avd/sikkerhetsfengselsogrettspsykiatri/

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

Det er nå fire pågående doktorgradsprosjekt ved kompetansesenteret.

I 2009 ble arbeidet med nettverk for sikkerhetspsykiatri i regionen videreført fra 2008. Dette medførte en høy aktivitet på i undervisning i regionen. Kompetansesenteret hadde flere fagdager og kurs for regionen. Fellers instruktøropplæring i TERMA for sikkerhetsavdelingene i regionen ble gjennomført i april 2009. Oppfølging av aggresjonsregistrering ved de samme avdelingene har også blitt gjennomført.

Fire 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”. Samarbeidet med Høgskolen i Bergen om studiet i aggresjonsproblematikk har vært forsøkt opprettholdt. Kompetansesenteret bidro med utarbeidelse av undervisningsplan men studiet ble lagt ned grunnet for få søkere. Kompetansesenteret har deltatt i styringsgruppen som er satt ned for å utarbeide en nasjonal standard for sikkerhet i psykiatrien. Kompetansesenteret har utarbeidet flere kapitel til dokumentet. Det har i 2009 blitt videreført instruktøropplæring i Stockholm og startet opp tilsvarende i Lund. Instruktøropplæringen som hadde oppstart i 2005 omfatter hittil opplæring av over 150 instruktører. Kompetansesenteret bidrar i det pågående arbeidet rundt c-kursene i rettspsykiatri.

Kompetansesenteret mottar jevnlig henvendelser om veiledning og rådgivning. Flere ROS-analyser har blitt gjennomført og det har vært gitt rådgivning i forbindelse ved disse. Vi mottar ukentlig henvendelser fra psykiatrien angående juridiske spørsmål.

Det har vært gjennomført et prosjekt rundt videreutvikling av kvalitetsregister ved klinikk for sikkerhetspsykiatri. I Helse Vest er det gjennomført en undersøkelse av vedtaksansvarliges praksis og kompetanse ved vurderingen av ”farekriteriet”. I samarbeid med seksjon for stemningslidelser i Helse Bergen har kompetansesenteret bidratt med prosjektplan, veiledning og undervisning til kvalitetsprosjektet om kompetanse hos personalet fører til reduksjon av bruk av tvang.

Kompetansesenteret har også flere prosjekter for fengselspsykiatri som organisatorisk er knyttet til Seksjon for fengselshelsetjeneste. Følgende prosjekt har pågått i 2009: 1) Prosjektet ”Fra fengsel til kommune”. Prosjektet er knyttet til Rusmestringsprogrammet i Bergen fengsel. Prosjektet startet opp i 2003 og er videreført i 2009. 2) Prosjektet ”Diagnostikk og behandling av innsatte med AD/HD i Bergen Fengsel.” 3) Prosjektet ”Oppfølgingsprogram for personer som er løslatt etter dom for seksuelle overgrep” i Bergen Fengsel. 4) Prosjektet ”Musikkterapi” i Bergen Fengsel.

Kompetansesenteret deltar også i samarbeidsprosjektet ”Narkotikaprogram med domstolskontroll”.

Evaluering
Rammetilskuddet har vært det samme i 2009 som foregående år. Prosjektmidlene fra Helsedirektoratet har blitt redusert, noe som har medført en redusert aktivitet i noen av de pågående prosjektene. Det har i 2009 vært høy aktivitet på undervisning og kompetansehevende tiltak.
Det har vært en økning i aktivitet på forskningsområdet. Innsamling av data til flere store prosjekt har pågått. Arbeid med å analysere og tilrettelegge data til skriveprosjekt har vært gjennomført. Flere skriveprosjekt er pågående. Tre artikler er publisert og flere artikler har vært innsendt til tidskrifter og er nå under bearbeiding. Det forventes en økning i publiserte artikler i 2010.

Kompetansesenteret har 13 ansatte i ulike stillingsbrøker knyttet til ordinær drift. Dette utgjør 7,95 årsverk. De ansatte kommer fra ulike fagfelt som psykiatri, psykologi, juss og sjukepleiefaglig bakgrunn. Fire professor-II stillinger er knyttet til psykologisk fakultet ved UiB. En lektor stilling er knyttet til medisinsk fakultet ved UiB. Dette utgjør fem 20 % stillinger som tilsvarer ett årsverk. Kompetansesenteret finansierer en post-doc stilling ved psykologisk fakultet ved UiB. Dette utgjør ett årsverk. Flere prosjektstillinger er finansiert gjennom kompetansesenteret. Til sammen utgjør disse 4,55 årsverk.

Nøkkeltall 2009
Årsverk: 13,50

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2009
Thayer Julian F, Hansen Anita L, Saus-Rose Evelyn, Johnsen Bjorn Helge
Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health.
Ann Behav Med 2009 Apr;37(2):141-53. Epub 2009 mai 8
PMID: 19424767

Storey Jennifer E, Hart Stephen D, Meloy J Reid, Reavis James A
Psychopathy and stalking.
Law Hum Behav 2009 Jun;33(3):237-46. Epub 2008 aug 12
PMID: 18696221

Hoff Helge, Beneventi Harald, Galta Karen, Wik Gustav
Evidence of deviant emotional processing in psychopathy: a FMRI case study.
Int J Neurosci 2009;119(6):857-78.
PMID: 19326289

3 forskningspublikasjoner i 2009
Hansen AL, Waage L, Eid J, Johnsen BH, Hart S.
Attachment styles and personality as risk factors in antisocial tendencies
9th Annual IAFMHS Conference, Edinburgh, Scotland, 2009

Hansen AL, Dahl L, Bakke L, Frøyland L & Thayer J
Nutrition and underlying mechanism in self-regulation
9th Annual IAFMHS Conference, Edinburgh, Scotland, 2009

Cooke DJ, Logan C, Kreis MKF & Hoff HA
New Developments and New Findings with the Comprehensive Assessment of Psychopathic Personality.
19th European Association of Psychology and Law (EAPL) Conference, Sorrento, Italy.

14 forskningsprosjekt i 2009
Anita Lill Hansen, Universitetet i Bergen
PTSS, risiko og beskyttelsesfaktorer blant innsatte
Prosjektperiode: 2009 - 2013
Deltakende region: HV

Siri Nome, Helse Bergen HF
Epidemiologiske, longitudinelle forløpsstudier av bruk av psykiatrisk hospital.
Prosjektperiode: 2008 - 2011
Deltakende region: HV

Jon Geir Høyersten, Helse Bergen HF
Sakkyndighet, bevisførsel og rettens håndtering av sakkyndig- erklæringer
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Christian Gold, Universitetet i Bergen
Effects of music therapy for prison inmates: Pilot randomized controlled trial.
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Anita Lill Hansen, Universitetet i Bergen
ADHD i Bergen Fengsel
Prosjektperiode: 2008 - 2011
Deltakende region: HV

Anita Lill Hansen, Universitetet i Bergen
Ernæring og mental helse
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Anita Lill Hansen, Universitetet i Bergen
Effekten av programvirksomhet i Bergen fengsel
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Helge Andreas Hoff, Helse Bergen HF
Ph.d.-prosjekt: Validering av nytt kartleggingsverktøy for psykopati (CAPP)
Prosjektperiode: 2008 - 2012
Deltakende region: HV

Ragnar Urheim, Helse Bergen HF
Ph.d.-prosjekt: Aggresjonsproblemer hos sikkerhetspasienter.
Prosjektperiode: 2008 - 2013
Deltakende region: HV

Erik Fie Mathiesen, Helse Bergen HF
Violence, Quality of life and Sense of Autonomy among Forensic Psychiatric Inpatients.
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV

Erik Fie Mathiesen, Helse Bergen HF
Ph.d.-prosjekt: Validering av livskvalitetsinstrument, (WHOQOL Bref GHQ20) og personlighetsinstrument (TCI-R)
Prosjektperiode: 2007 - 2011
Deltakende region: HV

Anita Lill Hansen, Universitetet i Bergen
Tilknytningsstil i relasjon til angst, depresjon, personlighet, self-efficacy, locus of control, hardiness og mestringsstil.
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV

Anita Lill Hansen, Universitetet i Bergen
Psykopatologi; fysiologi (kardiovaskulær aktivitet + cortisol) og impulsivitet (Go/Nogo (Bergen fengsel).
Prosjektperiode: 2006 - 2010
Deltakende region: HV

Anita Lill Hansen, Universitetet i Bergen
Selvmord i fengsel
Prosjektperiode: 2006 - 2010
Deltakende region: HV

Etablerte kvalitetsverktøy

- Medisinsk kvalitetsregister
    - Kvalitetsregister for behandlingsevaluering, pasientkjennetegn og aggressive episoder ved klinikk for sikkerhet, 2006

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Spesialisthelsetjenesten
    - Fagdag om psykopati (Sikkerhetsavdelingen Kristiansand 1 dag), Kurs
    - Fagdag om selvskading (Stavanger 1 dag), Kurs
    - Makt og tvang (Fagdag Stavanger 1 dag), Kurs
    - Personlighetsforstyrrelser/selvskading/psykopati (Fagdag Valen Sjukehus 1 dag), Kurs
    - Samhandling og sikkerhets (Sikkerhetsposten Tronvik 2 dager), Kurs
    - TERMA - Instruktøropplæring (11 dager for Sikkerhetsavdelinger i Helse Vest), Kurs
    - TERMA - Terapeutisk møte med aggresjon (10 kurs á 2 dager i Helse Vest), Kurs
    - TERMA - Terapeutisk møte med aggresjon (Portørtjenesten Helse Førde 1 dag), Kurs
    - Arbeidsseminar HCR-20 (Sikkerhetsavdelinger i Helse Vest, Stavanger 2 dager.), Seminar
    - Sikkerhetsseminaret 2009 - Psykopati 1 t. , Seminar

- Helsepersonell
    - Psykopati (Ila fengsel, forvarings- og sikringsanstalt 1 dag), Kurs
    - TERMA - Terapeutisk møte med aggresjon (4 kurs á 2 dager i Helse Vest), Kurs
    - Foredrag om psykopati (Norsk Forum for Nevropsykiatri 1 t), Seminar

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 13 dager
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 2 dager

Regionalt kompetansesenter RK-HB2:

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, respekt og engasjement. KLB ble opprettet 1.1.2001 over Nasjonal kreftplan. Fra 1.1.2004 er senteret videreført som en integrert del av den ordinære virksomheten i Helse Vest. Helse- og omsorgsdepartementet har definert følgende oppgaver for KLB: 1. Drive forskning og fagutvikling 2. Drive undervisning og opplæring, både overfor sykehus og primærhelsetjenesten 3. Være pådriver og koordinator for en prosess som fører til bedre kompetanse i lindrende behandling i regionen.

www.helse-bergen.no/avd/lindrendebehandling/

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

Forskning: I 2009 har KLB deltatt i flere kliniske multisenterstudier i samarbeid med Sunniva klinikk, Haraldsplass Diakonale Sykehus. Overlege Katrin Sigurdardottir ved Sunniva klinikk / KLB har 50 % stilling som doktorgradsstipendiat i EU-prosjektet PRISMA. KLBs leder har fortsatt hatt delvis permisjon for å arbeide som rådgiver/forsker i EU-prosjektene European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) og PRISMA.

Undervisning og formidling: KLB hadde i 2009 179 oppdrag innen undervisning/formidling, med i alt ca 5450 deltakere. Dette inkluderer ikke nettverkssamlinger for ressurssykepleiere og fysio- og ergoterapeuter, som til sammen utgjør 205 videre- og etterutdanningstimer (se også nøkkeltall). Vi samarbeider med aktuelle høyskoler i regionen om kurs, nettverk og prosjekter og er medarrangør for videreutdanning i lindrende behandling ved Høgskulen i Sogn og Fjordane. I 2009 har KLB deltatt i utarbeidelsen av et systematisk undervisningsopplegg for palliativ medisin i medisinstudiet ved Universitetet i Bergen.

Annen informasjons- og veiledningsvirksomhet: KLB har godt utbygde nettsider. Det er stor etterspørsel etter etterlattemappene. I 2009 var det 12 medieoppslag om eller med relasjon til KLB. De fire regionale kompetansesentrene i lindrende behandling drifter www.pallreg.no, et åpent, webbasert register over palliative virksomheter.

KLBs ansatte blir jevnlig kontaktet for råd og veiledning. Sentral enhet registrerte i 2009 829 løpende henvendelser.

Nettverksarbeid: Det er etablert nettverk av ressurssykepleiere i kreftomsorg og lindrende behandling i alle deler av Helseregion Vest. I Bergensområdet er det også palliativt nettverk for fysio- og ergoterapeuter, og sosionomnettverk er under oppbygging. Nettverkene drives i samarbeid mellom helseforetak/sykehus, kommuner, høyskoler, Kreftforeningen og KLB. Samarbeidet er forankret i forpliktende avtaler. Per des. 2009 var 365 sykepleiere og 39 fysio- og ergoterapeuter med i nettverkene. Rapport fra evaluering av nettverket i Helse Bergen foretaksområde er publisert, og det er utarbeidet en strategi på bakgrunn av rapporten. Sykepleierne i KLB har en sentral rolle i driften av nettverkene. Nettverkenes felles kompetanseplan er revidert det siste året. Alle nettverkene gir muligheter for hospitering.

Kontakt med kommunene: KLBs kontakt med kommunene er knyttet til undervisning, planarbeid, prosjektarbeid, rådgiving og hjelp til tilrettelegging rundt enkeltpasienter. Flere steder er det opprettet tverrfaglige ressursgrupper for palliasjon. Åtte kommuner i Helseregion Vest fikk i 2009 statlige midler til prosjekter innenfor lindrende behandling. KLB har jevnlig kontakt med prosjektene og har arrangert en samling for prosjektmedarbeiderne.

Samarbeid med palliative team og enheter: Alle helseforetak i Helse Vest har palliativt team, mens bare Sunniva klinikk og Kreftseksjonen i Helse Førde har palliative sykehusenheter. KLB har vært knyttet opp mot alle teamene gjennom felles ansatte, og har også arrangert en felles samling for teamene. Det er jevnlige samarbeidsmøter mellom Sunniva klinikk, Palliativt team ved Smerteklinikken, Haukeland universitetssjukehus, og KLB. Henvendelser om undervisning registreres felles for de tre enhetene. KLB har også jevnlig kontakt med de palliative sykehjemsenhetene i regionen.

Samarbeid nasjonalt og internasjonalt: Flere av KLBs ansatte er knyttet til arbeidsgruppen som oppdaterer og utvider Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen. Hartwig Kørner er også medlem i arbeidsgruppen for handlingsprogram for kolorektal kreft. Rae F. Bell er medlem av Expert Advisory Group for utarbeiding av WHO Guidelines for Pain in Children. Hun er også redaktør i Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care (PaPaS) Collaborative Review Group i Oxford, samt medlem av ACTINPAIN Writing Group for klinisk metodologi i International Association for the Study of Pain (IASP). Dagny Faksvåg Haugen og Sebastian von Hofacker er medlemmer av styringsgruppen for Nordisk spesialistkurs i palliativ medisin. Flere av KLBs ansatte har verv i nasjonale foreninger/arbeidsgrupper. KLB leder den lokale arrangementskomiteen og vitenskapelig komite for landskonferansen i palliasjon i Bergen 2010.

KLBs ansatte deltok i 2009 på flere nasjonale og internasjonale konferanser i palliasjon og smertebehandling, og flere ansatte var også inviterte forelesere til nasjonale og internasjonale møter.

Evaluering
KLB har i 2009 hatt høy aktivitet både i nettverksarbeid, forskning og undervisning. Gjennom to EU-prosjekter og multisenterstudier deltar vi i økende grad i nasjonalt og internasjonalt forskningssamarbeid. Det mangler likevel mye før vi har et sterkt palliativt forskningsmiljø i egen region.

Satsingen på kompetansenettverk er videreført etter en positiv evaluering, og vi utvider nettverksarbeidet til nye faggrupper. På tross av bedret organisering og samhandling ser vi fortsatt utfordringer, særlig knyttet til palliasjon i sykehjem og hjemmebasert omsorg utenfor vanlig arbeidstid.

I 2009 har Liverpool Care Pathway, en tiltaksplan for omsorg til døende og deres pårørende, blitt tatt i bruk ved Haraldsplass Diakonale Sykehus som det første sykehus i Norge, og ved hjelp av kvalitetsmidler fra Helse Vest implementeres planen nå på Haukeland universitetssjukehus. KLB ønsker å innføre denne planen i hele regionen for å kvalitetssikre omsorgen ved livets slutt for alle pasienter.

KLB er organisert med en sentral enhet ved Haukeland universitetssjukehus tilknyttet et nettverk av regionale, kliniske medarbeidere på sykehus og i kommuner i regionen. I sentral enhet arbeider overlege, undervisningssykepleier og sekretær, til sammen 2 årsverk. Her har også to prosjektmedarbeidere vært tilknyttet i engasjementsstillinger i 2009. Det regionale nettverket er tverrfaglig sammensatt av sykepleiere, leger, fysioterapeut, prest og sosionom, alle i deltidsstilling. De 16 medarbeiderne har sin hovedarbeidsplass på sykehus eller i kommuner i alle de fire foretaksområdene i regionen. Noen av de regionale medarbeiderne arbeider hovedsakelig med forskning, andre er engasjert i driften av kompetansenettverk i regionen. Alle bidrar i senterets oppgaver innenfor undervisning og rådgivning. KLB er knyttet opp til alle de palliative teamene i Helse Vest gjennom felles ansatte.

Nøkkeltall 2009
Årsverk: 6,20

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

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2009
Bell Rae Frances
Ketamine for chronic non-cancer pain.
Pain 2009 Feb;141(3):210-4. Epub 2009 jan 6
PMID: 19128879

Fyllingen Even Hovig, Oldervoll Line M, Loge Jon Håvard, Hjermstad Marianne Jensen, Haugen Dagny Faksvåg, Sigurdardottir Katrin Ruth, Paulsen Ornulf, Kaasa Stein, European Palliative Care Research Collaborative
Computer-based assessment of symptoms and mobility in palliative care: feasibility and challenges.
J Pain Symptom Manage 2009 Dec;38(6):827-36.
PMID: 19833476

Moore R A, Derry S, McQuay H J, Straube S, Aldington D, Wiffen P, Bell R F, Kalso E, Rowbotham M C, for the ACTINPAIN writing group of the IASP Special Interest Gro
Clinical effectiveness: An approach to clinical trial design more relevant to clinical practice, acknowledging the importance of individual differences.
Pain 2009 Sep. Epub 2009 sep 10
PMID: 19748185

Sigurdsson H K, Kørner H, Dahl O, Skarstein A, Søreide J A, Norwegian Colorectal Cancer Group
Rectal cancer with macroscopic peritoneal involvement--clinical challenges and consequences.
Colorectal Dis 2009 Oct;11(8):838-44. Epub 2008 okt 1
PMID: 19175632

Sigurdsson Helgi Kjartan, Søreide Jon Arne, Dahl Olav, Skarstein Arne, Von Hofacker Sebastian, Kørner Hartwig
Utilisation of specialist care in patients with incurable rectal cancer. a population-based study from Western Norway.
Acta Oncol 2009;48(3):377-84.
PMID: 19294541

25 forskningspublikasjoner i 2009

Haugen DF, Kaasa S, Aass N.
Palliativ forskning i Norge i dag.
Omsorg, Nordisk tidsskrift for palliativ medisin, nr 4 2009, s 3-7.

Frantzen T-L.
Fysioterapi til palliative pasienter.
Geriatrix, fagblad for Norsk fysioterapeutforbunds faggruppe for geriatri, nr. 69, feb. 2009, s 27-32.

Bell RF.
Food and pain.
Kipuviesti (Journal of the Finnish Pain Society) nr 1 2009, s 18- 20.

Haugen DF, Nauck F, Caraceni A.
The core team and the extended team.
In: Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, Fallon M, Kaasa S, Portenoy RK (eds). Oxford Textbook of Palliative Medicine, 4th ed. Oxford: Oxford University Press, 2009, pp 167-176

Telhaug R, Varhaug JE, Sørbye H, Bjøro T, Haugen DF, Gladhaug IP.
Endokrine svulster.
I: Medikamentell kreftbehandling. Cytostatikaboken 7. utgave. Dahl O, Lehne G, Baksaas I, Kvaløy S, Christoffersen T (red) Oslo: Farmakologisk institutt, Universitetet i Oslo 2009, s 387-95.

Sigurdardottir KR, Haugen DF, Higginson I, Bausewein C, Van den Eynden B, Kaasa S.
Clinical research priorities in end of life care. PRISMA WP3 Internal Survey Report.
Department of Palliative Care, Policy and Rehabilitation, King's College London, 2009.

Hauken MAa.
Nettverk i kreftomsorg og lindrende behandling i Helse Bergen foretaksområde: Rapport fra evaluering.
Skriftserien 1-2009, Betanien diakonale høgskole.

Bell RF.
Perioperative ketamine for acute postoperative pain.
Abstract, Kipuviesti (Journal of the Finnish Pain Society) nr 1 2009, s 43.

Bell RF.
Ketamine and other adjuvants in refractory cancer pain.
Abstract, Kipuviesti (Journal of the Finnish Pain Society) nr 1 2009, s 45.

Bell RF.
IASP Task Force on Global Year against Cancer Pain.
Abstract (invited speaker), Scandinavian Association for the Study of Pain (SASP), Copenhagen Research Symposium, 28-30 May 2009.

Bell RF.
Ketamine – does it work in cancer pain?
Abstract (invited speaker), Scandinavian Association for the Study of Pain (SASP), Copenhagen Research Symposium, 28-30 May 2009.

Bell RF.
Ketamine as an adjuvant for postoperative pain treatment.
Abstract (invited speaker), ESRA (European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy) Scandinavian Zone Meeting, Oslo, 9-10 October 2009.

Bell RF.
Food and pain.
Abstract (invited speaker), ESRA (European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy) Scandinavian Zone Meeting, Oslo, 9-10 October 2009.

Haugen DF.
Samhandling omkring kreftpasienter med smerter.
Abstract (invitert foredrag), Norsk smerteforenings årsmøte, Oslo, 8.-9. januar 2009.

Haugen DF.
The interdisciplinary team.
11th Congress of the European Association for Palliative Care (EAPC), Vienna 7-10 May 2009. Eur J Pall Care, abstract # PS 14.2 (invited lecture), p 31.

Haugen DF, Hjermstad MJ, Hagen N, Caraceni A, Kaasa S, on behalf of the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC).
Classification and assessment of cancer breakthrough pain: a systematic literature review.
Abstract (invited speaker), 4th International Trondheim Conference on Palliative Care, 15-16 October 2009, Abstract book p 27.

Haugen DF, Søvik EM, Sigurdardottir K.
How is end-of-life care performed in a Norwegian teaching hospital?
11th Congress of the European Association for Palliative Care (EAPC), Vienna 7-10 May 2009. Eur J Pall Care, abstract # PE 1.F40 (poster), p 62.

Hauken MAa, Helgesen R.
Evaluering av nettverk i kreftomsorg og lindrende behandling i Helse Bergen foretaksområde.
Abstract (foredrag), 14. norske landskonferanse i kreftsykepleie ”I grenseland”, 22.-24. oktober 2009, konferansehefte s. 17.

Hauken MA, Helgesen R, Haugen DF.
Network of resource nurses in cancer and palliative care: An evalution study.
11th Congress of the European Association for Palliative Care (EAPC), Vienna 7-10 May 2009. Eur J Pall Care, abstract # PE 1.F270 (poster), p 101.

Jaatun EAA, Haugen DF, Hjermstad MJ, Kaasa S.
Validation of a computerised body map for pain assessment in cancer patients.
Abstract (oral presentation), 4th International Trondheim Conference on Palliative Care, 15-16 October 2009, Abstract book p 41.

Jaatun EAA, Haugen DF, Kaasa S, Hjermstad MJ.
Validation of a computerised pain body map for cancer patients.
Abstract (oral presentation), Norwegian Society for Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Autumn Meeting 2009, Oslo 23-24 October 2009.

Kaasa S, Haugen DF, Hjermstad MJ.
Epidemiology, assessment and classification of breakthrough pain (BTP).
Abstract (invited speaker), 6th Congress of the European Federation of IASP Chapters (EFIC), Lisbon, Portugal, September 9-12, 2009, abstract no 56. Eur J Pain abstract supplement issue.

Kørner H, Stokkeland PJ.
Palliative interventional radiological procedures in patients with incurable gastro-intestinal cancer. A population based study.
The XL Nordic Meeting of Gastroenterology, Stavanger, 8-11 June 2009, abstract OR17 (oral presentation), abstract book p 42.

Sigurdardottir K, Haugen DF, Kaasa S.
A survey of end-of-life care research in Europe.
Abstract (oral presentation), 4th International Trondheim Conference on Palliative Care, 15-16 October 2009, abstract book p 45.

von Hofacker S, Rosland JH, Iversen GS, Naalsund P
Nursing home admissions to an acute care hospital at the end of life.
Abstract (oral presentation), 4th International Trondheim Conference on Palliative Care, 15-16 October 2009, abstract book p 47.

13 forskningsprosjekt i 2009

Gro Steensnæs Håvåg, Helse Fonna HF
Åndelig omsorg i førstelinjetjenesten
Prosjektperiode: 2009 - 2011
Deltakende region: HV

Dagny Faksvåg Haugen, Helse Bergen HF
Innføring av tiltaksplan for omsorg til døende og deres pårørende (Liverpool Care Pathway)

Prosjektperiode: 2009 - 2010
Deltakende region: HV

Dagny Faksvåg Haugen, Helse Bergen HF
Individuell plan til palliative pasienter
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Stein Kaasa, Nasjonal institusjon
Development of a computerised body map for pain assessment in cancer patients
Prosjektperiode: 2008 - 2012
Deltakende region: HV HMN

May Aasebø Hauken, Nasjonal institusjon
Evaluering av Nettverk av ressurssykepleiere i kreftomsorg og lindrende behandling i Helse Bergen foretaksområde
Prosjektperiode: 2008 - 2009
Deltakende region: HV

Stein Kaasa, Nasjonal institusjon
EPCRC-CSA: European Palliative Care Research Collaborative - Computerised Symptom Assessment
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV HSØ HMN

Ørnulf Paulsen, Nasjonal institusjon
Kortikosteroider som smertebehandling til kreftpasienter
Prosjektperiode: 2008 - 2012
Deltakende region: HV HSØ HMN

Jan Henrik Rosland, Privat ideell institusjon m/avtale med Helse Vest
Optimalisering av smertebehandling til kreftpasienter (paracetamolprosjektet)
Prosjektperiode: 2008 - 2012
Deltakende region: HV HMN

Richard Harding, Internasjonal institusjon
PRISMA: Reflecting the Positive Diversities of European Priorities for Research and Measurement in End of Life Care
Prosjektperiode: 2008 - 2011
Deltakende region: HV HMN

Sebastian von Hofacker, Privat ideell institusjon m/avtale med Helse Vest
Sykehusinnleggelser fra sykehjem i livets sluttfase
Prosjektperiode: 2007 - 2009
Deltakende region: HV

Stein Kaasa, Nasjonal institusjon
EPCRC- European Palliative Care Research Collaborative
Prosjektperiode: 2006 - 2010
Deltakende region: HV HSØ HMN

Line Oldervoll, Nasjonal institusjon
Fysisk aktivitet for palliative pasienter
Prosjektperiode: 2006 - 2009
Deltakende region: HV HSØ HMN

Rae F. Bell, Helse Bergen HF
Evidens og metodikk i kliniske smertestudier, med spesiell vekt på ketamin
Prosjektperiode: 2001 - 2010
Deltakende region: HV

Etablerte kvalitetsverktøy

- Medisinsk kvalitetsregister
  - PallReg, nasjonalt register over palliative virksomheter, 2007

- Faglig retningslinje
  - Tiltaksplan for omsorg til døende og deres pårørende (Liverpool Care Pathway, godkjent norsk oversettelse), 2009
  - Kørner H, Søreide JA. Malign obstruksjon i mage-tarm kanalen. I: Nasjonalt handlingsprogram for palliasjon i kreftomsorgen, 2009
  - Bell RF, Bjørner T, Forseth KØ et al. Retningslinjer for smertelindring. Den norske legeforening, 2009

- Regional retningslinje
  - Frantzen T-L, Huun AS, Baklien EL. Retningslinjer for fysioterapi til pasienter i palliativ fase., 2009

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
  - Brosjyre om ressurssykepleier i nettverk i kreftomsorg og lindrende behandling, Veiledningsmateriell
  - Etterlattemappe til bruk i kommunehelsetjenesten (første opplag 2009), Veiledningsmateriell

- Etterlattemappe til bruk ved dødsfall i sykehus (revidert utgave 2008), Veiledningsmateriell
- Hjelp til det siste. Reportasje Haugesunds avis 3.11.2009, Intervjuer/oppslag i media

• Kommunehelsetjenesten
- Kurs for fastleger: Palliativ medisin i allmennmedisin. To dager, Kurs
- Kurs i Landås og Årstad bydeler i Bergen, Kurs
- Kurs/-dag i lindrende behandling i følgende kommuner: Austevoll, Austrheim, Haugesund, Lindås, Odda, Stord, Tysvær, Vindafjord, Kurs
- Dagsmøte for ansatte i prosjekter innenfor lindrende behandling i kommunene, Seminar
- Deltakelse/undervisning på fylkeslegens høstmøte og to nettverkssamlinger for sykehjemsleger i Hordaland, Seminar
- Medikamentskrin for symptomlindring i livets sluttfase. Bruksveiledning og behandlingsalgoritmer på KLBs nettsider, Veiledningsmateriell
- En hjelp i sorgen. Informasjon i PKO-nytt, Helse Bergen og Haraldsplass Diakonale Sykehus, Intervjuer/oppslag i media

• Spesialisthelsetjenesten
- Grunnkurs i palliativ medisin for turnusleger, Stavanger universitetssjukehus, Kurs
- Minimal invasive pall. procedures. Postgraduate Course, XLth Nordic Meeting of Gastroenterology, Stavanger, Kurs
- Omsorg når livet går mot slutten. Tre dager, Helse Bergen, Kurs
- Avslutning av livsforlengende behandling. Bidrag, seminar arr. av Klinisk etikkomite, HUS og Haraldsplass Sykehus, Seminar
- Dagsmøte for alle palliative team i Helseregion Vest, Seminar

• Helsepersonell
- Kurs i bruk av smertepumper, Haukeland universitetssjukehus, Kurs
- Omsorg ved alvorlig sykdom - utfordringer til kirken og helsevesenet - hvordan samhandle? Haugesund, Konferanse
- Poster, nasjonal kreftsykepleiekonferanse: Oppbygging av regionalt kompetansenetteverk i kreftomsorg og lindrende behandling, Konferanse
- Poster, nasjonal kreftsykepleiekonferanse: Samhandling om palliasjon i Sogn og Fjordane, Konferanse
- 8th IASP Research Symposium: A global problem: Cancer pain from the laboratory to the bedside, Chicago. Co-organiser/chair, Seminar
- Fellessamling for nettverk av ressurssykepleiere i alle fire foretaksområder; i Bergen sammen med fysio-/ergoterapinettverket, Seminar
- Introduksjonskurs for nye ressurssykepleiere i nettverk, i Førde, Fonna og Bergensområdet, Seminar
- Palliativ fagdag. Tre fagdager og en oppfølgingsdag for tidligere deltakere i 2009, Seminar
- Palliativt Forum. Første tirsdag kveld hver måned, ti ganger a to timer i 2009. Bergen, Seminar
- Brosjyre om bruk av Liverpool Care Pathway, tiltaksplan for omsorg til døende og deres pårørende, Veiledningsmateriell
- Hjelpande ord i sorgarbeidet. Informasjon om etterlattemapper på Helse Bergens intra- og internettsider, Intervjuer/oppslag i media
- Liverpool Care Pathway. Artikkel i Den nystemte, internavis for institusjonene ved Bergen Diakonissehjem, Intervjuer/oppslag i media
- Ressurssykepleiere: Kunnskap der pasienten er. Helse Bergen internettsider, Intervjuer/oppslag i media

Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 22 timer
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 5 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 334 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 65 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 18 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Anders Bøgesvang (anders.bogesvang@helse-fonna.no), Helse Vest RHF
Geir Andvik (geir.andvik@helse-forde.no), Helse Vest RHF
Torhild Thorstvedt (thto@sus.no), Helse Vest RHF
Åsa Roxberg (asa.roxberg@vxu.se), Annen tilhørighet
Jan Henrik Rosland (jhro@haraldsplass.no), Annen tilhørighet
Mona Sætre (mona.saetre@kreftforeningen.no), Annen tilhørighet
Marie Kvamme Mæland (marie.kvamme@betanien.no), Annen tilhørighet
Kjersti Follesø (kjersti.folleso@stord.kommune.no), Annen tilhørighet

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykketidspunktet. Følg med på http://hoyspesial.ihelse.net/

Regionalt kompetansesenter RK-HB4:

Kompetansesenter for arvelig kreft

Ansvarlig: **Lars Engebretsen** (leng@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft i Helse Vest (RKAK) har følgende hovedmål for virksomheten:

1. **Tilby kvalitetssikret genetisk veiledning, utredning, diagnostikk og henvisning til forebyggende helsetiltak og kontrollopplegg for pasienter/familier med mistenkt arvelig kreft.**
2. **Høy kompetanse innenfor gentesting og metodeutvikling av molekylærgenetiske analyser ved arvelig kreft.**
3. **Nettverksbygging i Helse Vest i form av kompetanse og ressurser ved organisering av helsetilbud innenfor arvelig kreft ved andre sykehus i helseregionen.**
4. **Informasjonsvirksomhet og utdanning av helsepersonell, pasienter og befolkningen forøvrig.**
5. **Bidra til utarbeidelse av kvalitetssikrede protokoller og helseplaner for håndtering av arvelig kreft i samarbeid med de sentrale fagmiljøer i Norge og internasjonalt**
6. **Forskningsvirksomhet innenfor arvelig kreft nært relatert til forbedring av helsetjenestetilbudet (livskvalitet, gentesting)**

www.helse-bergen.no/avd/arveligkreft

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

Avsnittsoverskriftene under viser til hovedmålene som beskrevet under generell informasjon.

1) Genetisk veiledning/utredning/kontrolltiltak

Denne hovedoppgaven er nært knyttet opp mot den klinisk genetiske virksomheten som utføres av personell ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Haukeland universitetssykehus. Vi har en jevn tilstrømning av pasienter og familier som søker utredning og veiledning for arvelig kreft. De fleste konsultasjonene skjer ved Haukeland Universitetssykehus. Vi har også en satellitt ved Stavanger Universitetssykehus (SUS), som er bemannet med kontorpersonell fra RKAK. Denne satellitten ble etablert pga økt forekomst av arvelig bryst/eggstokkreft i Rogaland. I 2009 har vi kontinuert praksisen med at genetiske veiledere og leger reiser til SUS-satellitten ca 4 arbeidsdager per måned og veileder pasienter bosatt i Rogaland. Samarbeidet med St. Olavs hospital, Trondheim medvirker til at miljøet rundt RKAK får et større pasientvolum, noe som igjen øker erfaringen med de mer sjeldne arvelige kreftsyndromene.

2) Gentesting

RKAK har vært tungt involvert i den offentlige debatten om innføring av tilbud om gentesting til alle kvinner med påvist bryst- eller eggstokkreft. En genetisk veileder og en overlege holdt innlegg på Bioteknologinemndas åpne møte om dette temaet 07.01.09, med etterfølgende intervjuer i radio, TV og aviser. Genetisk veileder ved RKAK sitter også i Helsedirektoratets bioreferansegruppe, som har gitt Helsedirektoratet råd i denne saken. To overleger ved RKAK tok initiativ til og koordinerte tilbakemelding til Helsedirektoratet fra alle de fire medisinsk-genetiske avdelingene som har tilbud om gentest for mutasjoner i BRCA1 og BRCA2-genene, vedr dokumentasjon om de mutasjonene som bør inngå i et testpanel som skal tilbys kvinner som får eggstokkreft og brystkreft i Norge.
"Hurtigtesten" for de hyppigste norske mutasjonene i BRCA-genene, som er et viktig diagnostisk hjelpemiddel i den genetiske utredningen av pasienter, er i 2009 utvidet fra 11 mutasjoner til 12 mutasjoner. Laboratoriesamarbeidet med Helseregion Midt-Norge har fortsatt i 2009.

3) Nettverksbygging

Vi har et nært samarbeid med relevante fagmiljøer ved Haukeland universitetssykehus og Stavanger universitetssykehus. Tettere kontakt med sykehusene i Førde og Haugesund er planlagt i 2010.

4) Opplysningsvirksomhet
RKAK deltar i undervisning av medisinstudenter, genetisk veileder-studenter, bioingeniørstudenter og i videreutdanning av sykepleiere. I tillegg har vi undervisning i forbindelse med videre- og etterutdanningen av leger. I april 2009 arrangerte RKAK, i samarbeid med Legeforeningen, et eget kurs om arvelig kreft for klinikere (allmennleger og andre spesialister). Kurset omfattet 7 timers undervisning om de viktigste emnene innenfor arvelig kreft, og ble godt mottatt. Det var det første kurset i sitt slag, og hadde deltakere fra alle helseregioner.
Leger, genetiske veiledere og bioingeniører ved RKAK har holdt innlegg i flere ulike sammenhenger i 2009, se spesifisering under avsnitt 2A.

5) Samarbeid
På nasjonalt plan har RKAK god kontakt med andre miljøer i Norge som jobber med arvelig kreft. Overleger og genetiske veiledere ved RKAK er medlemmer i Norsk Gruppe for arvelig kreft (NGAK). Overlege ved RKAK har i 2009 vært leder av fagutvalget for gastrointestinal cancer i (NGAK), som har utarbeidet forslag til nye nasjonale retningslinjer for arvelig gastrointestinal cancer. En overlege ved RKAK er medlem av referansegruppen for Polyposeregisteret. I november 2009 hadde vi av prof John Burn, leder av medisinsk genetisk avdeling i Newcastle og en sentral person i det europeiske arvelig-kreft miljøet. Videre samarbeidsformer med avdelingen i Newcastle ble diskutert.

6) Forskning
Vi har i tråd med virksomhetsplanen et økende fokus på forskning. Fremdeles baserer forskningsaktiviteten seg mye på viktig deltagelse i konkrete samarbeidsprosjekter sammen med andre forskningsmiljøer regionalt og nasjonalt (se avsnitt C), men vi er i ferd med å bygge opp et eget kompetansemiljø innenfor psykososiale aspekter ved genetisk veiledning og gentesting. En genetisk veileder disputerte i april 2009 for PhD-graden med avhandlingen ”Genetic Counseling and Hereditary Cancer”, og vedkommende er nå ansatt som forsker ved RKAK. Flere nye prosjekter er godt i gang. Lege i spesialisering deltok med muntlig innlegg om Birt-Hogg-Dube syndrom på et møte i regi av britiske ”Cancer Genetics Group” i Glasgow i mai 2009.

Evaluering
Aktiviteten i 2009 er en videreføring av aktiviteten fra de foregående år, hvor helsetjenestetilbud av internasjonal god standard for familier med risiko for arvelig kreft fortsatt står sentralt.
Vi synes at kompetansesenteret generelt oppfyller målsetningene, men i tråd med virksomhetsplanen som ble innlevert i 2006 har vi startet prosessen med å øke fokuset på informasjonsvirksomhet, utdanning av helsepersonell, regionalt nettverkssamarbeid og forskningsvirksomhet.
Vi avventer også en avklaring fra Helsedepartementet vedrørende implementering av tilbud om gentest for alle kvinner med bryst- eller eggstokkreft. Iverksetting av et slikt tilbud vil gi mange oppgaver som kompetansesenteret vil være egnet til å ivareta.
Det er således vår klare oppfatning at Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft, Helse Vest, fortsatt bør videreføres.

Vi har påbegynt arbeidet med å endre stillingskategoriene ved RKAK, jf virksomhetsplanen. I 2009 besto bemanningen av 2,4 overleger (hvorav en er leder av RKAK), 2 genetiske veiledere, 3 sekretærer, 2 bioingeniører, 0,75 genetisk koordinator (v/SUS), 0,2 professor, 1 IT-konsulent og 0,5 laboratorieassistent. I tillegg lønner RKAK en overlege ved kirurgisk avdeling, som ivaretar behovet for forebyggende operasjoner av kvinner som har arvelig høy risiko for brystkreft. Videre endring av bemanningen består i reduksjon fra 2 til 1 bioingeniør og ansettelse av 1 forsker (genetisk veileder) fra 01.01.10.

Nøkkeltall 2009
Årsverk: 12,85

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
    - Helse Midt-Norge RHF: 758
    - Helse Vest RHF: 975

Antall pasienter behandlet i Helse Vest kan innbefatte enkelte pasienter fra andre helseregioner. Kompetansesenteret er involvert i utredning/behandling av pasienter fra andre regioner av to hovedårsaker: i) Vi jobber med familier, og familiemedlemmer kan bo i ulike deler av landet. ii) Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin har det medisinske ansvaret for arvelig kreftvirksomheten

i Helse Midt-Norge. Dette medfører at kompetansesenteret har vært involvert i utredning/behandling av relativt flere pasienter fra denne helseregionen.

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

6 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Evans D G, Gaarenstroom K N, Stirling D, Shenton A, Maehle L, Dørum A, Steel M, Lalloo F, Apold J, Porteous M E, Vasen H F A, van Asperen C J, Moller P
Screening for familial ovarian cancer: poor survival of BRCA1/2 related cancers.
J Med Genet 2009 Sep;46(9):593-7. Epub 2008 apr 15
PMID: 18413372

Grindedal Eli Marie, Renkonen-Sinisalo Laura, Vasen Hans, Evans Gareth, Sala Paola, Blanco Ignacio, Gronwald Jacek, Apold Jaran, Eccles Diana M, Sánchez Angel A, Sampson Julian, Järvinen Heikki J, Bertario Lucio, Crawford Gillian C, Stormorken Astrid T, Maehle Lovise, Møller Pål
Survival in women with MMR mutations and ovarian cancer; A multicentre study in Lynch Syndrome kindreds.
J Med Genet 2009 Jul. Epub 2009 jul 26
PMID: 19635727

Sjursen Wenche, Bjørnevoll Inga, Engebretsen Lars F, Fjelland Kristine, Halvorsen Tore, Myrvold Helge E
A homozygote splice site PMS2 mutation as cause of Turcot syndrome gives rise to two different abnormal transcripts.
Fam Cancer 2009;8(3):179-86. Epub 2008 nov 28
PMID: 19039682

Hagen Anne Irene, Tretli Steinar, Maehle Lovise, Apold Jaran, Vedå Nina, Møller Pål
Survival in Norwegian BRCA1 mutation carriers with breast cancer.
Hered Cancer Clin Pract 2009;7(1):7. Epub 2009 apr 14
PMID: 19366445

Bjorvatn Cathrine, Eide Geir Egil, Hanestad Berit R, Hamang Anniken, Havik Odd E
Intrusion and avoidance in subjects undergoing genetic investigation and counseling for hereditary cancer.
Support Care Cancer 2009 Nov;17(11):1371-81. Epub 2009 feb 18
PMID: 19224252

Strømsvik Nina, Råheim Målfrid, Oyen Nina, Gjengedal Eva
Men in the women's world of hereditary breast and ovarian cancer--a systematic review.
Fam Cancer 2009;8(3):221-9. Epub 2009 jan 23
PMID: 19165626

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Cathrine Bjorvatn
Genetic counseling and hereditary cancer - a prospective study with emphasis on psychosocial aspects
Disputert: April 2009
Hovedveileder: Odd Havik og Berit Rokne

10 forskningsprosjekt i 2009

Anne Irene Hagen, Nasjonal institusjon
Experiences with risk-reducing mastectomy Norwegian BRCA1/2 mutation carriers
Prosjektperiode: 2009 - 2011
Deltakende region: HV HN HSØ HMN

Cathrine Bjorvatn, Helse Bergen HF
Å leve med forhøyet risiko for bryst- og eggstokkreft
Prosjektperiode: 2009 - 2011
Deltakende region: HV

Karin Nordin, Universitetet i Bergen
"Towards Individualized Genetic Counseling in Hereditary Cancer"
Prosjektperiode: 2008 - 2011
Deltakende region: HV

Per Helsing, Nasjonal institusjon
Genotype-fenotype assosiasjoner hos melanompasienter med CDKN2A-mutasjoner
Prosjektperiode: 2008 - 2012
Deltakende region: HV HSØ

Wenche Sjursen, Nasjonal institusjon
Familie med nevrofibromatose over 3 generasjoner med uivanlig mutasjon i NF1-genet
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV HMN

Siren Berland, Helse Bergen HF
Klinisk studie av familie med Birt-Hogg-Dube syndrom
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Deltakende region: HV HMN

Marie Kvamme Mæland, Privat ideell institusjon m/avtale med Helse Vest
Hvilke erfaringer har kvinner som har fått fjernet eggstokkene på bakgrunn av mistanke om arvelig kreftrisiko
Prosjektperiode: 2006 - 2009
Deltakende region: HV

Nina Strømsvik, Universitetet i Bergen
Livskvalitetsstudier hos mannlige mutasjonsbærere
Prosjektperiode: 2005 - 2010
Deltakende region: HV

Cathrine Bjorvatn, Helse Bergen HF
HOldninger til gentester blant pasienter som kommer til veiledning for arvelig tykktarmskreft
Prosjektperiode: 2004 - 2012
Deltakende region: HV

Lars Akslen, Universitetet i Bergen
Kliniske og molekylærpatologiske analyser av pasienter med familiært malignt melanom
Prosjektperiode: 2004 - 2014
Deltakende region: HV

Etablerte kvalitetsverktøy

- Biobank
    - Diagnostisk biobank for genetiske analyser, 2004

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
    - Forelesning på senioruniversitetet (ingen av publikumsalternativene passer her) om genetisk veiledning og gentester mai 2009, Kurs
    - Foredrag om arvelig kreft i foreningen for brystkreftopererte, Seminar
    - Foredrag om medisinsk genetikk og nye utfordringer, for seniorgruppen i Nito (ingen publikumsalternativer passer), 15.10.09, Seminar

- Spesialisthelsetjenesten
    - Fordrag og deltagelse på Tema Mamma seminar for Vestlandet 05.11.09, Seminar
    - Forelesning om arvelig bryst/eggstokkreft for stråleterapiavsnittet, SUS, Seminar

- Helsepersonell
    - Foredrag om genetisk veiledning ved arvelig kreft, kreftpoliklinikken, HUS, Seminar
    - Foredrag om gentesting arvelig kreft, Bioingeniørdagen 2009, Seminar
    - Foredrag om gentesting ved arvelig kreft jubileumsseminar BDS, SUS, Seminar
    - Veiledet tre hospitanter (sykepleiere) fra hhv videreutdanningen i kreftsykepleie og fra kreftavdelingen, Veiledningsmateriell

- Media
    - Genetisk veileder intervjuet av NRK Puls i etterkant av Åpent møte i Bioteknologinemnda 07.01.09, Intervjuer/oppslag i media
    - Intervju i Dagens Medisin 30.03.09 "Angst hos en av fire som genveiledes", Intervjuer/oppslag i media
    - Intervju i NRK-radio om PhD-avhandlingen "Genetisk veiledning og arvelig kreft", 16.06.09, Intervjuer/oppslag i media
    - Omtale av PhD-prosjekt "Genetisk veiledning og arvelig kreft" i Tidsskrift for den norske legeforening, april 2009, Intervjuer/oppslag i media
    - Overlege intervjuet av NRK Radio (Dagsnytt 18) i etterkant av åpent møte 07.01.09, Intervjuer/oppslag i media
    - Overlege intervjuet av Vårt Land i etterkant av åpent møte i Bioteknologinemnda 07.01.09, Intervjuer/oppslag i media

- Politikere
    - Foredrag om genetisk veiledning ved arvelig kreft, Forskningsrådet 16.06.09, Seminar
    - Foredrag om gentesting ved påvist bryst- eller eggstokkreft, Helsedirektoratet, 16.06.09, Seminar
    - Åpent møte Bioteknologinemnda 07.01.09 om gentesting ved bryst- og eggstokkreft. 2 innlegg (genetisk veileder og overlege), Seminar

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 10 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 9 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 15 timer
Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 2 timer

Regionalt kompetansesenter RK-HB5:

Kompetansesenter i sykehushygiene

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

Regionalt kompetansesenter i sykehushygiene er delt mellom Senter for smittevern og Mikrobiologisk avdeling (MIA). Regionalt kompetansesenter har som 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, kompetansehevende 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/avd/kompsykehushygiene

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

I 2009 bidro senteret i flere nasjonale sammenhenger, særlig i samarbeid med Nasjonalt folkehelseinstitutt (FHI), men også Norsk forum for sykehushygiene, Faggruppen av hygienesykepleiere (NSF), Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål (HD), Nasjonal antibiotikagruppe (Folkehelseinstituttet) Antibiotikasenteret for primærhelsetjenesten (Institutt for samfunnsmedisin, UiO). Senteret har også bidratt med undervisere til Nordiska Högskolan för folkhälsovetenskap og fem studenter i utdanning har gjennomført to ukers praksis ved senteret i 2009. Senteret har i samarbeid med FHI, arrangerte tre dagers etterutdanningskurs for smittevernpersonell. Senteret har også bidratt med flere foredrag og forelesninger ved nasjonale og internasjonale fagkonferanser. Senteret har de siste årene bidratt til å sette flere viktige saker på nasjonale dagsorden, spesielt vil en nevne risikovurderinger innen sykehushygiene og bruk av statistisk prosesskontroll.

Pandemien
Senteret har vært betydelig involvert i, og har brukt store ressurser på beredskapsarbeid, rapportering, vaksinasjon og informasjonsarbeid i forbindelse med pandemien. Arbeidet har vært så omfattende at dette har ført til at andre oppgaver har vært nedprioritert.

Kompetanse/systemoppbygging: For håndtering av utfordringene under pandemien har det vist seg svært nyttig senteret i mange år har arbeidet med og opparbeidet kompetanse vedr influensa og pandemihåndtering. Noen viktige punkter er planlegging og gjennomføring av Øving Hordaland 2007 (tema pandemisk influensa), utkast til ”Plan for massevaksinasjon mot pandemisk influensa i helseforetak”, utgitt av Folkehelseinstituttet (FHI) i 2008 og innlegg på FHIs landsomfattende konferanseserie om massevaksinasjon ved influensapandemi vinteren 2007/2008. I samarbeid med eksternt firma er det tidligere utviklet et webbasert system for registrering av influensavaksinasjon av ansatte, benyttet i Helse vest siden 2004. Erfaringer fra dette har gitt viktige innspill til FHIs registreringssystem PANVAK. I august 2009 ble det i samarbeid med samme firma startet utvikling av et nytt webbasert system for oversikt over og rapportering av inneliggende/innlagte pasienter med influensa for foretakene i Helse vest. Dette var operativt i slutten av november.

Rådgiving, rapportering og samarbeide i Helse Vest: På oppdrag fra fagdirektøren i Helse vest ble det etablert en gruppe med infeksjonsmedisinere og smittevernleger fra helseforetakene i Helse vest. Gruppen ble ledet av overlege ved senteret og rapporterte i perioden med høy aktivitet 2 ganger pr. uke til fagdirektøren om pandemiaktivitet og kapasitet i forhold til nødvendighet av å iverksette beredskap. I tillegg arbeidet gruppen med harmonisering av retningslinjer for innleggelse, besøksrutiner, profylakse med antiviralia og vaksinasjon innen regionen. Det ble opprettet en nettside (Sharepoint) med tilgang for smittevernpersonell i Helse Vest der foretakene la ut interne retningslinjer. Senteret håndterte også en rekke henvendelser fra de andre foretakene i regionen.

Informasjon/media: Bl.a. på bakgrunn av mangeårig arbeid med massevaksinasjon, var overlege ved senteret aktiv med faglig informasjon og også etterspurt av media. Det ble gitt 2 forelesninger (om pandemivaksinasjon) i nasjonale fora, og intervju/deltakelse i debattprogram i landsdekkende radio og TV i tillegg til en rekke andre oppslag i media. Også nyere former som nettmøte ble benyttet, og omfattet med stor interesse. Godt samarbeide med kommunikasjonsavdelingen i Helse Bergen.

Vaksinasjon: Regionalt kompetansesenter i sykehushygiene er integrert i Senter for smittevern i Helse Bergen som hadde ansvar for planlegging og gjennomføring av massevaksinasjon i foretaket. Vaksinasjonen ble gjennomført etter desentralisert modell (Plan for massevaksinasjon) og må betegnes som meget vellykket idet mellom 7000 og 7500 ansatte ble vaksinert, vel 1000 av disse ved senteret.

Forskning: Det ble etablert samarbeid med Influensasenteret ved Universitet i Bergen (v leder Rebecca Cox) om studier på bivirkninger og effekt av pandemivaksinen. Første artikkel er sendt inn og det planlegges flere oppfølgingsstudier.

Evaluering
Kompetansesenteret har fortsatt en viktig funksjon i forhold til samarbeid og kompetanseutvikling innen sykehushygiene i regionen. Gjennomføring av regionale prosjekt støttet av senteret har bidratt til å videre utvikle gode samarbeidsforhold innen smittevernsarbeidet i regionen. Senteret har en svært bred kontaktflate, og den kompetanse senteret besitter er etterspurt av en rekke samarbeidspartnere og institusjoner. Senteret har fortsatt et nært samarbeidsforhold til Nasjonalt folkehelseinstitutt. En er i stor grad involvert i fagutvikling på nasjonalt nivå. I løpet av året har også nye viktige relasjoner blitt etablert.

1,5 årsverk er finansiert av Helse Bergen

Nøkkeltall 2009
Årsverk: 3,50

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2009
Kommedal Oyvind, Kvello Kristine, Skjåstad Rune, Langeland Nina, Wiker Harald G
Direct 16S rRNA gene sequencing from clinical specimens, with special focus on polybacterial samples and interpretation of mixed DNA chromatograms.
J Clin Microbiol 2009 Nov;47(11):3562-8. Epub 2009 sep 9
PMID: 19741089

Beyene Demissew, Bergval Indra, Hailu Elena, Ashenafi Senait, Yamuah Lawrence, Aseffa Abraham, Wiker Harald G, Engers Howard, Klatser Paul, Sviland Lisbet
Identification and genotyping of the etiological agent of tuberculous lymphadenitis in Ethiopia.
J Infect Dev Ctries 2009;3(6):412-9. Epub 2009 jul 1
PMID: 19762953

Koch A M, Eriksen H M, Elstrøm P, Aavitsland P, Harthug S
Severe consequences of healthcare-associated infections among residents of nursing homes: a cohort study.
J Hosp Infect 2009 Mar;71(3):269-74. Epub 2009 jan 14
PMID: 19147254

Baatrup Gunnar, Nilsen Roy M, Svensen Rune, Akselsen Per E
Increased incidence of postoperative infections during prophylaxis with cephalothin compared to doxycycline in intestinal surgery.
BMC Surg 2009;9(():17. Epub 2009 des 7
PMID: 19968872

3 forskningspublikasjoner i 2009
Melling Hansen LJorunn[1], Akselsen P. E.[1], Aksnes J[1], Kleiva J[1], Herud T[1], Bue B[1], Skare Å[1]
The use of needleless connectors at six hospitals in the western part of Norway, - a survey.
Poster IFIC 2009

Husøy A-M, Minde T, Knudsen H, Akselsen PE.
Stikkskader og melderutiner
Innsendt

Abdullah S. Madhun, Per Espen Akselsen, Haakon Sjursen, Gabriel Pedersen, Signe Svindland, Jane Kristin Nøstbakken, Mona Nilsen, Åsne Jul-Larsen, Diane Major, John Wood, Rebecca J. Cox
An adjuvanted pandemic influenza H1N1 vaccine provides early protection.
Manuskript

9 forskningsprosjekt i 2009

Anne Dalheim, Helse Bergen HF
Kunnskapsbaserte retningslinjer
Prosjektperiode: 2009 - 2010
Deltakende region: HV

Eirik Søfteland, Helse Bergen HF
Trygg kirurgi
Prosjektperiode: 2009 - 2011
Deltakende region: HV

Anne Mette Koch, Helse Bergen HF
Analyse av prevalensdata fra 14 år ved Haukeland sykehus
Prosjektperiode: 2009 - 2010
Deltakende region: HV

Rebecca Cox, Universitetet i Bergen
Efficacy and safety of an adjuvanted influenza H1N1 vaccine i health care workers
Prosjektperiode: 2009 - 2011
Deltakende region: HV

Anund Rannestad, Universitetet i Bergen
Konsekvenser av postoperative sårinfeksjoner
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Trine Herud, Helse Bergen HF
Forbruk av håndhygienemidler i relasjon til forekomst av sykehusinfeksjoner
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV

Stig Harthug og Anne-Mette Espe, Nasjonal institusjon
Nordisk MRSA studie utenfor sykehus
Prosjektperiode: 2006 - 2010
Deltakende region: HV

Harald G. Wiker, Høgskolen i Bergen
Development of a subunit vaccine for prevention of turberculosis
Prosjektperiode: 2005 - 2010
Deltakende region: HV

Harald G. Wiker, Universitetet i Bergen
MRSA i Hordaland
Prosjektperiode: 2005 - 2010
Deltakende region: HV

Etablerte kvalitetsverktøy

- Faglig retningslinje
    - AFAs brytningspunkter for bakteriers antibiotikafølsomhet - versjon 1.12. Oslo 2009. ISBN 978-82-92345-11-5, 2009

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 48 timer
Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 75 timer
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 28 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 30 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 75 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Jon Sundal (jon.sundal@helse-stavanger.no), Helse Vest RHF
Ottar Hope (Ottar.hope@haraldsplass.no), Helse Vest RHF
August Bakke (August.Bakke@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Lars Holst- Larsen (Lars.Holst-Larsen@helse-fonna.no), Helse Vest RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykketidspunktet. Følg med på http://hoyspesial.ihelse.net/

Regionalt kompetansesenter RK-HB6:

Kompetansesenter for klinisk forskning

Ansvarlig: **Ernst Omenaas** (eome@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Det regionale kompetansesenteret for klinisk forskning (KKF) har en sentral rolle i styrking av den kliniske forskningen i Helse Vest. Senteret bidrar med høy vitenskapelig kompetanse innen planlegging, gjennomføring, statistisk analyse og publisering av forskning i helseregionen. 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. Senteret bidrar til utvikling av nasjonale system for måling av ressursbruk og resultater av forskningsvirksomheten samt til systemer for håndtering av forskningssøknader og rapporter.

www.helse-bergen.no/avd/kkf

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

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 kunne 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. Det gjøres også egen forskning med metodestudier innen biostatistikk og klinisk epidemiologi.

Medarbeiderne deltar med undervisning i legeutdanningen, i PhD utdanningen og gjennomfører også egne kurs til spesialisthelsetjenesten i sin alminnelighet og til helsepersonell. Denne undervisningen og opplæringen har vært gjennomført i egen region så vel som på landsbasis.

Senteret har gjennom de siste årene evnet å bygge sterkere samarbeidsrelasjoner og nettverk. På det forskningsadministrative planet har senteret regionale koordinerende oppgaver innen måling av forskningsresultater og ressurser. Dette gjelder også innen håndtering av forskningsmidler, forskningssøknader og spesifikke forskningssatsinger i regionen. Senteret har i 2009 bidratt til etablering av nye nettverk innen medisinske kvalitetsregistre. På nasjonalt nivå har senteret og medarbeiderne bidratt til videreutvikling av en nasjonal standard for håndtering av forskningssøknader og rapportering av resultater. I tillegg har medarbeiderne vært aktive i nasjonal utvikling av forskningsdokumentasjonssystemet Norsk vitenskapsindeks. I løpet av året ble det arrangert et dagsmøte om "Data and Safety Monitoring and Interim Analysis in Clinical Trials" ved professor Kyung Mann Kim fra University of Wisconsin-Madison, USA. Det har også vært arrangert kurs for forskere i Helse Førde og forskningsadministrativt nettverksmøte i Helse Stavanger.

Senteret dokumenterer ikke bare egen forskningsvirksomhet, men også forskningsvirksomhet i hele helseregionen. Dette omfatter forskningsmidler som er tildelt av Samarbeidsorganet Helse Vest og universitetene. Denne informasjonen er også tilgjengelig gjennom det regionale forskningsregisteret (http://forskningsprosjekter.ihelse.net/). Vi har oversikt over gjennomførte doktorgrader hvor helseforetakene har bidratt til finansiering eller gjennomføring av prosjektene. Dette rapporteres årlig til Helse Vest og til Helse- og omsorgsdepartementet.

Senteret deltar i internt og ekstern arbeid, inkludert undervisning, tilknyttet kunnskapsbasert praksis. Av eksterne samarbeidspartnere nevnes Høgskolen i Bergen, Kunnskapssenteret og Helsedirektoratet.

Det er i løpet av året utarbeidet nye praktiske rutiner for forskere tilknyttet både Helse Bergen og Universitetet i Bergen. Det er etablert et felles internkontrollsystem for medisinsk og helsefaglig forsking – tilpasset den nye helseforskingsloven. Dette vil være tilgjengelig for de andre foretakene i regionen.

Senteret har startet et gjennomgripende arbeid med å få de nye kvalitetsregistrene opp og gå med den nye hemit teknologiplattformen. - og forskningsprosjekter i hele helseregionen. Arbeidet skal legge forholdene til rette for høy kvalitet, god sikkerhet i datahåndtering, etterlevelse av lovpålagte krav og høyere utnyttelse av opplysningene i eksisterende registre.

Evaluering
Det regionale kompetansesenteret har satt seg ambisiøse mål. I stor grad har senteret lykkes 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 - både kvantitativt og kvalitativt.

Senteret har god faglig kompetanse i klinisk forskningsvirksomhet. Blant medarbeiderne ved senteret er det lege og biostatistiker med professorkompetanse, samt andre med førsteamanuensiskompetanse. De andre forskningsrådgiverne har hovedfag eller mastergrad. Av de totalt 7,0 årsverkene i enheten har 0,6 årsverk blitt benyttet til korttidsstipend i pasientnære doktorgradsprosjekter. Senteret har også medarbeidere som arbeider for å styrke utvikling og innovasjon og kvalitetsregistre innen regionen gjennom tilrettelegging og informasjonsarbeid.

Nøkkeltall 2009
Årsverk: 7,00

36 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Dratva Julia, Gómez Real Francisco, Schindler Christian, Ackermann-Liebrich Ursula, Gerbase Margaret W, Probst-Hensch Nicole M, Svanes Cecilie, Omenaas Ernst Raidar, Neukirch Françoise, Wjst Matthias, Morabia Alfredo, Jarvis Deborah, Leynaert Bénédicte, Zemp Elisabeth
Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies.
Menopause 2009 Mar-Apr;16(2):385-94.
PMID: 19034049

Macsali Ferenc, Real Francisco Gómez, Omenaas Ernst Reidar, Bjorge Line, Janson Christer, Franklin Karl, Svanes Cecilie
Oral contraception, body mass index, and asthma: a cross-sectional Nordic-Baltic population survey.
J Allergy Clin Immunol 2009 Feb;123(2):391-7. Epub 2009 jan 3
PMID: 19121863

Castro-Giner F, Kogevinas M, Imboden M, de Cid R, Jarvis D, Mächler M, Berger W, Burney P, Franklin K A, Gonzalez J R, Heinrich J, Janson C, Omenaas E, Pin I, Rochat T, Sunyer J, Wjst M, Antó J-M, Estivill X, Probst-Hensch N M
Joint effect of obesity and TNFA variability on asthma: two international cohort studies.
Eur Respir J 2009 May;33(5):1003-9. Epub 2009 feb 5
PMID: 19196817

Sundberg Rosita, Torén Kjell, Franklin Karl A, Gislason Thorarinn, Omenaas Ernst, Svanes Cecilie, Janson Christer
Asthma in men and women: Treatment adherence, anxiety, and quality of sleep.
Respir Med 2009 Nov. Epub 2009 nov 10
PMID: 19910178

Hooper Richard, Heinrich Joachim, Omenaas Ernst, Sausenthaler Stefanie, Garcia-Larsen Vanessa, Bakolis Ioannis, Burney Peter
Dietary patterns and risk of asthma: results from three countries in European Community Respiratory Health Survey-II.
Br J Nutr 2009 Dec. Epub 2009 des 9
PMID: 19995472

Castro-Giner Francesc, de Cid Rafael, Gonzalez Juan Ramon, Jarvis Deborah, Heinrich Joachim, Janson Christer, Omenaas Ernst Reidar, Matheson Melanie Claire, Pin Isabelle, Anto Josep Maria, Wjst Matthias, Estivill Xavier, Kogevinas Manolis
Positionally cloned genes and age specific effects in asthma and atopy: an international population-based cohort study (ECRHS).
Thorax 2009 Dec. Epub 2009 des 8
PMID: 19996348

Haegstad Lars K, Bjotveit Torbjørn, Johannessen Ane, Gulsvik Amund
How frequently are physiological variables recorded in the emergency room in patients with obstructive pulmonary diseases and pneumonia?
Prim Care Respir J 2009 Jun;18(2):95-9.
PMID: 18830520

Nielsen R, Johannessen A, Benediktsdottir B, Gislason T, Buist A S, Gulsvik A, Sullivan S D, Lee T A
Present and future costs of COPD in Iceland and Norway: results from the BOLD study.
Eur Respir J 2009 Oct;34(4):850-7. Epub 2009 apr 8
PMID: 19357148

Wilhelmsen Kjersti, Ljunggren Anne Elisabeth, Goplen Frederik, Eide Geir Egil, Nordahl Stein Helge G
Long-term symptoms in dizzy patients examined in a university clinic.
BMC Ear Nose Throat Disord 2009;9():2. Epub 2009 mai 16
PMID: 19445693

Morch Kristine, Hanevik Kurt, Rortveit Guri, Wensaas Knut-Arne, Eide Geir Egil, Hausken Trygve, Langeland Nina
Severity of Giardia infection associated with post-infectious fatigue and abdominal symptoms two years after.
BMC Infect Dis 2009 Dec;9(1):206.
PMID: 20003489

Júlíusson Pétur B, Roelants Mathieu, Eide Geir Egil, Moster Dag, Juul Anders, Hauspie Roland, Waaler Per Erik, Bjerknes Robert
[Growth references for Norwegian children]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Feb;129(4):281-6.
PMID: 19219092

Bjorvatn Cathrine, Eide Geir Egil, Hanestad Berit R, Hamang Anniken, Havik Odd E
Intrusion and avoidance in subjects undergoing genetic investigation and counseling for hereditary cancer.
Support Care Cancer 2009 Nov;17(11):1371-81. Epub 2009 feb 18
PMID: 19224252

Grydeland T B, Dirksen A, Coxson H O, Pillai S G, Sharma S, Eide G E, Gulsvik A, Bakke P S
Quantitative computed tomography: emphysema and airway wall thickness by sex, age and smoking.
Eur Respir J 2009 Oct;34(4):858-65. Epub 2009 mar 26
PMID: 19324952

Aukland S M, Rosendahl K, Owens C M, Fosse K R, Eide G E, Halvorsen T
Neonatal bronchopulmonary dysplasia predicts abnormal pulmonary HRCT scans in long-term survivors of extreme preterm birth.
Thorax 2009 May;64(5):405-10. Epub 2009 jan 21
PMID: 19158126

Hanssen Tove Aminda, Nordrehaug Jan Erik, Eide Geir Egil, Bjelland Ingvar, Rokne Berit
Anxiety and depression after acute myocardial infarction: an 18-month follow-up study with repeated measures and comparison with a reference population.
Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009 Dec;16(6):651-9.
PMID: 19707149

Haugen Arvid S, Eide Geir E, Olsen Marit V, Haukeland Berit, Remme Asa R, Wahl Astrid K
Anxiety in the operating theatre: a study of frequency and environmental impact in patients having local, plexus or regional anaesthesia.
J Clin Nurs 2009 Aug;18(16):2301-10.
PMID: 19583663

Melve Guro Kristin, Myrmel Helge, Eide Geir Egil, Hervig Tor
Evaluation of the persistence and characteristics of indeterminate reactivity against hepatitis C virus in blood donors.
Transfusion 2009 Nov;49(11):2359-65. Epub 2009 aug 21
PMID: 19702654

Aurlien H, Gjerde I O, Eide G E, Brøgger J C, Gilhus N E
Characteristics of generalised epileptiform activity.
Clin Neurophysiol 2009 Jan;120(1):3-10. Epub 2008 des 5
PMID: 19059002

Hanssen Tove Aminda, Nordrehaug Jan Erik, Eide Geir Egil, Hanestad Berit Rokne
Does a telephone follow-up intervention for patients discharged with acute myocardial infarction have long-term effects on health-related quality of life? A randomised controlled trial.
J Clin Nurs 2009 May;18(9):1334-45. Epub 2009 feb 12
PMID: 19220616

Drageset Jorunn, Eide Geir Egil, Nygaard Harald A, Bondevik Margareth, Nortvedt Monica W, Natvig Gerd Karin
The impact of social support and sense of coherence on health-related quality of life among nursing home residents--a questionnaire survey in Bergen, Norway.
Int J Nurs Stud 2009 Jan;46(1):65-75. Epub 2008 aug 21
PMID: 18721922

Skorge Trude D, Eagan Tomas Ml, Eide Geir Egil, Gulsvik Amund, Bakke Per S
Occupational exposure and incidence of respiratory disorders in a general population.
Scand J Work Environ Health 2009 Nov;35(6):454-61. Epub 2009 sep 9
PMID: 19806271

Skaug Knut, Eide Geir Egil, Gulsvik Amund
Hospitalisation days in patients with lung cancer in a general population.
Respir Med 2009 Dec;103(12):1941-8. Epub 2009 jun 17
PMID: 19539455

Apelseth Torunn O, Bruserud Oystein, Wentzel-Larsen Tore, Hervig Tor
Therapeutic efficacy of platelet transfusion in patients with acute leukemia: an evaluation of methods.
Transfusion 2009 Dec. Epub 2009 des 18
PMID: 20030789

Brydøy Marianne, Oldenburg Jan, Klepp Olbjørn, Bremnes Roy M, Wist Erik A, Wentzel-Larsen Tore, Hauge Erik R, Dahl Olav, Fosså Sophie D
Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors.
J Natl Cancer Inst 2009 Dec;101(24):1682-95.
PMID: 19940282

Røsvik A S, Hervig T, Wentzel-Larsen T, Ulvik R J
Effect of iron supplementation on iron status during the first week after blood donation.
Vox Sang 2009 Oct. Epub 2009 okt 28
PMID: 19874572

Vaage Aina Basilier, Tingvold Laila, Hauff Edvard, Van Ta Thong, Wentzel-Larsen Tore, Clench-Aas Jocelyne, Thomsen Per Hove
Better mental health in children of Vietnamese refugees compared with their Norwegian peers - a matter of cultural difference?
Child Adolesc Psychiatry Ment Health 2009;3(1):34. Epub 2009 okt 21
PMID: 19845965

Røsvik A S, Ulvik R J, Wentzel-Larsen T, Hervig T
The effect of blood donation frequency on iron status.
Transfus Apher Sci 2009 Dec;41(3):165-9. Epub 2009 okt 9
PMID: 19819187

Zubac Dragomir P, Bostad Leif, Kihl Björn, Seidal Tomas, Wentzel-Larsen Tore, Haukaas Svein A
The expression of thrombospondin-1 and p53 in clear cell renal cell carcinoma: its relationship to angiogenesis, cell proliferation and cancer specific survival.
J Urol 2009 Nov;182(5):2144-9. Epub 2009 sep 15
PMID: 19758660

Norekvål Tone M, Fridlund Bengt, Moons Philip, Nordrehaug Jan E, Sævareid Hans I, Wentzel-Larsen Tore, Hanestad Berit R
Sense of coherence-a determinant of quality of life over time in older female acute myocardial infarction survivors.
J Clin Nurs 2009 Sep. Epub 2009 sep 3
PMID: 19732247

Tuseth V, Pettersen R J, Epstein A, Grong K, Husby P, Farstad M, Wentzel-Larsen T, Rotevatn S, Nordrehaug J E
Percutaneous left ventricular assist device can prevent acute cerebral ischaemia during ventricular fibrillation.
Resuscitation 2009 Oct;80(10):1197-203. Epub 2009 jul 23
PMID: 19631443

Sorbye Halfdan, Pfeiffer Per, Cavalli-Björkman Nina, Qvortrup Camilla, Holsen Mari H, Wentzel-Larsen Tore, Glimelius Bengt
Clinical trial enrollment, patient characteristics, and survival differences in prospectively registered metastatic colorectal cancer patients.
Cancer 2009 Oct;115(20):4679-87.
PMID: 19562777

Karlsdottir Asa, Muren Ludvig Paul, Wentzel-Larsen Tore, Johannessen Dag C, Haukaas Svein Andreas, Halvorsen Ole Johan, Dahl Olav
Outcome in intermediate or high risk prostate cancer patients receiving radiation dose and hormone therapy.
Acta Oncol 2009;48(6):874-81.
PMID: 19488886

Kroken Rune A, Johnsen Erik, Ruud Torleif, Wentzel-Larsen Tore, Jørgensen Hugo A
Treatment of schizophrenia with antipsychotics in Norwegian emergency wards, a cross-sectional national study.
BMC Psychiatry 2009;9():24. Epub 2009 mai 16
PMID: 19445700

Tuseth Vegard, Salem Mohamed, Pettersen Reidar, Grong Ketil, Rotevatn Svein, Wentzel-Larsen Tore, Nordrehaug Jan Erik
Percutaneous left ventricular assist in ischemic cardiac arrest.
Crit Care Med 2009 Apr;37(4):1365-72.
PMID: 19242324

Vik-Mo Einar Osland, Øksnes Marianne, Pedersen Paal-Henning, Wentzel-Larsen Tore, Rødahl Eyvind, Thorsen Frits, Schreiner Thomas, Aanderud Sylvi, Lund-Johansen Morten
Gamma knife stereotactic radiosurgery of Nelson syndrome.
Eur J Endocrinol 2009 Feb;160(2):143-8. Epub 2008 nov 7
PMID: 18996962

Røsvik A S, Hervig T, Wentzel-Larsen T, Ulvik R J
Iron status in Norwegian blood donors: comparison of iron status in new blood donors registered in 1993-1997 and in 2005-2006.

Vox Sang 2009 Jan;96(1):49-55.
PMID: 19121198

7 forskningspublikasjoner i 2009

Carlsen K C L, Staff A, Omenaas E et.al.
Forskningshåndboken fra ide til publikasjon
ISBN 978-82-473-0022-0

Drønen Anne
Gruppetrening med pilates for personer med Bekhterevs sykdom
Mastergrad i fysioterapivitenskap, UiB august 2009

Lerfald S, Thorstensen R, Kjelsaas MB, Grimsgaard AS, Anderssen V, Øien BM, Vad R
RHF-enes fellesrapport: Regionale forskningsmidler, resultater og ressursbruk
KKF Forskningsrapport 2009-03, ISBN 978-82-8045-019-7

Forskerskolen i klinisk medisin
Vitenskapelige presentasjoner – sammendrag fra 2008
KKF Forskningsrapport 2009-01

Lerfald S, Thorstensen R
Faglig rapportering 2008, forskningsprosjekter, nasjonale funksjoner, nasjonale og regionale kompetansesentre
KKF Forskningsrapport 2009-02, ISBN 978-82-8045-018-0

Drageset, Jorunn; Natvig, Gerd Karin; Eide, Geir Egil; Bondevik, Margareth; Nortvedt, Monica W; Nygaard, Harald A.
Health-realted quality of life among old residents of nursing homes in Norway.
International Journal of Nursing Practice 15 (5) 455-466.

Marie Heimseter
En sammenlignende studie av CT og urografi med vekt på stråledose og bildekvalitet.
Mastergrad i radiografi, UiB september 2009

10 doktorgrader er avlagt i 2009

Torhild Heggestad
Hospital readmissions and the distrbution of health care
Disputert: April 2009
Hovedveileder: Nils Erik Gilhus

Jan-Erik Gjertsen
Surgical treatment of hip fractures in Norway
Disputert: April 2009
Hovedveileder: Jonas Meling Fevang

Jorunn Drageset
Healt-related quality of life among nursing home residents
Disputert: Mai 2009
Hovedveileder: Berit Rokne

Cathrine Bjorvatn
Genetic counseling and hereditary cancer. A prospective study with emphasis on psychosocial aspects
Disputert: April 2009
Hovedveileder: Berit Rokne

Tove Aminda Hanssen
Improving outcomes after acute myocardial infarction:Implementing post-discharge interventions providing information and support
Disputert: Juni 2009
Hovedveileder: Berit Rokne

Erling Myrseth
Clinical Studies of Vestibular Schwannomas
Disputert: Februar 2009
Hovedveileder: Morten Lund-Johansen

Ása Karlsdóttir
Radiation therapy combined with hormone treatment for primary prostate cancer. Effects of radiation dose escalations and assessm
Disputert: Mai 2009
Hovedveileder: Olav Dahl

Marianne Voll-Aanerud
The Association of Respiratory Symptoms and Health-related Quality of life in the General Population

Disputert: Juni 2009
Hovedveileder: Per Bakke

Vegard Tuseth
Percutaneous left ventricular assist device in cardiac arrest
Disputert: Desember 2009
Hovedveileder: Jan Erik Nordrehaug

Tone Norekvål
Patient-reported outcomes in women after myocardial infarction - a longitudinal study of quality of life, sense of coherence and
Disputert: Oktober 2009
Hovedveileder: Berit Rokne

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Helsepersonell
    - Opplæringskurs i eRapport for Helse Sør-Øst, Kurs
    - Statistisk metode med SPSS, Førde 15-16.juni, Kurs
    - Utvikling av e-læringskurs i SPSS, Kurs
    - Ledelse, organisasjon og samhandling i helsevesenet - kunnskapsutveksling og utvikling av nye forskningsideer i Helse Vest, Konferanse
    - Nasjonalt forum for forskningsadministrative systemer i helseforetakene, Konferanse
    - Regionalt nettverksmøte for forskningsadministrativt personell, Konferanse
    - Samarbeidsorganets regionale forskningskonferanse 2009, i Stavanger, Konferanse
    - Data and Safety Monitoring and Interim Analysis in Clinical Trials" v/ prof KyungMann Kim, Univ of Wisconsin-Madi, Seminar
    - heldags informasjonsmøte om satsingen på kvalitetsregistre i Helse Vest, Seminar

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 2 dager

Regionalt kompetansesenter RK-HS7:

Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter (RAKOS)

Ansvarlig: **Olav Eielsen** (eiol@sus.no), Helse Stavanger HF

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 behandlingskjede, en kjede som dannes av de akuttmedisinske tjenester i kommunehelsetjenesten og spesialisthelsetjenestens prehospitale tjenester inklusiv sykehusenes akuttmottak. Senteret skal medvirke til samordning, faglig samarbeid og utvikling og forskning innen disse fagområdene. Hvert foretak skal imidlertid drive sine prehospitale tjenester som en integrert del i foretakets øvrige virksomhet.

www.rakos-helsevest.no/

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

Forskning
Fra 2006 har forskningsdelen i RAKOS vært skilt ut som en egen enhet med eget budsjett og administrativt knyttet direkte opp mot stabsfunksjonen for FoU i Akuttklinikken, SUS.

RAKOS forskning ledes av et forskningsutvalg bestående av professor *Eldar Søreide*, Akuttklinikken, Stavanger Universitetssjukehus (SUS), overlege dr. med *Jon-Kenneth Heltne*, Prehospital Seksjon, KSK, Haukeland Universitetssykehus (HUS), forskningssjef dr. med Hans Morten Lossius, Norsk Luftambulanse og SUS. Leder av utvalget har vært Eldar Søreide.

Rakos forskning støtter forskningsprosjekter relatert til prehospital akuttmedisin. I tildelingen av midler har vi utover vitenskapelig kvalitet også tillagt følgende forhold ved søknadene: a) regional forankring og samarbeid, og b) stor overføringsverdi til klinisk praksis.

Det vanlige RAKOS søknadsskjema skjema har vært brukt. Tildelingen av forskningsmidler har skjedd en gang i året etter søknadsfrist 1.april og ut ifra den eksisterende økonomiske rammen. Eventuelle ekstra midler har vært tildelt etter egen søknad etter 1.oktober. For 2009 betyr det at Prosjektet ”Prehospital hypotermi profylakse” ved dr. Øyvind Thommassen, HUS har fått tildelt en engangsstøtte på kr. 200 000 før jul. Også i 2009 har Forskningsutvalget bestemt å bruke mesteparten av tildelte midler til å finansiere to 50 % kombistillinger (forskning og klinisk arbeid) tilknyttet de prehospitale tjenester i Bergen og Stavanger. Finansieringen fortsetter i 2010. Bakgrunnen er behovet for å bygge opp den akademiske kompetansen hos leger som direkte deltar i den prehospitale tjenesten i Helse Vest. Dette vil i neste omgang komme RAKOS til gode..

RAKOS Stipendiatene er: overlege *Bård E. Heradstveit*, Prehospital Seksjon, Kirurgisk Service Klinikk, HUS, og overlege *Thomas Lindner*, Prehospital Seksjon, Akuttenheten- Divisjon Medsinsk Service, SUS. Begge er i ferd med å avslutte PhD prosjekt innen området klinisk hjertestansforskning og regner med å levere inn avhandling i 2010-11. Deler av arbeidene har vært presentert som abstrakt på internasjonale kongresser i 2008-2009 og flere manus er ”in preparation” eller ”submitted” til internasjonale fagfelle tidsskrifter.

Faglige nettverk
Nettverksforumet består av ledere og faglig systemansvarlige / rådgivere for ambulanse-/nødmeldetjenesten og luftambulansetjenesten innen hvert helseforetak. Det er avholdt 4 møter i nettverket i 2009.

Aktiviteten konsentrert om a) videreutvikling av et faglig kompetansenettverk, initiere og følge opp akuttmedisinske prosjekter, b) samordning: Utstyr, prosedyrer, faglige retningslinjer, c)

veiledning/utarbeidelse av kursopplegg, d) høringsuttalelser, e) arbeid med aktuelle akuttmedisinske problemstillinger og f) sekretariatsfunksjon for planarbeid.

Spesielle saker har hatt fokus i 2009:
- Utvikling av telemedisin
- Utvikle samhandling
- Sikre medisinsk nødnummer 113.
- Utvikling av nettbasert undervisning.
- Igangsatt nettbasert fellesundervisning for de fire AMK-sentralene i Helse Vest. Undervisningen er foreløpig 1 g pr måned, og planen er å utvide til de andre faggruppene. Undervisningen går på omgang i helseforetakene.
- Nettbasert individuell kompetanseutvikling.
- E-learning

Følgende saker illustrer virksomheten:
- Plan for Prehospitale tjenester – forslag til implementering
- Felles ambulansejournal Helse Vest
- Kuvøsetransporter – samhandling mellom luftambulanse og ambulanse
- Felles oppfatning vedr IKT-behov (Service Level Agreement (SLA))
- Retningslinjer i Helse Vest for rekvirering av luftambulansen
- Intern revisjon – behandlet fram felles systemer i helseforetakene
- Arbeid med Læreportalen i Helse Vest.
- Pandemiberedskap i Helse Vest vedr prehospitale tjenester
- Nye nødnettet innspill fra nettverket.
- Rett pasient til rett sykehus/hvilke pasienter skal hvor i Helse Vest?
- Samhandling med kommunehelsetjenesten
- Utvikle AMK-funksjon
- Høring: Kompetansebevis for førere av utrykningskjøretøy
- Medisinsk systemansvar i AMK og ambulansetjenesten
- Revisjon av kjøretøyforskriften – ambulanse
- Erfaringer med nye regler for underhengende operasjoner i luftambulansetjenesten
- Airdoc- reg.program for luftambulansetjenesten

Prosjekttildelinger (utviklingsprosjekter) 2009: 1) Prehospital fødselsomsorg, 2) First responder – ambulansetjenesten og 3) Ambulanseprosjekt – samhandling med kommunehelsetjenesten.

I tillegg pågår 8 andre prosjekter

Evaluering
Organisering: RAKOS er nå lagt inn under Divisjon for Medisinsk Service. Divisjonsdirektør Frydnes er adm. overordnet leder for RAKOS, og styringsgruppen er avviklet. Erfaringen med denne organiseringen er svært god. RAKOS er administrativt gitt gode rammebetingelser for videre utvikling. Samarbeidet med Helse Vest er fortsatt svært godt.

Representasjon: Referansegruppe: NAKOS, Oslo Universitetssykehus, Styringsgr:Norsk senter for Sjøfartsmedisin, Helse Bergen, AMIS nasjonale ref.gr, Legeforeningens gruppe for revisjon av Norsk indeks for med. nødhjelp, Ref.gr. for KOKOM, Faglig råd for helse og sosialfag Utdanningsdirektoratet, Nasjonalt redningsfaglig råd, Nasjonal gr. for "Samvirke på skadestedet"- Helsedirektoratet, Norsk resuscitasjonsråds utvalg for AHLR, Med.lederforum, Statens Luftambulanse. Repr. fra RAKOS også engasjert i prosjektgrupper for "Nytt Nødnett". Konklusjon: Denne representasjonen er faglig verdifull.

Bemanning: Oppgavene krever økning i bemanning: Bør i 2010 økes - jfr NIFU-STEP. Faste stillinger er leder 20 % stilling og adm. leder 50 % stilling. Fagkoordinatorer: Forskning 20 %, Ambulanse 20 %, Luftambulanse 20 %, Medisinsk nødmeldetjeneste 20 %, Teknisk systemkoordinator- medisinsk nødmeldetjeneste 20 %, Beredskap 20 % stilling (pt ubesatt). I tillegg kommer engasjementer i forbindelse med prosjektarbeid.

Nøkkeltall 2009
Årsverk: 1,90

4 forskningspublikasjoner i 2009

Bjørshol CA, Lindner TW, Søreide E, Moen L, Sunde K.
Hospital employees improve basic life support skills and confidence with a personal resuscitation manikin and a 24-min video ins
Resuscitation. 2009;80:898-902.

Lindner TW, Søreide E.
Rules for termination of prehospital resuscitation -- What impact would they have on patients who are transferred without return
Abstrakt. 30th SSAI Congress, June 2009. Odense, Danmark.

Lindner T, Hapnes SA and Søreide E
Out of hospital cardiac arrest (OHCA) patients without return of spontaneous circulation (ROSC) - should they be transported wi
Abstrakt. Scandinavian Update 2009, April 2009. Stavanger, Norge.

Heradstveit BE, Heltne JK.
How would you like your brain? Soaking wet? Dried and lean? Something between?
Abstrakt. International Hypothermia Symposium, Sept 2009.

2 forskningsprosjekt i 2009

Thomas Lindner / Eldar Søreide, Helse Stavanger HF
Hjertestansprosjekt
Prosjektperiode: 2007 - 2011
Deltakende region: HV

Bård E. Heradstveit /Jon-Kenneth Heltene, Helse Bergen HF
Hjertestansprosjekt
Prosjektperiode: 2007 - 2011
Deltakende region: HV

Etablerte kvalitetsverktøy

- Faglig retningslinje
  - Norsk medisinsk indeks. RAKOS har deltatt i uttesting av revidert versjon av Norsk indesk, 2009
  - MOM- Utvikling av felles prosedyreverk for ambulansetjenesten i Helse Vest, 2009

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Spesialisthelsetjenesten
  - Nettverksmøter, Seminar

- Helsepersonell
  - Infomøter med prosjektledere for RAKOS-prosjekter, Konferanse
  - Nasjonal konferanse - medisinsk nødmeldetjeneste - RAKOS medarrangør (ref www.ramk.no), Konferanse

- Media
  - Kronikk i Stavanger Aftenblad , Intervjuer/oppslag i media

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 30 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 20 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 20 dager

Referansegruppe - faglig forankring

Overlege dr. med Jon-Kenneth Heltne, Prehospital Seksjon, KSK, Haukeland Universitetssykehus (HUS) (jkhe@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Forskningssjef dr. med Hans Morten Lossius, Norsk Luftambulanse og SUS. (hmlo@online.no), Annen tilhørighet

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykketidspunktet. http://hoyspesial.ihelse.net/

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) har gjennom mandat fra Helse Vest fått tildelt fire hovedoppgaver; forskning og fagutvikling, undervisning, nettverksbygging og funksjon som regional koordinerende enhet for habilitering og rehabilitering. Det var styret i Helse Vest RHF som, i desember 2006, besluttet at RKHR skulle etableres som ledd i Helse Vest sin langvarige satsing på habilitering og rehabiliteringsfeltene. Avgjørelsen om å lokalisere RKHR til Helse Bergen HF ble tatt i mars 2007, hvor RKHR er organisert som egen enhet ved ReHabiliteringsklinikken.

I november 2009 besluttet Helse Vest å etablere regional vurderingsenhet for inntak av pasienter til de private rehabiliteringsinstitusjonene. Det ble samtidig bestemt at vurderingsenheten skulle legges til det regionale kompetansesenteret for habilitering og rehabilitering. RKHR har referansegruppe med representasjon fra helseforetak, kommuner, private sykehus og rehabiliteringsinstitusjoner, universitet, høgskoler og Regionalt brukarutval. Referansegruppen har rådgivende funksjon. I 2009 skiftet ett av gruppens medlemmer. Øverste besluttende organ er styringsgruppen.

RKHR har utarbeidet Strategi- og tiltaksplan for perioden 2008 - 2012. Les mer på RKHR sin nettside: www.helse-bergen.no/kompetansesenter-habrehab

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

I 2009 ble oppgaven "funksjon som regional koordinerende enhet for habilitering og rehabilitering" videreutviklet i betydelig grad. At RKHR fra høsten 09 fikk medarbeidere med bindeleddsfunksjon til koordinerende enhet/funksjon i alle fire helseforetak i regionen bidro sterkt til dette. Koordinerende funksjon er forankret i Forskrift for habilitering og rehabilitering, og innhold og oppgaver ble søkt løst i henhold til de føringer som forskriften gir. Dette innebærer at regional koordinerende funksjon skal ha oversikt over og kontakt med habiliterings- og rehabiliteringsenheter i spesialisthelsetjenesten og kommunene i regionen samt private sykehus og rehabiliteringsinstitusjoner. Funksjon skal også legge tilrette for etablering av møteplasser for tverrfaglig samarbeid mellom sykehus og kommuner på feltene. Ila 2009 var RKHR i kontakt med 67 av kommunene i regionen, alle private sykehus og rehabiliteringsinstitusjoner, samt de fleste relevante enheter i sykehusene i regionen. Alle disse aktørene ble samlet i et "kontaktnettverk" som ble gjort tilgjengelig via RKHR sin nettside for regional koordinerende funksjon. Kontaktnettverket ble forsøkt løpende oppdatert. Det ble etablert tverrfaglige møteplasser i Helse Fonna, Helse Bergen og Helse Førde. Møteplassene ble ledet/koordinert fra RKHR og arbeid startet for å etablere arbeidsutvalg for disse i hvert foretaksområde. En startet også innsats for å søke tilknytning av møteplassene til andre relevante samarbeidsstrukturer mellom sykehus og kommuner. Opplysningstelefonen for habilitering og rehabilitering (gratis grønt nummer), som RKHR drev i samarbeid med øvrige regionale koordinerende enheter i landet, besvarte til sammen 176 henvendelser fra pasienter, pårørende og helsepersonell i Helse Vest regionen. I tillegg besvarte RKHR en rekke henvendelser med spørsmål og problemstillinger om habilitering og rehabilitering via vanlig telefon.

I juli forelå Forskningsprogram for habilitering i Helse Vest. Programmet ble planlagt, utviklet og utarbeidet av RKHR. I utviklingsprosessen knyttet RKHR til seg 3 skrivegrupper med representanter fra habiliteringsvirksomhet i Helse Vest regionen. Gruppene var ledet av nasjonale ressurspersoner på feltet. Programmet gikk inn for etablering av to regionale forskningsnettverk; et nettverk for effektevaluering i habilitering og et nettverk for organisering av habiliteringstilbud. Prosess for formell etablering av knutepunkt for de to regionale forskningsnettverkene, ved Stavanger og Haukeland universitetssykehus, startet opp på høsten. I forbindelse med denne prosessen ble det også utarbeidet felles mandat for nettverkene. Dette la bl.a. føringer for at forskning og aktiviteter må skje på tvers av helseforetak, avdeling og fag, og også inkludere andre relevante sektorer/aktører utenfor spesialisthelsetjenesten, samt brukere. Forskning i nettverkene skal planlegges og gjennomføres med

tanke på hele livsløpet; barn, ungdom og voksne. Aktiviteter i begge nettverkene vil bli samordnet gjennom en regional nettverksgruppe som vil bli etablert og ledet av RKHR. Forskningsprogram for habilitering i Helse Vest er tilgjengelig i PDF fra RKHR sin nettside.

RKHR ledet nasjonal skrivegruppe i arbeidet med å ferdigstille programnotat for nasjonal forskningssatsing innen muskel- og skjelettlidelser. Notatet ble levert til Det regionale samarbeidsorganet i Helse Vest den 27. mars og presentert på møte i Nasjonal samarbeidsgruppe for medisinsk og helsefaglig forskning (NSG) den 20. mai. I etterkant av dette igangsatte Helse Vest prosess for hvorledes satsingen skulle følges opp i det videre. Endelig avklaring forventes i 2010.

RKHR tok initiativ til og/eller deltok i flere fagutviklingsprosjekter/oppgaver som andre igangsatte. I ReHabiliteringsuka arrangerte RKHR regionalt seminar om samhandling for 130 deltakere. RKHR deltok i utarbeiding av to nasjonale normerende dokumenter; Handlingsplan for habilitering av barn og unge og Veileder for voksenhabiliteringstjenesten, og var også representert i regional prosjektgruppe for etablering av vurderingsenhet for inntak av pasienter til de private rehabiliteringsinstitusjonene. RKHR har i samarbeid med Universitetsforlaget og SOR gitt bidrag til å utvikle lærebøker i habilitering for helsefaglige grunnutdanninger. I 2009 forelå boka "Utviklingshemning og habilitering - innspill i habiliteringsprosessen". RKHR er hovedredaktør for bok om barne- og ungdomshabilitering som etter planen skal utgis i 2011.

Evaluering
RKHR har lagt planer for videreutvikling av kontaktnettverket i habilitering og rehabilitering i 2010. Dette vil bl.a. danne grunnlag for etablering av fag- og samarbeidsnettverk på feltene. RKHR har startet prosess med å utvikle mandat og retningslinjer for innhold og drift av slike nettverk.

Forskningsprogram for habilitering i Helse Vest er det første i landet, som RKHR kjenner til, på dette feltet. Habilitering er et forskningssvakt område regionalt og nasjonalt, og oppbygging og drift av to regionale forskningsnettverk i habilitering vil derfor kreve vedholdende oppfølging og støtte gjennom flere år. RKHR er beredt til å følge opp denne oppgaven.

Planlegging, utvikling og utarbeiding av Forskningsprogram for rehabilitering og etablering og drift av regional vurderingsenhet for inntak til private rehabiliteringsinstitusjoner, er to store oppgaver som RKHR skal ta fatt på og følge opp fra 2010. RKHR gjennomfører nå rekrutteringsprosesser for utviding av virksomheten.

Ved starten av året hadde RKHR leder, rådgiver for koordinering og forskningsleder i til sammen 2,5 årsverk. I tillegg 0,5 årsverk rådgiver med bindeleddsfunksjon i Helse Fonna. Fra februar 0,4 rådgiver med bindeleddsfunksjon i Helse Førde og fra august samme i Helse Stavanger. Nøkkelpersonell for videreutvikling av oppgaven som regional koordinerende funksjon var med dette på plass. Rekrutteringsprosesser ad forskningsrådgiver i rehabilitering, rådgiver med bindeleddsfunksjon til Helse Bergen, samt personell til vurderingsenheten startet. Også startet prosess for å knytte medarbeidere til RKHR i forbindelse med implementering av "Forskningsprogram for habilitering". Fra juli gikk 0,5 årsverk forskningsleder over i 0,2 årsverk som forsker. Forsker hadde overlegepermisjon fra juli til desember.

Nøkkeltall 2009
Årsverk: 3,50

2 forskningsprosjekt i 2009
Jan Sture Skouen, Universitetet i Bergen
"Slagbehandlingskjeden - Bergen. Et samarbeidsprosjekt mellom 1. og 2. linjetjenesten
Prosjektperiode: 2008 - 2012
Deltakende region: HV

Jan Sture Skouen, Helse Bergen HF
Effekt av tverrfaglig poliklinisk behandling hos pasienter med mild traumatisk hodeskade
Prosjektperiode: 2008 - 2012
Deltakende region: HV HSØ

Etablerte kvalitetsverktøy
• Faglig retningslinje

- Forskrift om habilitering og rehabilitering, 1999
- Forskrift Individuelle planer, 2001
- Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering, 2008

• Regional retningslinje
- Regional plan for habilitering og rehabilitering i Helse Vest, 2006

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

• Pasienter og pårørende
- Innlegg om RKHR på regional rehabiliteringskonferanse, Konferanse
- Informasjonsmøte om RKHR inkl. regional koordinerende funksjon til regionalt brukarutval, Seminar
- Informasjonsmøte om RKHR og koordinerende funksjon for brukerutvalget i Helse Bergen, Seminar
- Informasjonsmøte om RKHR og koordinerende funksjon til brukerutvalg i Helse Førde, Seminar

• Kommunehelsetjenesten
- 18 informasjonsmøter om RKHR og bindeleddsfunksjon til koordinerende enhet i kommuner i Helse Førde foretaksområde, Seminar
- Arbeidsseminar om organisering av koordinerende funksjon og arbeid med individuell plan, Etne kommune, Seminar
- Innlegg om koordinerende enhets funksjon og roller for Samarbeidsutvalg, Helse Bergen foretaksomr., Seminar
- Bidratt med informasjon om habilitering på Nasjonalt kompetansemiljø om utviklingshemning, NAKU, sin nettside, Veiledningsmateriell

• Spesialisthelsetjenesten
- 2 kurs om individuell plan, Helse Bergen, Kurs
- 8 kurs om individuell plan, sykehus/kliniske avd. Helse Fonna, Kurs
- 3 informasjonsmøter om RKHR og bindeleddsfunksjon til koordinerende funksjon, til enheter i Helse Førde, Seminar
- 7 informasjonsmøter om RKHR og bindeleddsfunksjon til koordinerende enhet ved kliniske avd. i Helse Stavanger , Seminar
- 9 informasjonsmøter om RKHR og bindeleddsfunksjon til koordinerende enhet i kliniske avd. Helse Bergen, Seminar
- Deltatt i utviklingsprosjekt for habiliteringstilbud i Helse Stavanger, Seminar
- Innlegg om koordinerende enhets funksjon på møte i Helse Fonna, Seminar
- Innlegg om regional koordinerende funksjon, Kommunegruppe, Helse Bergen, Seminar
- Møte i Helse Fonna med info om RKHR og dialog om samarbeid, Seminar
- Undervisning/veiledning om HRRP prosedyrekoder ved PBU, Helse Bergen, Seminar

• Helsepersonell
- 4 kurs om individuell plan, kommuner i Helse Fonna foretaksomr., Kurs
- Innlegg om individuell plan, Helse Fonna, Kurs
- Kurs om individuell plan, Røde Kors Haugland rehabilitering, Kurs
- Undervisning om rehabilitering, Røde kors Haugland rehabilitering, Kurs
- Arrangert nettverkskonferanse for koordinerende enheter i Helse Førde foretaksområde, Konferanse
- Deltatt i å arrangere nasjonal konferanse om forskning i habilitering, Konferanse
- Deltatt i å arrangere nasjonal videokonferanse om rehabilitering, ReHabiliteringsuka, Konferanse
- Foredrag om "Perspektiver på helse og habilitering" på boklanseringskonferanse, Konferanse
- Foredrag om forskning i habilitering, Konferanse
- Formidlet informasjonsmateriell om RKHR og habilitering/rehabilitering på nasjonal konferanse i ergoterapi, Konferanse
- Innlegg om individuell plan på nettverksmøte for palliativ behandling, Haugaland, Konferanse
- Innlegg om RKHR inkl. regional koordinerende funksjon i Helsedirektoratet, Konferanse
- Innlegg om RKHR på regional konferanse om habilitering, ReHabiliteringsuka, Loen, Konferanse
- 3 innlegg på regionalt fagseminar om samhandling i ReHabiliteringsuka , Seminar
- Arrangert og deltatt på seminar i Nasjonalt nettverk for regionale koordinerende enheter, Seminar
- Arrangert regionalt fagseminar om samhandling i ReHabiliteringsuka, Seminar
- Arrangert seminar for koordinerende enheter i Helse Bergen foretaksområde, Seminar
- Arrangert seminar for koordinerende enheter i Helse Fonna foretaksområde, Seminar
- Deltatt på seminar i Nasjonalt nettverk for regionale koordinerende enheter , Seminar
- Informasjon om RKHR og koordinerende funksjon i Helse Bergen, Barnas fysioterapisenter, Seminar
- Informasjonsmøte om RKHR inkl. regional koordinerende funksjon ved fem private rehabiliteringsinstitusjoner i Helse Vest, Seminar
- Innlegg om individuell plan på nettverksmøte, psykisk helsevern, Haugalandet, Seminar
- Innlegg på årsmøte i Norsk forening for ryggforskning, Seminar
- Møte med info og dialog om RKHR og bindeleddsfunksjon i Helse Førde ved Senter for helseforskning, Førde, Seminar
- Presentasjon av rapport om Nasjonal forskningssatsing innen muskel- og skjelettlidelser , NSG, Seminar
- Elektronisk samhandling i Nasjonalt nettverk for koordinerende enheter, Nettmøte

Referansegruppe - faglig forankring

Kim Sperstad (kim.sperstad@haraldsplass.no), Helse Vest RHF
Inger Johanne Osland (inger.osland@rehabiliteringssenter.no), Helse Vest RHF
Dagfinn Dahle (dagfinn.dahle@hsr.as), Helse Vest RHF
Kari Fredriksen (kafr@sus.no), Helse Vest RHF

Marie Mellingen (marie.mellingen@helse-fonna.no), Helse Vest RHF
Janny Anita Strøm Dvergsdal (janny.strom.dvergsdal@helse-forde.no), Helse Vest RHF
Anne Halding (Anne.Halding@hisf.no), Annen tilhørighet
Arnhild Grostol (arnhild.grostol@sveio.kommune.no), Annen tilhørighet
Bente Gunnarshaug (bente.gunnarshaug@stavanger.kommune.no), Annen tilhørighet
Helga Kaale (helga.kaale@bergen.kommune.no), Annen tilhørighet
Hege Randi Eriksen (hege.eriksen@unifob.uib.no), Annen tilhørighet
Kari Vevatne (kari.vevatne@uis.no), Annen tilhørighet
Tone Kringeland (tone.kringeland@hsh.no), Annen tilhørighet
Anne Brit Sørsdahl (anne.sorsdahl@isf.uib.no), Annen tilhørighet
Else-Berit Ingvaldsen (else-berit@haugnett.no), Annen tilhørighet
Ingeleiv Haugen (Ingeleiv_haugen@yahoo.no), Annen tilhørighet

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykketidspunktet. Følg med på http://hoyspesial.ihelse.net/

Regionalt kompetansesenter RK-HS9:

Regionalt kompetansesenter for tverrfaglig spesialisert behandling av rusmiddelavhengige

Ansvarlig: **Espen Andreas Enoksen** (eaen@sus.no), Helse Stavanger HF

Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning i Helse Vest ble etablert av Helse Vest RHF i 2007. Oppdraget er å fremme forskning og kunnskapsformidling og bidra til fag- og tjenesteutvikling innen rusfeltet. Problemet er rusrelaterte helseskader, sosiale problemer og avhengighet av rusmidler.

Gjennomføring: Egen virksomhet, forpliktende partnerskap med kliniske miljøer og forsknings- og undervisningsmiljø i helseregionen, og samarbeid med nasjonale og internasjonale fagmiljøer. Alle miljøer inviteres til å delta ut fra følgende prinsipp: Ulike miljøer har anledning til å ta egne initiativer som kan stimulere til kunnskapsutvikling og kunnskapsanvendelse gjennom metodeutvikling på feltet. Alle miljøer skal gis anledning til å delta i de temaene som senteret prioriterer, og som bestemte nettverksaktører er blitt gitt ansvar for å drive fram. Alle miljøer som har kompetansemessig forutsetning for det, vil bli invitert til å ta ansvar for et spesifikt temaområde.

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

2009 har vært et spennende år for oss som fremmer forskning og kunnskapsformidling og bidrar til fag- og tjenesteutvikling innen rusfeltet. Strategisk satsing på rusmiddelforskning i Helse Vest, 2009 – 2013(inkludert utvikling og implementering av et kvalitetsregister for rusbehandling)er blitt startet opp. Hovedmålet med denne satsingen er å etablere en rusmiddelforskning i Helse Vest som kan bidra til bedre kvalitet i alle de deler av behandlingsapparatet som arbeider med rusrelatert problematikk. Satsingen inneholder forslag til prosjekt innenfor seks ulike områder som er en videreføring av den kursen for forskningsinnsatsen Korfor har valgt i samråd med oppdragsgiver og i nær dialog med de kliniske fagmiljøene. Følgende temaområder og prosjekt er tatt inn i programmet:

1. Utvikling og implementering av et kvalitetsregister for rusbehandling.

2. Helsetjenesteforskning med særlig vekt på tema som implementering av rus, livsstil og helse - strategier og tiltak i somatiske sykehussettinger, organisering av behandlingsprosesser, studier av brukermedvirkning, studier av flere-nivå-styring og studier av rushelsetjenester i et komparativt perspektiv.

3. Avhengighet med to definerte prosjekt:
    a. Karakteren og tidsperspektivet for normalisering av nevrobiologiske, psykologiske og sosiokulturelle forhold når en person arbeider seg ut av en rusmiddelavhengig posisjon.
    b. Kognitive funksjoner ved langvarig, regelmessig bruk, nedtrapping og seponering av benzodiazepiner.

4. Rus og psykiatri med tre definerte prosjekt:
    a. Rus og depresjon med kartleggings- og epidemiologiske studier i en første fase, og utvikling, implementering og effektevaluering av integrerte behandlingstiltak i en neste fase.
    b. Rusindusert psykose med utvikling av et nytt prosjekt på basis av et samarbeid mellom TIPS III – studien forankret i forskningsmiljøet i Stavanger og psykoseforskningsmiljøet i Bergen.
    c. ADHD-forekomst blant rusmiddelavhengige som er et europeisk samarbeidsprosjekt der Bergensklinikkene utfører den norske delen av prosjektet.

5. Rus og somatikk er et forskningsfelt der det alt er en omfattende forskningsaktivitet. Denne aktiviteten foreslås videreført innenfor denne satsingen, og følgende to forskningstema er aktuelle som tema for nye prosjekt:

   a. Effekter av korte intervensjoner overfor ungdom (og deres foreldre) etter innleggelser for alkoholintoks og skader etter akutt rus
   b. Kartlegginger av somatisk helsetilstand hos rusavhengige og utvikling, utprøving og effektevaluering av behandlingstiltak rettet mot ulike målgrupper

6. Rus, barn og familie er det siste temaet som foreslås prioritert i denne satsingen. Her er det definert fire konkrete prosjekt:
   a. Barn eksponert for rus i svangerskapet er en oppfølgingsstudie for å kunne kartlegge kortsiktige og langsiktige skader og utviklingsforstyrrelser.
   b. Tidlig hjelp til sped- og småbarn i risiko er en studie av et spesielt tiltak som har som mål å øke oppdagelsen, bedre samarbeidet og kvaliteten på tjenester til denne gruppen
   c. Barn, rus og vold er et prosjekt der en vil undersøke effekten av et behandlingstilbud for foreldre med rus og voldsproblematikk
   d. Familieinvolvering i rusbehandling er en studie av to ulike tilnærminger for involvering av familier i rusbehandling; en "pårørende-modell" og en "familieterapi-modell".

Dette er et svært ambisiøst forskningsprogram, som bare kan la seg realisere gjennom en god blanding av styring og samarbeid. Gjennom Korfor er det etablert en nettverksorganisasjon som vil kunne danne et godt utgangspunkt for å realisere programmet. Ut over den organisasjon som alt er etablert, foreslås det at styringen styrkes gjennom etableringen av et Advisory Board som både skal kvalitetssikre de enkelte prosjektene og løpende evaluere progresjonen og resultatene som oppnås i de enkelte prosjektene. Styringen vil også sikres gjennom de krav om rapporteringer og føringer som gis fra Helse Vest og Samarbeidsorganet i Helse Vest. Videre foreslås det at samarbeidet mellom de involverte miljøene styrkes ved at de enkelte temaområdene organiseres som forskningsnettverk med ansvarlige ledere rekruttert fra Korfors ledelse og rådgiverstab.

Korfor bidrar meget aktivt i fag- og tjenesteutvikling på rusfeltet innenfor alle helseforetakene i vår region og nasjonalt. Vi har også et tett samarbeid med Universitet og høgskoler som vi ønsker å videreutvikle gjennom et fast system for samarbeid når det gjelder undervisning.

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. 6 PhD og 1 post.doc prosjekt. Allerede neste år forventes det et større antall vitenskaplige publikasjoner fra disse prosjektene. 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.
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 aktivt 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, sykepleier, sosialantropolog, lege, psykiater, statsviter og informasjonsfaglig/merkantile ressurser). I senteret er det god forskningskompetanse (to 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 2009

Årsverk: 4,40

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Skogen Jens Christoffer, Harvey Samuel B, Henderson Max, Stordal Eystein, Mykletun Arnstein
Anxiety and depression among abstainers and low-level alcohol consumers. The Nord-Trøndelag Health Study.
Addiction 2009 Sep;104(9):1519-29.
PMID: 19686521

11 forskningspublikasjoner i 2009

Terje Lie
Overlappende praksisfelt
KBS Thematic meeting Sweden 2009

Anne Schanche Selbekk
Familiorienterte tiltak innenfor spesialisert rusbehandling i Helse Vest
Korfor rapport 2/09

Henning Mohaupt
Barn av rusmiddelmisbrukere - en kunnskapsoppsummering
Korfor rapport 1/09

Nesvaag, S & Enoksen, E
Alcohol, Lifestyle and Health Alcohol and drugs in somatic hospital settings: A comprehensive strategy
17th International Conference on Health promoting Hospitals 2009

Møyfrid Lode Yndestad
Development and implementation of procedures for identification and intervention for alcohol and drug intoxications and injuries
17th International Conference on Health promoting Hospitals 2009

Espen Andreas Enoksen
How to Plan a Therapeutic Community as Part of a Treatment System focusing on Continuity of care
KBS Thematic meeting Sweden 2009

Anne Schanche Selbekk
Family-oriented services in specialist drug treatment – integrated or individual interventions?
KBS Thematic meeting Sweden 2009

Nesvaag, s & Lie
The Norwegian health service reform for substance abusers - Structural changes and functional consequences
Epidemiological Research on Alcohol Stockholm, Sweden, 7-9 October 2009

Fjær, Svanaug, Terje Lie and Nils Asle Bergsgard, International Research Institute of Stavanger
The construction of alcohol interventions in a somatic hospital setting
KBS Thematic meeting Sweden 2009

Kristian Oppedal
Health Determinants among Hospitalized Patients in Western Norway
17th International Conference on Health Promoting Hospitals 2009

Kristian Oppedal
Prevalence of alcohol patients at an ortopaedic department
17th International Conference on Health Promoting Hospitals 2009

22 forskningsprosjekt i 2009

Terje Lie, Internasjonal institusjon
Overlappende praksisfelt
Prosjektperiode: 2009 - 2010
Deltakende region: HV

Sverre Nesvåg, Helse Stavanger HF
BrukerPlan - Datagrunnlag for dimensjonering av tjenester
Prosjektperiode: 2009 - 2010
Deltakende region: HV

Henning Mohaupt, Helse Stavanger HF
Barn, rus og vold
Prosjektperiode: 2009 - 2013
Deltakende region: HV

Anne Selbekk, Privat ideell institusjon m/avtale med Helse Vest
Familieinvolvering i rusbehandling
Prosjektperiode: 2009 - 2013
Deltakende region: HV

Kathrine Kloppen, Helse Førde HF
Tidlig hjelp til sped- og småbarn i risiko
Prosjektperiode: 2009 - 2013
Deltakende region: HV

Irene Elgen, Helse Bergen HF
Barn eksponert for rus i svangerskapet
Prosjektperiode: 2009 - 2013
Deltakende region: HV

Sverre Nesvåg, Helse Stavanger HF
WHO-HPH: Task Force - Alcohol and Alcohol Interventions
Prosjektperiode: 2009 - 2012
Deltakende region: HV

Torgeir Gilje Lid, Helse Stavanger HF
Alkoholproblemer i allmennpraksis
Prosjektperiode: 2009 - 2013
Deltakende region: HV

Håvard Brenderyen, Nasjonal institusjon
Balace - pasientaksept for digital alkoholintervensjon
Prosjektperiode: 2009 - 2010
Deltakende region: HV

Kristian Oppedal, Helse Stavanger HF
Scand-alc
Prosjektperiode: 2009 - 2012
Deltakende region: HV

Kristian Oppedal, Helse Stavanger HF
Cochrane Review - operasjonskomplikasjoner
Prosjektperiode: 2009 - 2010
Deltakende region: HV

Jens Skogen, Helse Fonna HF
Rus og depresjon
Prosjektperiode: 2009 - 2013
Deltakende region: HV

Amund Aakerholt, Helse Stavanger HF
Kvalitetsregister for rusbehandling
Prosjektperiode: 2009 - 2013
Deltakende region: HV

Svein Skjøtskift, Helse Bergen HF
Benzodiazepin-avhengighet og kognitiv fungering
Prosjektperiode: 2009 - 2012
Deltakende region: HV

Ayna Johansen, Nasjonal institusjon
Digitale metoder for oppmerksomhetstrening
Prosjektperiode: 2009 - 2010
Deltakende region: HV

Espen Andreas Enoksen, Helse Stavanger HF
Teoribasert tjenesteutvikling – Terapeutisk Samfunn
Prosjektperiode: 2009 - 2011
Deltakende region: HV

Tone Larsen, Helse Førde HF
Brukermedvirkning itjenesteutvikling
Prosjektperiode: 2009 - 2013
Deltakende region: HV

Kristian Oppedal, Helse Stavanger HF
Helsedøgnet 2009
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Arvid Skutle, Privat ideell institusjon m/avtale med Helse Vest
ADHD og rus
Prosjektperiode: 2008 - 2012
Deltakende region: HV

Sverre Nesvåg, Helse Stavanger HF
Rusreformen og kvalitet i behandlingen
Prosjektperiode: 2008 - 2010
Deltakende region: HV

Sverre Nesvåg, Helse Stavanger HF
Tid som dimensjon i rusmiddelavhengiges dagligliv
Prosjektperiode: 2007 - 2012
Deltakende region: HV

Svanaug Fjær, Internasjonal institusjon
Rus, livsstil og helse: følgeforskning
Prosjektperiode: 2007 - 2012
Deltakende region: HV

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

• Pasienter og pårørende
  • Rusmestringsenheten Stavavanger, Kurs
  • Hdir-pårørendekonferansen 17/11, Konferanse
  • K-46 seminar 19/10, Seminar

• Kommunehelsetjenesten
  • BrukerPlan- opplæring-Haugesund, Kurs
  • BrukerPlan- opplæring-Klepp, Kurs
  • BrukerPlan- opplæring-StorElvdal, Kurs
  • Dialogkonferanse Egersund 29/9, Konferanse
  • Helse Fonna BrukerPlan 2008 2/2, Konferanse
  • Sandnes kommune/PUT 30/9, Konferanse
  • Alkohol og arbeidsliv 17/3, Seminar

• Spesialisthelsetjenesten
  • Fagrådet for rusfeltet 26/2, Konferanse
  • Helse Vest Forskningskonferanse 30/10, Konferanse
  • NFRAM-møte, SERAF, Konferanse
  • Poliklinikken AUV 12/2, Konferanse
  • Rus, barn og vold 6/10, Konferanse
  • Urologisk forum, Danmark, Konferanse
  • Vintermøte Ortopedisk Anestesi, Konferanse
  • "Utforskning av et helhetlig teoretisk fundament for forståelse av fenomenet avhengighet" 26/11, Seminar
  • Arbeidsliv og rus, Jæren DPS, Seminar
  • Rus og somatikk seminar 11/2, Seminar
  • Rusforskning i Sogn og fjordane. Førde 4/3, Seminar
  • Scandin-alc Expert Workshop. 25-26/5, Seminar
  • Sunnhordaland samarbeidskonferanse 10/12, Seminar

• Helsepersonell
  • IA-Konferanse 27/10, Konferanse
  • NAV-Konferanse 13/10, Konferanse
  • Arbeidsliv og rus 10/9, Seminar
  • Haugaland seminaret, Seminar
  • Helsedirektoratet lunsjseminar 5/2, Seminar
  • Helsedirektoratet/HOD 25/3, Seminar
  • Helsetilsynets Årsseminar 26/11, Seminar
  • SIRUS fagseminar 15/4, Seminar
  • STARUS-seminaret Sola- Fremtidens rusproblem 1/4, Seminar
  • Studiebesøk fra Nablus - Palestina 29/4, Seminar
  • Mastergradsstudent Møyfrid Løvbrekke, Veiledningsmateriell
  • Mastergradsstudent Tone Brandeggen, Veiledningsmateriell
  • Mastergradsstudent Wenche Skæveland, Veiledningsmateriell
  • Mestergradsstudent Grethe Opstad, Veiledningsmateriell
  • phd-kandidat Kristin Humerfelt, Veiledningsmateriell
  • Sykepleien intervju 28/8, Intervjuer/oppslag i media

• Media
  • Bergens Tidene 12/4 Helsedøgnet, Intervjuer/oppslag i media
  • Bergens Tidene 16/4, Intervjuer/oppslag i media
  • Bergensavisen 10/4, Intervjuer/oppslag i media
  • Intervju NRK P1 sept, Intervjuer/oppslag i media
  • NRK 2 Helsedøgnet, Intervjuer/oppslag i media
  • NRK Hordaland Helsedøgnet 16/4, Intervjuer/oppslag i media
  • NRK P1 7/4, Intervjuer/oppslag i media
  • NRK Rogaland Helsedøgnet 29/4, Intervjuer/oppslag i media
  • Stavanger Afteblad Helsedøgnet 16-29/4, Intervjuer/oppslag i media
  • Stavanger Aftenblad intervju 23/2, Intervjuer/oppslag i media

• Politikere
  • Helseministeren på SUS, Seminar
  • Kommunestyret Stord, Seminar
  • Russeminar Odda 13/2, Seminar

Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 1 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 26 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 37 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 49 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Ole Christian Reusch (ole.christian.reusch@helse-forde.no), Helse Vest RHF
Marit Solheim (marit.eva.solheim@helse-forde.no), Helse Vest RHF
Odd Einar Vold (oev@hesbynett.no), Helse Vest RHF
Randi Mobæk (rmo@sus.no), Helse Vest RHF
Anne Lise Kvalevåg (anne.lise.kvalevaag@helse-fonna.no), Helse Vest RHF
Kjersti Egenberg (Kjersti.egenberg@ras.rl.no), Helse Vest RHF
Ola Jøsendal (ola.joesendal@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Jan Olav Johannessen (jojo@sus.no), Helse Vest RHF
Marit Teigen (Marit.teigen@kvinnherad.kommune.no), Annen tilhørighet
Arvid Skutle (arvid.skutle@bergenclinics.no), Annen tilhørighet
Kari Kristine Ravnanger (kari.kristine.ravnanger@bk-vest.no), Annen tilhørighet
Hans Petter Torvik (hans.petter.torvik@sandnes.kommune.no), Annen tilhørighet
Ingrid Mällberg (ingridmallberg@c2i.net), Annen tilhørighet
Rolf Bergseth (rolf.bergseth@klepp.kommune.no), Annen tilhørighet
Inger Elvik (inger.elvik@stavanger.kommune.no), Annen tilhørighet
Marit Boyesen (Marit.Boyesen@uis.no), Annen tilhørighet
Pål Berger (rio-vest@live.no), Annen tilhørighet

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykketidspunktet. Følg med på http://hoyspesial.ihelse.net/

Forskningssenter FS-HB1:

Senter for genterapi

Ansvarlig: **Per Eystein Lønning** (plon@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Genterapiprogrammet ble initiert fra 1999 via bevilgning fra SHD. På denne tiden var det stor optimisme knyttet rundt mulighetene for snarlig implementering av genterapi i kreftbehandling. Internasjonalt har dette 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 de ulike prosjektene. Introduksjon av "stamcellekonseptet" har de siste årene åpnet helt nye perspektiver innen kreftforskningen, og arbeidet med mesenchymale stamceller utgjør vår viktigste fellesaktivitet. Samtlige delprogrammer beskrevet nedenfor har hatt stor nytte av den basiskunnskap som er ervervet gjennom Genterapiprogrammet. Selv om programmet har fått en noe annen faglig vinkling de siste årene, må aktiviteten, og spesielt prosjektet med transformasjon av mesenchymale stamceller, ses som en naturlig videreføring av de opprinnelige aktiviteter.

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

Prosjekt 1: Etablering av cancer stamceller fra humane hjernesvulster (Bjerkvig).
Arbeidet konsentreres om xenotransplantasjonsmodeller in vivo hvor man kan variere hjernesvulstenes grunnleggende fenotypiske egenskaper. Gruppen har vist at disse svulstene har en utpreget infiltrativ vekst uten neo-vaskularisering. Gjennom screening av fenotyper har man påvist flere hundre funksjonelle proteiner som i øyeblikket blir kartlagt med henblikk på funksjon i en kreftutvikling. Arbeidet griper også direkte over i stamcelleforskning, idet man har kunnet vise at cellene i de ”ikke-angiogene svulstene” uttrykker en rekke nevrale stamcellemarkører. Gruppen har også vist at stamceller som bruker P13K-Akt signalveien har 10 ganger større kjemoresistens enn cellene som er avledet fra dem. Vi har ved hjelp såkalt multiplexed isobaric tagging proteomikk teknologi (ITRAQ) identifisert en rekke nye markører på kreftcellene. Vi har til nå identifisert 250 unike proteiner i plasmamembranen på de cellene som uttrykker stamcellemarkører. Flere av disse er nå blitt validert både i xenotransplantasjons-modellen og i klinisk materiale. Dette arbeidet er blitt publisert i topp journalen innenfor proteomikk (Mol Cell Proteomics). Vi har denne valideringsprosessen og også utført funksjonelle eksperimenter for å finne ut hvilken betydning proteinene har for kreftsvulstenes vekst og spredning. Gruppen har også utviklet en immundefekt eGFP mus. Dette har blit gjort ved embryonal lentiviral genoverføring. Den fluorescerende musen har så blitt krysset med en NOD/Scid immundefekt stamme. Musemodellen tillater en komplett separasjon av tumorceller og normale celler. Modellen vil bli brukt for å finne ut hvordan kreftcellene kommuniserer med de normale cellene. Modellen vil på sikt også kunne bli brukt for å studere hvordan kreftceller med stamcelle-liknende egenskaper vokser og sprer seg in vivo.

De viktigste funn gjort i 2009 er at de invasive kreftstamcellene i hjernesvulster bruker anaerob metabolisme, og at dette reguleres via P13-Akt signalveien. Gruppen er således i ferd med å utrede mekanismene bak angiogenese avhengig og uavhengig vekst ved maligne hjernesvulster. Våre funn vil danne et biologisk grunnlag for nye terapeutiske prinsipper ved malign hjernesvulst.

Hovedprosjektet 2: Onkogen transformasjon og behandlingsresistens i kreftsvulster (Lønning)
Vår gruppe har tidligere vist at mutasjoner (ødeleggelser) av TP53, ”vaktmestergenet”, som koder for p53-proteinet, er assosiert med behandlingsresistens. Det faktum at svulster kan respondere på behandling tross mutert TP53, samt at vi ser behandlingsresistente tumorer med normalt TP53, tyder på at andre gener spiller en nøkkelrolle i disse funksjoner.

Vi har i løpet av 2009 generert ytterligere data som støtter disse hypotesene. Vi har vist at alternative "splice varianter" i CHK2, som fungerer som aktivator av p53, hemmer dette genet (In press). Funnet er en oppfølgning av våre studier som viste betydningen av mutasjoner i Chk2 for resistensutvikling.

Vi har videre arbeidet med 2 andre gener som spiller en nøkkelrolle i TP53-kaskaden, MDM2 samt ATM. MDM2 inaktiverer p53. og det er tidligere vist at en variasjon i dette genet (polymorfisme) øker dets aktivitet. Vår gruppe har nå funnet en ny polymorfisme som reduserer aktiviteten og gir nedsatt

risiko for såvel bryst- som eggstokk-kreft (submitted). Det forhold at denne varianten kun finnes hos Europeere åpner for ny forståelse av kreftrisiko mellom befolkningsgrupper, og vi ser nå på betydning av variasjonen for behandlingseffekt. ATM-genet er "sensoren" som starter Chk2 samt p53 aktivering, og vi vil tidlig i 2010 ha sekvensert et større antall brystkreftsvulster for mutasjoner her.

Innen prosjekt 3: ” Malign transformasjon av mesenchymale stamceller” har vi fortsatt våre studier over fenomenet spontan transformasjon av mesenchymale stamceller høstet fra normal human benmarg in vitro. Vi er i ferd med å kartlegge de transformerte mesenchymale stamcellene og utfører nå DNA fingerprinting av disse. Dette er viktig for en videre karakterisering av deres opphav. Prosjektet er blitt hemmet ved at to stipendiater for øyeblikket har fødselspermisjon. Vi vil i 2010 gjøre en bredere karakterisering av selve transformasjonsprosessen både med henblikk på genetiske og epigenetiske forandringer. Videre vil vi kartlegge transformerte mesenchymale stamceller som også har blitt etablert hos samarbeidspartnere.

Evaluering
Der vises til tidligere rapporter. Vi anser fremdriften innen prosjektet for 2009 som tilfredsstillende. Med de økonomiske rammer gruppen har hatt har man kunnet påta seg krevende prosjekter, hvilket er en forutsetning for å drive forskning på et så pass avansert nivå. Resultatene avspeiler seg ikke fullt ut i publikasjonslisten for 2009, i det flere større prosjekter er under fullføring og vil bli innsendt til publisering utover i 2010. Forskningsgruppene samlet har den kritiske masse som er nødvendig. I dette ligger og det meget viktige moment at vi ved å signalisere gode rammebetingelser i miljøet kan rekruttere den type unge forskertalenter som er innstilt på å ta såpass store utfordringer og ønsker å være med på såpass ambisiøs satsning. Vi ser i dette meget positivt på videreføring av aktivitet i årene som kommer under forutsetning av at de økonomiske rammer blir forutsigbare på samme nivå.

Kandidater merket * arbeider i det mesenchymale stamcelleprosjektet:

- Amra Grudic-Feta (stipendiat UiB)
- Agnete Svendsen (stipendiat) UiB *
- Gro Røssland (stipendiat) UiB *
- Anja Torsvik (stipendiat) Genterapi *
- Narve Brekkå (tekniker) Genterapi /EU prosjekt
- Kai-Ove Skaftnesmo (stipendiat) NFR
- Hrvoje Miletic (post doc) UiB
- Lars Prestegarden (student) UiB (p.t. permisjon)
- Martha Chekenya (post doc) Kreftforeningen
- Beryl Leirvaag, avd.ing., Genterapi *
- Vidar Staalesen, post doc, Kreftforeningen
- Christian Busch, stipendiat, Kreftforeningen
- Stian Knappskog, post doc, Kreftforeningen
- Christine Eriksen, tekniker, Genterapi *
- Elise de Faveri, avd.ing., Genterapi (p.t. permisjon)
- Anne Hege Straume, stipendiat, Kreftforeningen, (pt. svangerskapsperm.)
- Elisabet Ognedal Berge, stipendiat, Kreftforeningen
- Ranjan Chrisanthar, stipendiat, Helse-Vest
- Synnøve Yndestad, avd.ing., Genterapi

Nøkkeltall 2009
Årsverk: 15,00

14 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Miletic Hrvoje, Niclou Simone P, Johansson Mikael, Bjerkvig Rolf
Anti-VEGF therapies for malignant glioma: treatment effects and escape mechanisms.
Expert Opin Ther Targets 2009 Apr;13(4):455-68.
PMID: 19335067

Johannessen T-C A, Wang J, Skaftnesmo K-O, Sakariassen P Ø, Enger P Ø, Petersen K, Øyan A M, Kalland K-H, Bjerkvig R, Tysnes B B
Highly infiltrative brain tumours show reduced chemosensitivity associated with a stem cell-like phenotype.
Neuropathol Appl Neurobiol 2009 Aug;35(4):380-93.
PMID: 19508445

Huszthy Peter C, Giroglou Tsanan, Tsinkalovsky Oleg, Euskirchen Philipp, Skaftnesmo Kai Ove, Bjerkvig Rolf, von Laer Dorothee, Miletic Hrvoje
Remission of invasive, cancer stem-like glioblastoma xenografts using lentiviral vector-mediated suicide gene therapy.
PLoS One 2009;4(7):e6314. Epub 2009 jul 20
PMID: 19617915

Rajcevic Uros, Petersen Kjell, Knol Jaco C, Loos Maarten, Bougnaud Sébastien, Klychnikov Oleg, Li Ka Wan, Pham Thang V, Wang Jian, Miletic Hrvoje, Peng Zhao, Bjerkvig Rolf, Jimenez Connie R, Niclou Simone P
iTRAQ-based proteomics profiling reveals increased metabolic activity and cellular cross-talk in angiogenic compared with invasive glioblastoma phenotype.
Mol Cell Proteomics 2009 Nov;8(11):2595-612. Epub 2009 aug 12
PMID: 19674965

Bjerkvig Rolf, Johansson Mikael, Miletic Hrvoje, Niclou Simone P
Cancer stem cells and angiogenesis.
Semin Cancer Biol 2009 Oct;19(5):279-84. Epub 2009 okt 7
PMID: 19818406

Thulin Asa, Ringvall Maria, Dimberg Anna, Kårehed Karin, Väisänen Timo, Väisänen Marja-Riitta, Hamad Osama, Wang Jian, Bjerkvig Rolf, Nilsson Bo, Pihlajaniemi Taina, Akerud Helena, Pietras Kristian, Jahnen-Dechent Wilhelm, Siegbahn Agneta, Olsson Anna-Karin
Activated platelets provide a functional microenvironment for the antiangiogenic fragment of histidine-rich glycoprotein.
Mol Cancer Res 2009 Nov;7(11):1792-802. Epub 2009 nov 10
PMID: 19903770

Wang Jian, Miletic Hrvoje, Sakariassen Per O, Huszthy Peter C, Jacobsen Hege, Brekka Narve, Li Xingang, Zhao Peng, Mork Sverre, Chekenya Martha, Bjerkvig Rolf, Enger Per O
A reproducible brain tumour model established from human glioblastoma biopsies.
BMC Cancer 2009 Dec;9(1):465. Epub 2009 des 29
PMID: 20040089

Lønning P E
Lack of complete cross-resistance between different aromatase inhibitors; a real finding in search for an explanation?
Eur J Cancer 2009 Mar;45(4):527-35. Epub 2008 des 4
PMID: 19062270

Røsland Gro Vatne, Svendsen Agnete, Torsvik Anja, Sobala Ewa, McCormack Emmet, Immervoll Heike, Mysliwietz Josef, Tonn Joerg-Christian, Goldbrunner Roland, Lønning Per Eystein, Bjerkvig Rolf, Schichor Christian
Long-term cultures of bone marrow-derived human mesenchymal stem cells frequently undergo spontaneous malignant transformation.
Cancer Res 2009 Jul;69(13):5331-9. Epub 2009 jun 9
PMID: 19509230

Glynn Sharon A, Boersma Brenda J, Howe Tiffany M, Edvardsen Hege, Geisler Stephanie B, Goodman Julie E, Ridnour Lisa A, Lønning Per E, Børresen-Dale Anne-Lise, Naume Bjorn, Kristensen Vessela N, Chanock Stephen J, Wink David A, Ambs Stefan
A mitochondrial target sequence polymorphism in manganese superoxide dismutase predicts inferior survival in breast cancer patients treated with cyclophosphamide.
Clin Cancer Res 2009 Jun;15(12):4165-73. Epub 2009 jun 9
PMID: 19509150

Lønning P E, Helle H, Duong N K, Ekse D, Aas T, Geisler J
Tissue estradiol is selectively elevated in receptor positive breast cancers while tumour estrone is reduced independent of receptor status.
J Steroid Biochem Mol Biol 2009 Oct;117(1-3):31-41. Epub 2009 jul 8
PMID: 19591931

Flågeng M Hauglid, Moi L L Haugan, Dixon J M, Geisler J, Lien E A, Miller W R, Lønning P E, Mellgren G
Nuclear receptor co-activators and HER-2/neu are upregulated in breast cancer patients during neo-adjuvant treatment with aromatase inhibitors.
Br J Cancer 2009 Oct;101(8):1253-60. Epub 2009 sep 15
PMID: 19755984

Christoffersen Thoralf, Guren Tormod K, Spindler Karen-Lise Garm, Dahl Olav, Lønning Per Eystein, Gjertsen Bjørn Tore
Cancer therapy targeted at cellular signal transduction mechanisms: strategies, clinical results, and unresolved issues.
Eur J Pharmacol 2009 Dec;625(1-3):6-22. Epub 2009 okt 18
PMID: 19836383

Lønning Per Eystein
Additive endocrine therapy for advanced breast cancer - back to the future.
Acta Oncol 2009;48(8):1092-101.
PMID: 19863216

3 forskningspublikasjoner i 2009

Bjerkvig, R.
Tumor angiogenesis and molecular targets.
Frontiers in Bioscience, 2009: www.bioscinece.org/current/special/title.htm

Lønning, P.E.
Molecular classes of breast cancer and its clinical relevance
Curr Breast Cancer Rep 1: 183-189, 2009

Lønning, P.E.
Tailored targeted therapy for all; a realistic and worthwhile objective?
Breast Cancer Res 11(Suppl 3); S7:1-5, 2009 (skal inn i PubMed)

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Ranjan Chrisanthar
Resistance to chemotherapy in breast cancer; potential role of p21b, p27 and the p53 apoptotic pathway
Disputert: Mars 2009
Hovedveileder: Per Eystein Lønning

3 forskningsprosjekt i 2009

Per Eystein Lønning, Helse Bergen HF
Intratumour estrogen disposition in breast cancer
Prosjektperiode: 2007 - 2012
Deltakende region: HV

Per E Lønning, Helse Bergen HF
Biological role of Chk2 alternative splicing
Prosjektperiode: 2007 - 2010
Deltakende region: HV

Per Eystein Lønning, Helse Bergen HF
Importance of MDM2 polymorphism status to cancer risk, prognosis, and therapy resistance
Prosjektperiode: 2006 - 2011
Deltakende region: HV

Etablerte kvalitetsverktøy

- Biobank
    - brystkreftsvulster samt maligne melanomer behandlet med kjemoterapi, 1991

Norsk senter FS-HB2:

Norsk senter for maritim medisin

Ansvarlig: **Alf Magne Horneland** (amho@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Norsk senter for maritim medisin har mandat fra St.prp. 1 2004-2005. Senteret skal samle og formidle kunnskap om maritim medisin til myndigheter, redere, skip, arbeidsgivere, arbeidstakere og andre innen maritim sektor (skipsfart, offshore, fiskerier, losvirksomhet m.m.), initiere og selv utføre forskning, registrere forekomst av sykdom og ulykker til sjøs, gi undervisningsstøtte ved utdanning av sjøfolk, være kontaktpunkt for internasjonalt arbeid på feltet og drive Radio Medico som en del av senterets operative virksomhet.

NSMM er det nasjonale kompetansesenter innen maritim medisin i Norge. Maritim aktivitet er i sin natur global. Dette innebærer at senterets aktivitet for en stor del er nasjonalt og internasjonalt rettet, i mindre grad regionalt. Senteret har i 2009 hatt aktivitet på alle felter i mandatet, med unntak av opprettelse av et norsk maritimt helseregister, som fortsatt er under planlegging.

Beskrivelse av aktiviteten i 2009

Aktiviteten ved senteret har vært svært høy i forhold til bemanningen i 2009.

Veiledning
Sjøfartsdirektoratet er en av våre viktigste samarbeidspartnere. Fra 1. september 2009 overtok Alf Magne Horneland som leder av Fagnemnda for helsesaker i Sjøfartsdirektoratet. Sjømannslegene ringer ganske ofte til senteret, likeså maritime utdanningssentra og sikkerhetssentra. Sjømenn og rederier får råd, og det er utgitt en god del veiledningsmateriell, se annetsteds. Vi deltar i "Koordineringsnettverk for sjøfolk", et samarbeidsforum for rederier, sjømannsleger og NAV.

Kurs og konferanser
Sjøhelsekonferansen er etablert som årlig arrangement der helsespørsmål i maritim sektor blir belyst over flere dager. Grunnkurs i maritim medisin (40 timer) arrangeres to ganger årlig. Medisinsk behandling ombord arrangeres en gang årlig i samarbeid med Bergen Maritime Fagskole. Kjemikaliekurs arrangeres for rederiene. Kurs i administrasjon og ledelse er et obligatorisk kurs i arbeidsmedisin som arrangeres av senteret.

Vi har deltatt på Haugesundkonferansen, Sjøsikkerhetskonferansen, Kystverkets fagseminar, Saniteten i Sjøforsvaret sitt fagseminar og flere internasjonale arrangementer, se under internasjonalt arbeid.

Læremidler
"Textbook of maritime medicine" har tatt en del tid i 2009. Redaksjonskomiteen er europeisk og forfatterne fra hele verden. Dette er det første internasjonale læreverket fra Haukeland Universitetssjukehus, og den første læreboken i maritim medisin i verden. Den utgis bare på internett, og er gratis for alle brukere, se www.nfmm.no/tmm

Utviklingsarbeid
På oppdrag fra Statoil ASA er det utviklet helsekrav for arbeidere på Hywind Demo WTG (flytende vindmøller).

Forskning
Generelt er det vanskelig å skaffe forskningsmidler til senterets virksomhet. Ved hjelp av gaver fra Grieg Foundation opprettholdes synsforskningen enn så lenge utover våren 2010, men det er en usikker framtid. Kystverket har totalfinansiert prosjektet som handler om hvile og søvn i lostjenesten, og HMS i lostjenesten. Prosjektet går over 3 år (2009-2011). Det er gjort opp materiale basert på feltarbeid i cruisefarten, og det er levert flere originalartikler.

Internasjonalt arbeid
Med NSMMs mellomkomst er samarbeidet mellom International Maritime Health Association (IMHA) og det vitenskapelige tidsskriftet International Maritime Health reetablert. Tidsskriftet kommer nå ut som det offisielle tidsskriftet fra IMHA, utgitt fra Polish Society for Maritime, Tropical and Hyperbaric Medicine i Gdynia, med NSMM som medutgiver.

Vi har etablert en samarbeidsavtale med Medical University of Gdansk. Alf Magne Horneland er kommet inn som styremedlem i IMHA. Vi er med i nettverket av WHO Collaboration Centres on Maritime Health, og samarbeider i dette nettverket nært med instituttene i Gdynia (Samarbeid om IMH), Esbjerg (under etablering), Hamburg (prosjekt om fumigation of containers) og Cardiff (fatigue-forskning). Det er søkt finansiering av prosjektene med Hamburg og Cardiff under EUs FP7-paraply.

Textbook of maritime medicine er blitt mulig gjennom de utstrakte internasjonale kontaktene vi har i vårt nettverk.

Vi har i 2009 deltatt med presentasjoner i følgende internasjonale konferanser:
- 1st International Congress on Maritime, Tropical and Hyperbaric Medicine (Gdynia, Juni 2009)
- 1st Baltic Sea Health Forum /Hamburg November 2009)
- 10th International Symposium on Maritime Health (Goa, India, September 2009)
- 6th Workshop on Cruiseship and Maritime Medicine (Neustadt, Oktober 2009).
- Seafareres' International Research Centre's Symposium 2009 (Cardiff Juli 2009)

Ved utgangen av året er vi i ferd med å ta fatt på inkorporeringen av Radio Medico, og etablere en fast maritim telemedisinsk sentral ved Haukeland Universitetssjukehus. Radio Medico drives enn så lenge etter det veletablerte mobile konseptet som har vært tjenestens arbeidsmåte i mange år.

Evaluering
Vi er godt fornøyde med hva vi har fått til i løpet av 2009 med 2,85 årsverk. Det er store arbeidsoppgaver som venter i et senter med et så bredt mandat som NSMM har. En utvidelse av senteret er derfor påtrengende nødvendig dersom mandatet skal ivaretas fullt ut.

Bemanning: Leder: Alf Magne Horneland, 100 % stilling - Lege, allmennmed.
Nestleder/forskning: Arne Johan Ulven, 100 % still. lege, arbeidsmedisin.
Læremidler: Aksel H. Schreiner, 40 % still. Prof.emeritus dr.med., indremedisin/infeksjonsmedisin Telemedisin
Kurs/konferanser: Leif Aanderud, 25 % still. Overlege, dr.med., anestesiologi/hyperbarmedisin.
Forskning: Eilif Dahl, 20 % stilling. Professor dr.med., MHA, Kirurgi, Cruisemedisin
I tillegg har Vilhelm F. Koefoed stipendiatstilling i 40 % stilling ved NSMM.

Nøkkeltall 2009
Årsverk: 2,85

NSMM skal ikke etter sitt mandat tilby behandlingstjenester, utover Radio Medico. Vi har ikke direkte pasientkontakt, men rådgir andre når våre tjenester etterspørres. Radio Medico skal inkorporeres i NSMM, men drives fortsatt som et samarbeid mellom selvstendig praktiserende leger uten at NSMM har hatt formelt ansvar for denne tjenesten i 2009. Arbeidet med inkorporering foregår. Fra 1.1.2009 overtok Arne Johan Ulven som koordinator/leder av Radio Medico.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Gould Kristian S, Hirvonen Kati, Koefoed Vilhelm F, Røed Bjarte K, Sallinen Mikael, Holm Anu, Bridger Robert S, Moen Bente E
Effects of 60 hours of total sleep deprivation on two methods of high-speed ship navigation.
Ergonomics 2009 Dec;52(12):1469-86.
PMID: 19941181

Gould Kristian S, Røed Bjarte K, Saus Evelyn-Rose, Koefoed Vilhelm F, Bridger Robert S, Moen Bente E
Effects of navigation method on workload and performance in simulated high-speed ship navigation.
Appl Ergon 2009 Jan;40(1):103-14. Epub 2008 mar 4
PMID: 18295184

Pernow Ylva, Hauge Ellen M, Linder Kristina, Dahl Eilif, Sääf Maria
Bone histomorphometry in male idiopathic osteoporosis.
Calcif Tissue Int 2009 Jun;84(6):430-8. Epub 2009 mar 24

PMID: 19308628

7 forskningspublikasjoner i 2009

Ulven AJ
Medical and psychological challenges in the offshore petroleum industry.
International Maritime Health, 2009; 60, 1-2: 40-42

Horneland AM
Maritime Telemedicine - where to go and what to do
International Maritime Health 2009; 60, 1-2: 36-39.

Koefoed VF, Assmus J, Gould K, Moen BE
Contrast vision and the effect of sleep deprivation.
Oral presentation 10th ISMH, Goa, India, 23-26. Sept 2009

Dahl E, Haugen G, Refsum S:
Midgut atresia and spontaneuously closed gastroschisis: A case report with support for a mechanical explanation.
Submitted: Journal of Pediatric Surgery October 2009

Koefoed VF, Dahl E
Navigator's eyesight - is Snellen testing good enough?
Oral presentation 10th ISMH, Goa, India, 23.-26. Sept 2009

Dahl E
Crew injuries on a cruise ship
Oral presentation 10th ISMH, Goa, India 23.-26.Sept 2009

Dahl E
Cruise ship doctor: demands and challenges versus qualifications and training
International Maritime Health 2009; 60 (1-4): 33-35

2 forskningsprosjekt i 2009

Arne Johan Ulven, Nasjonal institusjon
Hvile og søvn i lostjenesten
Prosjektperiode: 2009 - 2011
Deltakende region: HV

Vilhelm F Koefoed (50 %), Nasjonal institusjon
Contrast sensitivity and evaluation of visual function
Prosjektperiode: 2008 - 2013
Deltakende region: HV

Etablerte kvalitetsverktøy

- Faglig retningslinje
    - "Textbook of Maritime Medicine" - Internasjonal lærebok for maritimt helsepersonell 2009/2010 - Web - Gratis, 2009
    - "Health and Fitness Requirements for personell on Hywind Demo WTG" - oppdragsarbeid for Statoil ASA, 2009
    - "Medicine on board" - Engelsk utgave av "Medisin om bord" ISBN 9 788245 007084, 2008
    - "Førstehjelp om bord" - DVD med medisinske behandlingsprosedyrer for bruk ombord i skip, 2007
    - Recommendations for Ship Medical Facilities - Veiledning for skipsplanleggere, -byggere, -kontrahenter, rederier og skip, 2006
    - "Medisin om bord" - Medisinsk håndbok for sjøfolk og maritime skoler ISBN 9 788245 001945, 2005

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
    - Kjemikaliekurs for Rederier/skip/HMS-personell, Kurs
    - Medisinsk behandling om bord, Kurs
    - Dahl E: Et farefyllt liv til sjøs?, Navigare (Sjøfartsdirektoratet) 3-2009, Intervjuer/oppslag i media

- Helsepersonell
    - Administrasjon og ledelse for Arbeidsmedisinere, Kurs
    - Grunnkurs i maritim medisin, Kurs
    - Dahl E: Ship's Doctor: Standard of training versus demands and challenges on board. 1st Congr on Marit Tropic and Hyperb Med, Konferanse
    - Horneland AM: What is new in radiomedical advise and telemedicine for ships. 1st Baltic Sea Health Forum, Hamburg, 19-20.11.2009, Konferanse
    - Schreiner, AH: Textbook of maritime medicine. 10th ISMH, Goa, India, 23.-26.09.2009, Konferanse
    - Sjøhelsekonferansen - for rederier, skip, myndigheter og helsepersonell, Konferanse
    - Dahl E: Kapittel om "Cruise Medicine" i textbook of maritime medicine, Veiledningsmateriell

• Health and Fitness Requirements for Personnel on Hywind Demo WTG, Veiledningsmateriell
• Horneland AM: International Conventions and Regulations of IMportance to Maritime Medicine, Veiledningsmateriell
• Horneland AM: Organizations of importance to maritime medicine - Kapittel i Textbook of maritime medicine, Veiledningsmateriell
• Textbook of maritime medicine - web-basert - internasjonal - 2009, Veiledningsmateriell
• Cruising - and cruise medicine - redefined? IMHA Newsletter Januar 2010, innsendt dec. 2009., Intervjuer/oppslag i media
• Dahl E: "Cruise Medicine on Land" IMHA Newsletter Vol 8 No 2, pp 16-17, April 2009 og ACEP Newsletter June 2009 Vol 12 #2:4-5, Intervjuer/oppslag i media
• Dahl e: "More, Bigger & Best" - Cruise ship connection, IMHA Newsletter Vol 8 - No 1, pp 13-14; Januar 2009, Intervjuer/oppslag i media
• Dahl E: Cruise medisin på land på sitt beste. Documentum Navale Vol 14 nr 1/2009: 1-2, Intervjuer/oppslag i media
• Dahl E: Medisinsk rapport fra verdens største cruiseskip. Documentum navale Vol 14 Nr 3/2009: 1-2., Intervjuer/oppslag i media
• Dahl E: Referat fra maritim-medisinsk workshop i Schleswig-Holstein. Documentum navale Vol 14 nr 3/2009: 9-10, Intervjuer/oppslag i media
• Dahl E: Ship's Docror: Employee or independent contractor? IMHA Newsletter October 2009: Vol 8, No 4, pp 20-21., Intervjuer/oppslag i media
• Dahl E: Standards of Training. What would all ship's doctors know? IMHA Newsletter July 2009: Vol 8, No 3, pp 17-18, Intervjuer/oppslag i media
• Dahl E: The 10th ISMH: Årets viktigste maritim-medisinske møteplass!" Documentum navale: Vol 14 nr 3/2009:8-9, Intervjuer/oppslag i media
• Koefoed VF: Syn hos sjøfolk - har vi riktig fokus på helsekrav og undersøkelsesmetode? Ramazzini nr 2.2009. Vol 16 pg 14-15., Intervjuer/oppslag i media

Utdanning av helsepersonell
Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 14 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 24 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 120 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 75 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Olav Eielsen (eiolil@sus.no), Helse Vest RHF
Lars Oddvar Arnestad (loar@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Alfred Halstensen (ahal@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Jan Sommerfelt Pettersen (jsp@isf.uib.no), Annen tilhørighet

Rapporten er forelagt og godkjent av referansegruppen.

Del 3:

Forskningsprosjekter 2009

Forskerutdanning - dr.grad 911255

Produktkvalitet og komplikasjoner ved blodplatetransfusjoner

Prosjektansvarlig: **Torunn Oveland Apelseth** (ovto@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Flerregional funksjon: Standard allogen benmargstransplantasjon.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Smitteforebygging gir nedsatt effekt av blodplatetransfusjon

Transfusjonstjenesten skal sikre et høyt beskyttelsesnivå for blodmottakere, herunder å hindre overføring av smitte og trygge sikkerheten og kvaliteten på humant blod og blodkomponenter.

Særskilte forhold rundt produksjon og oppbevaring av blodplateprodukter gjør dem utsatt for forurensning av bakterier og andre sykdomsfremmende organismer (patogener). Strenge utvelgelseskriterier for blodgivere og metoder for virustesting og bakteriell overvåkning brukes i dag for å forebygge smitte gjennom transfusjon, men i globalt perspektiv utgjør sykdomsfremkallende organismer fremdeles en trussel mot pasientsikkerheten. Ved tidlig å ta i bruk nyutviklet teknologi for patogeninaktivering av blodplatekonsentrater har Blodbanken ved Haukeland Universitetssykehus stilt i fremste rekke i arbeidet mot transfusjonsrelatert smitte. Effektiv utnyttelse av blodplatekonsentrater forutsetter god blodplatefunksjon. Mekanisk og kjemisk stress under produksjon og lagring av blodplatekonsentratet fremmer aktivering og destruksjon av blodplater. Dette forårsaker frigjøring av løselige biologisk aktive substanser kalt cytokiner til væskefasen av blodplatekonsentratet. Disse antas å medvirke ved transfusjonsrelaterte bivirkninger.

I våre studier dokumenterer vi akkumulering av cytokiner i blodplatekonsentrater samt økende nivåer av blodplateaktiverings- og celledestruksjonsmarkører under lagring med signifikant høyere nivåer etter patogeninaktivering sammenlignet med konvensjonelt fremstilte blodplatekonsentrater. Vurderinger av den kliniske effekt av blodplatetransfusjon i pasienter som behandles for akutt leukemi viser også at transfusjoner med patogeninaktiverte blodplatekonsentrater gir noe dårligere resultater enn konvensjonelle blodplatekonsentrater.

Studien viser at umiddelbar klinisk effekt av blodplatetransfusjon er avhengig av optimal dosering og kvalitet på blodplatekonsentratet, mens vedvarende effekt av blodplatetransfusjon i hovedsak er avhengig av pasientens kliniske tilstand.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Apelseth Torunn, Hervig Tor
Comments on "Release of immune modulation factors from platelet concentrates during storage after photochemical pathogen inactivation treatment".
Transfusion 2009 Mar;49(3):603-4; author reply 604-5.
PMID: 19243549

Apelseth Torunn O, Bruserud Oystein, Wentzel-Larsen Tore, Hervig Tor
Therapeutic efficacy of platelet transfusion in patients with acute leukemia: an evaluation of methods.
Transfusion 2009 Dec. Epub 2009 des 18
PMID: 20030789

Forskerutdanning - dr.grad 911443

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.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Det er lite kunnskap om hvilke forhold som påvirker livskvalitet og deltakelse hos barn med cerebral parese. Tidligere studier viser en overhyppighet av psykiske vansker hos disse barna. Vi ønsker å kartlegge betydningen av psykisk helse, funksjonsnivå og type cerebral parese for denne pasientgruppen i et langtidsperspektiv.

Tre årskull barn med Cerebral Parese bosatt i Helseregion Vest er invitert til å delta i en studie som kartlegger psykisk helse og livskvalitet rundt alder for skoleoppstart, og igjen ved overgang til ungdomsskole. Vi ønsker å avdekke de forholdene som kan ha betydning for at barn med denne type funksjonshemning skal kunne leve et best mulig liv, både i forhold til fysiske parametre som smerter, og psykisk helse og sosial deltakelse.

Barn født i 2001 t.o.m. 2003 er invitert til å delta i studien som kartlegger psykisk helse og livskvalitet både ved hjelp av standardiserte spørreskjemaer, og semistrukturerte intervju. I tillegg blir det gjort en medisinsk undersøkelse der barnets tilstand blir klassifisert i forhold til type cerebral parese, og funksjonsnivå. I løpet av 2009 er ca. halvparten av de aktuelle barna blitt undersøkt. Barna er nå i 1. eller 2. klasse, og det er foreldrene som besvarer spørsmålene i denne omgang. Ved overgang til ungdomsskole ønsker vi at barna selv, i tillegg til foreldrene skal kunne gi oss informasjon om hvordan de opplever sin egen situasjon.

Til nå i studien har vi fått positiv respons fra mange foreldre som opplever at barnet og familiene i stor grad opplever belastninger knyttet opp mot barnets psykiske helse og atferd.
For mange familier har det vært lite fokus på dette aspektet ved barnets tilstand tidligere, og de har gitt uttrykk for et behov for mer kunnskap om feltet, og hjelp til å gi barnet best mulige forutsetninger for å klare seg greit i skole og i forhold til jevnaldrende.

Studien er i en datainnsamlingsfase, og ingen konklusjoner kan trekkes ennå. Det er imidlertid så langt en tydelig opphopning av oppmerksomhetsvansker hos denne gruppen barn. Vi ser også at svært mange har få eller ingen venner, og dette er noe foreldrene opplever som vanskelig.
Det er behov for en nasjonal kartlegging av psykisk helse hos barn med Cerebral Parese, og man ønsker å samarbeide om dette med det nasjonale CP registeret.

Konklusjon: Pågående studie der psykisk helse og livskvalitet hos barn med cerebral parese kartlegges. Mange foreldre gir uttrykk for behov for mer kunnskap og oppfølging innen dette feltet.

Forskerutdanning - dr.grad 911456

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
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Bruk av ny detektorteknologi for å bedre PET bildekvalitet

Ved å bruke ny teknologi innen detektorer for radioaktiv stråling, samt høyhastighets elektronikk utviklet ved CERN er det mulig å øke bildekvaliteten innen PET. Ved å utnytte tidsinformasjon i data, kan støynivået i bildene senkes. Dette kan gjøre det lettere å stille diagnoser, samt mer nøyaktig definere omfanget av f.eks. tumorer.

Ved PET opptak observerer man radioaktiv henfall av et sporstoff som har blitt injisert i pasienten. Når de radioaktive isotopene henfaller til et positron, treffer dette et elektron og begge partiklene annihileres. To foton med en karakteristisk energi på 511KeV sendes da ut med 180 graders vinkel. Disse fotonene treffer så detektorringen i PET-maskinen. En kan da anta at annihilasjonen skjedde et sted på en rett linje mellom detektorene som ble truffet. Ved å samle inn store mengder data, kan en via statistikk lage et bilde av opptaket av sporstoffet i kroppen.

Dersom en kan måle tidsforskjellen mellom når de to detektorene blir truffet, er det mulig å beregne hvor på linjen annihilasjonen fant sted. Dette gjør at kvaliteten på den innsamlede dataen økes, og kan føre til økt bildekvalitet ved at støyen dempes. Dette kalles Time of Flight PET (TOF-PET). Grunnen til at dette ikke gjøres i dag, er fordi fotonene beveger seg i lyshastigheten, noe som tilsier at tidsoppløsningen på detektorene må være bedre enn ca 0,5ns. Med tradisjonell teknologi har dette ikke vært mulig.

Ved å bruke ny teknologi innen scintillator-krystaller (som gjør et gammafoton om til flere foton i det synlige spekteret), raskere utlesingselektronikk og nye fotondektorer er dette nå mulig.
Hittil i prosjektet har foton-detektorer basert på halvlederteknologi blitt testet (Multipixel Avalanche Photon Detector). Disse er mye mindre (2x2mm ca) enn dagens fotomultiplikatorør (PMT), er billigere i produksjon og krever vesentlig lavere spenning. I tillegg er tidsoppløsningen på høyde med de aller beste PMTene. Ved å kombinere disse med utlesingsteknologi utviklet for bruk ved høyenergiske fysikkeksperiment ved f.eks. CERN er det mulig å få en tidsoppløsning langt under de 0.5ns som trengs. Med et samarbeid med Institutt for Fysikk og teknologi ved universitetet i Bergen har vi tilgang til ekspertise innen dette fagfeltet. Arbeidet er nå i gang med å finne hvilke ny scintilatorteknologi som gir best resultater mtp. PET. Det er flere nye scintilatormaterialer på markedet, som kan skilte med raskere pulser og mer lysutbytte. For å utnytte tidsoppløsningen i elektronikken er det viktig å velge en scinitilator type og geometri som gir oss best mulig tidsoppløsning, og dermed bedre bildekvalitet. Økt lysutbytte gir i tillegg en fordel ved å øke energioppløsningen til systemet, og dette minsker støyen en får i bildet som kommer av fotoner som har blitt reflektert innad i kroppen før de når detektorene.
Innen prosjektet er over er målet å ha et fungerende oppsett hvor en kan demonstrere TOF-PET, og se hvilke forbedringer dette gir.

Forskerutdanning - dr.grad 911180

Childhood obesity. Characteristics and treatment.

Prosjektansvarlig: **Yngvild Sørebø Danielsen** (yngvild.danielsen@psysp.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Barn med overvekt har mer psykiske vansker

Barn med overvekt har 2-3 ganger høyere risiko for å ha psykiske vansker sammenlignet med normalvektige barn, viser tall fra "Barn i Bergen"-studien der mer enn 5000 barn (10-13 år) og deres foreldre har deltatt.

Flertallet av barn med overvekt fungerer godt i dagliglivet og har normalt selvbilde og psykisk helse. Likevel viser tall fra "Barn i Bergen"-studien at det å ha overvekt er forbundet med betydelig høyere forekomst av psykiske vansker og klinisk lavt selvbilde enn det en ser hos normalvektige barn. Mest tydelig er forskjellene i forhold til forstyrret spiseatferd, selvbilde og sosial fungering. 20 % av barna med overvekt rapporterer psykiske vansker i klinisk område sammenlignet med 8,8 % av de normalvektige barna.

- Selv om de fleste barn med overvekt fungerer godt i dagliglivet virker det som om det er en sub-gruppe med barn som har et mer sammensatt vanskebilde. For å kunne gi gode hjelpetilbud til disse barna er det interessant å vite noe om hva som kjennetegner denne gruppen, sier Yngvild Danielsen, stipendiat ved Psykologisk Fakultet ved UiB.

Selvbilde
Studien viser at lavt selvbilde hos barn med overvekt ikke hovedsaklig er relatert til grad av overvekt, men heller til forstyrret spiseatferd, det å være utsatt for mobbing og depressive symptomer. 30,7 % av barna med overvekt rapporterte at de opplever mobbing sammenlignet med 14 % av de normalvektige barna. - Mobbing er forbundet med negative psykiske helsekonsekvenser i de fleste grupper. Det at barn med overvekt i større grad enn de fleste andre barn opplever mobbing gjør dem ekstra utsatt for å utvikle psykiske vansker. Dette er igjen en påminner om hvor viktig det er at voksne arbeider bevisst med å få bukt med mobbing i skole og på andre aktuelle arenaer, sier Danielsen.

Forstyrret spiseatferd
Lavt selvbilde hos overvektige barn var særlig forbundet med forstyrret spiseatferd. Forstyrret spiseatferd er kjennetegnet ved lite opplevelse av kontroll over matinntaket, emosjonelt styrt spising, det å følge strenge dietter, skyldfølelse i forhold til mat og et negativt forhold til kroppen.
- Det ser ut som om lavt selvbilde, forstyrret spiseatferd og depressive symptomer er kjennetegn ved den gruppen av barn med overvekt som sliter mer, hevder Danielsen.
- En kan således tenke at det å jobbe med å etablere regelmessige og gode matvaner, sammen med et fokus på å bygge opp selvbilde, mestring og strategier for følelseshåndtering og problemløsning kan være en aktuell tilnærming i intervensjoner for denne gruppen, mener Danielsen.

1 forskningspublikasjon i 2009
Steinsbekk, S. & Danielsen, Y.
Fedme hos barn og unge - implikasjoner for psykologisk praksis
Tidsskrift for Norsk Psykologforening, 2010, 48, 1, s.23-28.

Forskerutdanning - dr.grad 911363

Risikoen for total hofteleddprotese hos kreftpasienter

Prosjektansvarlig: **Eva Dybvik** (eva.dybvik@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

I denne studien ønsker vi å se nærmere på sammenhengen mellom kreftpasienter og deres risiko for å få hofteprotese. Behandlingen av kreft kan gi langtidseffekter som påvirker beinstrukturen og dermed øker behovet for hofteprotese.

Ca 60 % av alle kreftpasienter lever i minst 5 år og har dermed en risiko for å utvikle seneffekter relatert til gjennomgått behandling. Største delen av de siste års forskning på seneffekter etter kreftbehandling har dreid seg om kartlegging av kardiovaskulære og gonadale senbivirkninger. Bivirkninger knyttet til muskler og skjellett har det vært mindre fokus på.

Hofteproteser hos kreftpasienter er bare publisert for enkelt kasus. Kreftregisteret og Nasjonalt Register for Leddproteser er nasjonale registre med nær 100 % rapportering. Dette prosjektet bygger på en kobling mellom disse to registrene. Vi ønsker her å se nærmere på eventuelle langtidseffekter i bensystemet etter kreftbehandling av ulike kreftdiagnoser. Hovedmålet med prosjektet er å øke kunnskapen om sammenhengen mellom kreftsykdom og risikoen for å få en total hofteprotese.

Første artikkel er en metode artikkel, her beskrives datamaterialet og det blir gjort beregninger på antall hofteproteser blant kreftpasientene sammenlignet med antall hofteproteser hos den norske befolkning. Studien baserer seg på data for 741 901 kreftpasienter.

Analysene viser en liten økning i antall hofteproteser for kreftpasienter. Kreft lokalisasjonen har vært utgangspunktet for subanalyser, og kreft i bekkenområdet og lymfomer var de lokaliseringene som gav høyest risiko for hofteprotese.

I artikkel to skal vi se nærmere på pasientene med kreft i bekkenområdet. Som sammenligningsgruppe bruker vi pasienter med brystkreft. Vår hypotese er at stråling mot bekkenet kan skade beinkvaliteten i hoftene, og øke behovet for hofteprotese.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Dybvik Eva, Furnes Ove, Fosså Sophie D, Trovik Clement, Lie Stein Atle
Long-term risk of receiving a total hip replacement in cancer patients.
Cancer Epidemiol 2009 Oct;33(3-4):235-41. Epub 2009 sep 9
PMID: 19744907

1 forskningspublikasjon i 2009

Dybvik E, Furnes O, Fosså SD, Trovik C, Lie SA
Long term risk for receiving a total hip replacement in cancer patients. A linkage study between CRN and NAR
10th EFORT Congress; 2009, June 3-6; Vienna

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

- Leddproteser (Registeret er en vesentlig datakilde)

Forskerutdanning - dr.grad 911176

Depression in the postnatal period, differences in prevalence, risk factors and health care seeking practice for Norwegian and Nepali women

Prosjektansvarlig: **Signe Dørheim** (sdhy@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Depresjon og søvn i barseltiden

Tiden etter fødsel er en risikoperiode for depresjon. I tillegg til å medføre betydelig lidelse for kvinnen selv, kan en depresjon i barseltiden også ramme barnet. Dette prosjektet ønsket å studere forekomst og risikofaktorer for depresjon etter fødselen, med et spesielt fokus på søvn.

Alle kvinner som fødte ved Stavanger Universitetssykehus i løpet av et år fikk tilsendt spørreskjema i posten 7 uker etter fødselen, og 2830 kvinner (68 %) svarte. Forekomsten av mild, moderat og alvorlig depresjon var 16,5 %, mot 9-10 % i tidligere norske studier.

Kvinners søvn forandres kraftig i barseltiden, men det har til nå vært lite forskning på dette endrede søvnmønsteret og en mulig sammenheng med depresjon. Vi valgte derfor å fokusere på dette i vår studie. Nær 60 % av kvinnene rapporterte om moderate eller store søvnproblemer 2-3 måneder etter fødselen. Kvinnene oppgav at de sov i gjennomsnitt 6,5 timer pr natt, med en søvneffektivitet på 73 %.

Risikofaktorer for depresjon var tidligere depresjon og depresjon i svangerskap, negative livshendelser siste året og problemer i parforholdet. Kvinner som opplevde problemer i parforholdet hadde større risiko for depresjon sammenlignet med kvinner uten partner. Vi fant ingen sammenheng mellom antall barn og depresjon; førstegangsmødre er altså ikke spesielt mer utsatt for dette enn mer erfarne mødre. Forløsningsmetode (operativ eller vaginal, akutt eller elektiv) påvirket heller ikke risikoen for depresjon.

Dårlig selvrapportert søvn var assosiert med depresjon også når korrigert for de andre kjente risikofaktorene nevnt over. Dårlig søvn kan altså utgjøre en tilleggsrisiko for depresjon etter fødselen. Samtidig vil en depresjon i seg selv kunne gi enda dårligere søvn. Justert for depresjon fant vi dårligere søvn også hos mødre som tidligere hadde hatt søvnproblemer, førstegangsfødende, mødre som kombinerte amming med flaskemelk, hadde yngre eller prematur baby eller hadde født en gutt. Mor rapporterte bedre søvn der barnet sov på eget rom.

Det ble gjort en fortløpende og mer objektiv søvnregistrering hos et utvalg av kvinnene. Kvinnene førte en enkel søvnlogg i 14 dager, samtidig som søvn/våken rytmen ble registrert av en databrikke rundt håndleddet. Spørreskjemaet viste mange forskjeller i søvn mellom de deprimerte og de ikke-deprimerte kvinnene, men i søvnregistreringen var det ingen forskjell i søvntider eller kvalitet, bortsett fra at de deprimerte kvinnene rapporterte om mindre energi og mer trøtthet på dagtid. Førstegangsmødrene derimot, hadde dårligere søvn både i søvnregistreringen og i spørreskjemaet. Mange sover dårlig etter fødselen uten å bli deprimert. Søvnmangel er kanskje kvinnens forklaring på nedsatt funksjon og energi etter fødselen. Men kanskje det egentlig skyldes depresjon? Kvinner som opplever søvnmangelen etter fødselen som ekstra belastende og har problemer med trøtthet bør derfor undersøkes med tanke på depresjon.

Studien ble gjennomført i samarbeid mellom seksjon for allmennmedisin ved Universitetet i Bergen, Psykiatrisk divisjon ved Stavanger Universitetssykehus, Nasjonalt folkehelseinstitutt i Oslo og Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer ved Haukeland Universitetssykehus. Arbeidene er publisert i anerkjente medisinske tidsskrifter, og resulterte også i disputas for hovedforfatteren i mars 2009.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Dørheim S K, Bondevik G T, Eberhard-Gran M, Bjorvatn B
Subjective and objective sleep among depressed and non-depressed postnatal women.
Acta Psychiatr Scand 2009 Feb;119(2):128-36. Epub 2008 sep 23

PMID: 18822089

Dørheim Signe Karen, Bondevik Gunnar Tschudi, Eberhard-Gran Malin, Bjorvatn Bjørn
Sleep and depression in postpartum women: a population-based study.
Sleep 2009 Jul;32(7):847-55.
PMID: 19639747

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Signe K Dørheim
Depression and sleep in the postnatal period. A study in Nepal and Norway
Disputert: Mars 2009
Hovedveileder: Gunnar T Bondevik

Forskerutdanning - dr.grad 911314

Bruk av ultralyddiagnostikk ved fødselen

Prosjektansvarlig: **Torbjørn Moe Eggebø** (tme@lyse.net), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Ultralydundersøkelser er viktige i svangerskapsomsorgen, men lite brukt i forbindelse med fødselen. Ultralyd kan kombineres med klinisk undersøkelse like før fødselen starter, og kan gi nyttig tilleggsinformasjon.

Fødselskanalen hos mennesket har en krum form, og den er trangest i midtpartiet. Fosteret må rotere for å passere. Fødselshjelpere bruker tradisjonelt hendene til å vurdere forholdet mellom foster og mor, men studier har vist stor variasjon mellom ulike undersøkere. Hensikten med avhandlingen var å vurdere nytten av ultralydmålinger like før fødselen starter.

Materiale og metode

Vi undersøkte 152 kvinner med vannavgang til termin (studie 1 og 2) og 275 kvinner der fødselen ble satt i gang (studie 3 og 4). Vi undersøkte fosterets posisjon og grad av fleksjon (bøying) i nakken med transabdominal ultralydundersøkelse, fosterhodets nivå i fødselskanalen (korteste avstand fra fosterhodet til perineum) med transperineal ultralydundersøkelse og livmorhalsens lengde, vinkel og åpning med transvaginal ultralydundersøkelse. En fødselshjelper som ikke kjente resultatene av ultralydundersøkelsene, utførte tradisjonell vurdering med hendene, såkalt Bishop score.

Studie 1

Occiput posterior posisjon (ansiktet fram) under fødselen er forbundet med økt risiko for stans i fødselen, operative forløsninger og rifter. 40 av 152 fostre hadde occiput posterior posisjon før fødselen, og hos 34 (85 %) av disse roterte hodet til occiput anterior posisjon (ansiktet bak) i løpet av fødselen. 11 gravide hadde et foster med ekstendert (strukket) nakke før start av fødselen. Av disse fødte sju kvinner spontant, tre med keisersnitt og én med vakuum. Det var ingen signifikant sammenheng mellom fosterhodets posisjon eller grad av nakkefleksjon før start av fødselen og utfallet. Vi konkluderte at transabdominal ultralydundersøkelse hos kvinner med vannavgang har liten nytteverdi.

Studie 2

Hensikten med studie 2 var å vurdere om fosterhodets nivå i fødselskanalen før start av riene hadde betydning for fødselsforløpet. Kvinner med kort avstand (< 45 mm) fra fosterhodet til perineum hadde signifikant færre keisersnitt, mindre bruk av epidural analgesi, kortere tid fra vannavgang til fødsel og kortere tid i aktiv fødsel enn de med lang avstand fra fosterhodet til perineum. Ultralydmåling av fosterhodets nivå kan være nyttig for å vurdere om kvinner med vannavgang bør vente på spontan fødsel eller tilbys tidlig igangsetting.

Studie 3

Hensikten med studie 3 var å vurdere om ultralydmålinger og kliniske undersøkelser kan predikere fødselsforløpet ved induserte fødsler. Paritet (tidligere fødsel) var den viktigste enkeltfaktoren. Fosterhodets nivå, lengden av livmorhalsen og livmorhalsens vinkel hadde også signifikant betydning for sannsynligheten for vaginal fødsel og for tiden fra induksjon til fødsel.

Studie 4

I studie 4 sammenlignet vi enkeltfaktorene i Bishop score med tilsvarende ultralydmålinger og vurderte om man kan kombinere ultralydmålinger og palpasjonsfunn. Vi fant moderat korrelasjon mellom palpasjon og ultralydmåling av lengden av livmorhalsen, svak korrelasjon for vurdering av åpning, vinkel og fosterhodets nivå. Bishop score er en subjektiv og komplisert metode. Vi foreslår en ny score der vi måler fosterhodets nivå og livmorhalsens lengde med ultralyd og livmorhalsens åpning med palpasjon.

Konklusjon: Ultralydundersøkelser kan være et nyttig supplement til klinisk undersøkelse før fødselen.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Eggebø Torbjørn M, Økland Inger, Heien Claudia, Gjessing Leif K, Romundstad Pål, Salvesen Kjell A
Can ultrasound measurements replace digitally assessed elements of the Bishop score?

Acta Obstet Gynecol Scand 2009;88(3):325-31.
PMID: 19172418

1 doktorgrad er avlagt i 2009
Torbjørn Moe Eggebø
Ultrasound and labour
Disputert: Mai 2009
Hovedveileder: Kjell Åsmund Salvesen

Forskerutdanning - dr.grad 911083

Nasjonal studie av Addisons sykdom med vekt på epidemiologi, dødsårsaker, assosiert sykdom og subjektiv helse

Prosjektansvarlig: **Martina Moter Erichsen** (mmer@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Addisons sykdom, kvinnelig seksualitet og mannlige kjønnshormoner

Vi har gjennomført en studie med formål å kartlegge seksualiteten hos kvinnelige Addisonpasienter. Sykdommen medfører ødeleggelse av binyrene, og dermed bortfaller også det viktigste bidraget av mannlige kjønnshormon(androgener) hos pasientene.

Bakgrunn

Addisons sykdom er hovedsakelig betinget av autoimmun destruksjon av binyrebarken som igjen leder til binyrebarksvikt ved bortfall av hormonene cortisol, aldosteron og dehydroepiandrosteron. Vanlig behandling er peroral erstatning glukokortikoider og mineralkortikoider. Det er gjort flere studier med tilførsel av mannlig kjønnshormon med tanke på å kunne oppnå bedre livskvalitet og seksualfunksjon uten at resultatene har gitt sikre holdepunkt for å at det hjelper. De sirkulerende androgene hormoner hos Addisonkvinner er lave og vil ofte måles under nedre deteksjonsgrense for metodene. Deres androgene hormoner kommer fra ovariene i motsetning til friske kvinner som har androgenproduksjon fra både binyrer og ovarier. Omsetningen av androgene hormoner på cellulært nivå kan måles ved nedbrytningsprodukter som kan være et uttrykk for omsetningen av mannlige hormoner intracellulært. Det har videre vært ukjent om kvinner med Addisons sykdom får like mange barn som bakgrunnsbefolkningen.

Design

I Norge er det nylig gjennomført en epidemiologisk studie av Addisons sykdom. Denne ble brukt til videre oppfølging av alle kvinnelige pasienter som ble invitert til vår studie av seksualitet. Av de 267 inviterte kvinnene var det 174 som besvarte spørreskjemaet Sexual Activity Questionnaire (SAQ). Vi kunne bruke 148 av besvarelsene til videre analyse. Til sammenligning ble det brukt SAQ-svar fra en aldersjustert kontrollgruppe av friske kvinner; med 5 kontroller pr pasient. Den androgene metabolitten 5□-Androstane-3□, 17□-diol-Glucuronide (3□-Diol-G) ble målt hos Addisonkvinnene og sammenlignet med målinger hos kvinnelige blodgivere. Videre brukte vi selvrapporterte data fra Addisonkvinnene om prematur menopause (for tidlig overgangsalder) og årstall for kvinnenes egne fødsler.

Resultater

Før kvinnene fikk binyrebarksvikt, hadde de omtrent like mange barn som normalbefolkningen. Etter at sykdommen rammet, fikk kvinnene signifikant færre barn enn ventet sammenlignet med andre norske kvinner. Addisonkvinnene hadde høyere score på seksuell aktivitet enn kvinnene i kontrollgruppen for SAQ. Måling av den androgene metabolitten 3□-Diol-G var betydelig lavere hos Addisonkvinnene enn hos blodgiverne.

Konklusjon

Vi har kartlagt konsentrasjonen av en androgen metabolitt, egenrapportert seksualitet og reproduksjon hos kvinner med binyrebarksvikt i Norge. Resultatene viste at kvinner med binyrebarksvikt får færre barn enn andre kvinner, men de er mer seksuelt aktive og har lavere omsetning av mannlig kjønnshormon enn friske kvinner.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Erichsen Martina M, Løvås Kristian, Skinningsrud Beate, Wolff Anette B, Undlien Dag E, Svartberg Johan, Fougner Kristian J, Berg Tore J, Bollerslev Jens, Mella Bjarne, Carlson Joyce A, Erlich Henry, Husebye Eystein S
Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry.
J Clin Endocrinol Metab 2009 Dec;94(12):4882-90. Epub 2009 okt 26
PMID: 19858318

Erichsen Martina M, Løvås Kristian, Fougner Kristian J, Svartberg Johan, Hauge Erik R, Bollerslev Jens, Berg Jens P, Mella Bjarne, Husebye Eystein S
Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death.
Eur J Endocrinol 2009 Feb;160(2):233-7. Epub 2008 nov 14
PMID: 19011006

Forskerutdanning - dr.grad 911448

Epidemiological aspects of progression in Parkinson's disease

Prosjektansvarlig: **Elin Bjelland Forsaa** (bjellandforsaa@gmail.com), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Epidemiologiske aspekter ved progresjon av Parkinsons sykdom

Studien kartlegger utvikling av helserelatert livskvalitet gjennom langtidsoppfølging av pasienter med Parkinsons sykdom (PS), videre undersøkes forekomst og utvikling av psykotiske symptomer og motoriske komplikasjoner. I tillegg identifiseres sykdomsrelaterte faktorer som øker risiko for kortere forventet levetid hos pasienter med PS.

Selv om PS er en nevrologisk sykdom med langsom utvikling, kan symptomer og alvorlighetsgrad variere betydelig fra individ til individ. I tillegg til hovedsymptomene skjelving i hvile, muskelstivhet, langsomme bevegelser og holdningsendringer, har mange såkalte ikke-motoriske symptomer - blant annet depresjon, søvnforstyrrelser, fatigue, psykotiske symptomer og kognitiv svikt. Etter en tid med sykdommen får en del pasienter motoriske komplikasjoner i form av ufrivillige, økte bevegelser og redusert bevegelighet. Både psykotiske symptomer og motoriske komplikasjoner har delvis sammenheng med behandling mot PS – medisiner som erstatter dopaminmangelen i hjernen.

”Stavanger Parkinsonprosjekt” er en langtidsoppfølging av pasienter med PS i Rogaland basert på en prevalenskohort i Rogaland fra 1993. Kohorten på 245 pasienter ble prospektivt fulgt med kliniske undersøkelser ved start, etter fire og åtte år, deretter årlig fram til 2005. I dette aktuelle PhD-arbeidet ser vi spesielt på teamene helserelatert livskvalitet (HRQL), psykotiske symptomer, motoriske komplikasjoner og mortalitet.

HRQL uttrykker helserelaterte problemer slik de erfares av pasientene selv. Et standardisert skjema til generell bruk for måling av HRQL ble brukt i vår studie ved start samt etter fire og åtte år. Studien viser at HRQL forringes med tiden for problemer relatert til fysisk funksjon, sosial isolasjon og emosjonelle reaksjoner - i noe mindre grad for energi og smerte. HRQL relatert til søvn forringes ikke under langtidsoppfølging. Avansert sykdom, depresjon og søvnvansker var faktorer ved studiens start som var assosiert med dårligere HRQL gjennom langtidsoppfølging. Disse resultatene ble publisert i 2008.

Psykotiske symptomer ved PS (PDP) kjennetegnes ved visuelle hallusinasjoner, samt i noen mindre grad vrangforestillinger. Forekomst av PDP over tid har ikke tidligere vært undersøkt i tilsvarende, representativ pasientkohort. Det er også gjort få langtidsstudier for å identifisere risikofaktorer for utvikling av PDP. Vi har undersøkt forekomst og nye tilfeller av PDP i vår kohort. Sykdomsrelaterte risikofaktorer for å få PDP er kartlagt, likeså faktorer som tenderer til å opptre samtidig med PDP gjennom langtidsoppfølging. Resultatene vil snart bli gjort kjent i en artikkel som høsten 2009 ble akseptert for publisering.

Pasienter med PS har samlet sett redusert forventet levetid sammenlignet med den generelle befolkning, men det er stor individuell variasjon. Etter langtidsoppfølging av en representativ gruppe av PS-pasienter, har vi undersøkt hva som kjennetegner pasienter med kortere levetid. Overlevelsesanalyser som tar hensyn til at mulige forklaringsfaktorer kan endres over tid, blir benyttet. Spesielt har vi vært interessert i om de ikke-motoriske symptomene PDP og RBD, samt om medikamentbruk mot PDP, er av betydning for dødelighet. Artikkelen som omhandler dette temaet er snarlig klar for publisering.

Motoriske komplikasjoner er temaet for den siste artikkelen. Motoriske komplikasjoner deles i to kategorier – ufrivillige, økte bevegelser (dyskinesier) og perioder med redusert bevegelighet (”off-perioder”, motoriske fluktuasjoner). Vi kartlegger utviklingen og forekomsten av disse problemene i den samme pasientkohorten. Det forligger fra før lite epidemiologiske data omkring motoriske komplikasjoner, da de fleste tidligere data kommer fra medikamentutprøvingsstudier. Også i denne studien vil vi undersøke hvilken bakenforliggende risikoprofil som finnes.

Forskerutdanning - dr.grad 911376

Sykdomsforløp og prognose ved multippel sklerose

Prosjektansvarlig: **Solveig Bergliot Glad** (sgla@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

I en populasjonsbasert studie av pasienter med multippel sklerose (MS) i Hordaland, ble andelen av benigne MS pasienter signifikant redusert fra 37.6 % i 1995 til 24.2 % i 2003. Et attakkvist forløp ved debut, lav debutalder, kvinner og lav hyppighet av årlige attakker var signifikant assosiert med benign MS, men kunne likevel bare forklare en liten andel av variasjonen for et benignt forløp.

Hovedmålet med prosjektet er en langtidsoppfølging av pasienter med multippel sklerose (MS) for kartlegging av sykdommens naturlige forløp med uførhetsgrad, prognose og mortalitet, og hvordan pasientene påvirkes av ikke-motoriske symptomer som depresjon, kognitiv dysfunksjon, fatigue og smerte. Studien er en populasjonsbasert insidens kohort studie hvor alle pasientene med symptomdebut fra 1. januar 1976 til 1. januar 1987 i Hordaland er inkludert. Den totale kohorten bestod av 230 pasienter i 2003, hvorav 42 pasienter var døde.

Vi har nå undersøkt den godartede formen for MS, benign MS, med frekvens etter 20 års sykdomsvarighet og mulige tidlige kliniske og demografiske prognostiske faktorer som kan forutsi forløpet. Alle MS pasientene med symptomdebut i tidsrommet mellom 1976-1986 i Hordaland ble fulgt opp med intervju og klinisk undersøkelse både i 1995 og 2003. Kjønn, symptomer, alder og initialt forløp ved debut, samt tid fra 1.-2. attakk og årlig attakkrate ble registrert. Pasientene ble skåret med en klinisk uførhetsskala for MS, Expanded Disability Status Scale (EDSS). Benign MS ble definert som EDSS-skår mindre eller lik 3.0, etter minst 10 års sykdomsvarighet. Dette betyr at alle benigne pasienter hadde intakt og normal gangfunksjon ved undersøkelsestidspunktet.

Vi fant at andelen benigne pasienter ble signifikant redusert fra 37.6 % i 1995 til 24.2 % i 2003. Initialt attakkvist (relapsing-remitting) forløp, lav debutalder og kvinner var signifikant assosiert med benign MS, men disse faktorene kunne bare forklare 23.0 % av den totale variansen. Lav årlig attakkfrekvens var også assosiert med et benignt forløp. Når denne variabelen ble inkludert i modellen, ble 42.3 % av den totale variansen forklart.

Konklusjon
Benign MS er ofte en temporær tilstand. Kun en liten andel av den totale variansen for et benignt forløp kunne forklares av de kliniske og demografiske data i tidlig sykdomsfase. Behovet for mer pålitelige prognostiske faktorer er stadig økende, med nye medikamenter på vei inn i MS behandlingen. Dette ville være av stor nytteverdi å kunne skreddersy MS behandlingen til den enkelte pasient enn det som er mulig i dag.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Glad S B, Nyland H I, Aarseth J H, Riise T, Myhr K M
Long-term follow-up of benign multiple sclerosis in Hordaland County, Western Norway.
Mult Scler 2009 Aug;15(8):942-50. Epub 2009 jul 1
PMID: 19570821

1 forskningspublikasjon i 2009

Solveig B. Glad, Harald I. Nyland, Jan H. Aarseth,Trond Riise, Kjell-Morten Myhr
1.Benign multippel sklerose i Hordaland: en populasjonsbasert studie.
Nevrodagene Oslo, november 2009

Forskerutdanning - dr.grad 911260

Angiogenese og molekylærbiologiske markører ved aggressiv prostatakreft

Prosjektansvarlig: **Karsten Gravdal** (kngr@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Formålet er å kartlegge molekylære, kliniske og patologiske faktorer knyttet til et aggressivt forløp med tanke på bedret terapi og prognostikk. Videre studeres mekanismer bak angiogenese (karnydannelse), da hemming av denne kan gi redusert svulstvekst. Problemstillingene studeres i et stort retrospektivt materiale av pasienter behandlet med radikal prostatektomi og innsamlet vev, urin og blod.

Problemstillinger

1. Undersøke forekomst og prognostisk betydning av angiogenese og karproliferasjon og faktorer som regulerer denne i prostatakreft.
2. Undersøke et utvalg celleadhesjonsmolekyler og deres prognostiske betydning i prostatakreft.
3. Kartlegge flere angiogene faktorer i tumormaterialet og forekomst av umodne kar, med fokus på både prognostisk og terapeutisk betydning. Har for eksempel aggressiv prostatakreft samme angiogene fenotype som mindre aggressive svulster?
4. Kartlegge hvilke biologiske faktorer (bl.a. transkripsjonsfaktorer) som regulerer "epithelial to mesenchymal transition" i prostatakreft.
5. Analysere et utvalg kandidatgener fra vårt DNA mikromatrisemateriale, med spesielt fokus på angiogen fenotype og prognostisk betydning.

Delarbeid 1
Angiogenese er en forutsetning for vekst av svulster. Delstudien baserer seg foreløpig på 104 pasienter operert med radikal prostatektomi for prostatakreft. Økt kartetthet (MVD, microvessel density) var assosiert med et aggressivt forløp. På snitt fra 104 kasus ble det beregnet karproliferasjon (FVIII / Ki-67). Denne var relatert til økning av fibroblast relaterte vekstfaktorer og receptorer i tumor-stroma overgangen. Status: Studien er publisert i Virchows Archiv (Januar 2006).

Delarbeid 2
Dette arbeidet er en analyse av 5 celleadhesjonsmolekyler, og det ble påvist at endringer av disse var assosiert med aggressiv prostatakreft, blant annet i multivariate overlevelsesanalyser.
Status: Publisert i Clinical Cancer Research (Desember 2007).

Utvidelse av materialet
Siste 2-3 år ble det fikserte materialet utvidet fra 104 til 339 radikale prostatektomier i form av nøye utvalgte vevsmikromatriser og vanlige vevsblokker fra samtlige kasus, tilsvarende fiksert vev fra 46 metastaser, 41 hyperplasier, 35 hormonrefraktære kasus og 40 kasus med PIN (Prostatic Intraepithelial Neoplasia). I tillegg er det laget vevsmikromatriser fra tumorområder hvor det er tatt ferskt frosset vev (118 kasus). Innsamling av kliniske data fra de 339 pasientene pågår. Totalmaterialet er således blitt stort og verdifullt, velegnet til forskning neste 20-30 år. Pasientmengden økes stadig og det antas at en med tiden vil inkludere minst 2000 pasienter.

Delarbeid 3
Tredje arbeid konsentrerte seg også om karnydannelse og regulering av denne. Det ble på nytt beregnet karproliferasjon, men ved bruk av en ny metode som aldri før er brukt ved prostatakreft (kombinasjonen av Nestin, en markør for umodne endotelceller og Ki-67). Økt proliferasjon av umodne kar var en uavhengig prediktor for biokjemisk og klinisk recidiv. I tillegg ble den utvidete TMA serien immunfarget for den proangiogene liganden VEGF-A og hypoximarkøren HIF-1α. Begge hadde prognostisk betydning ved lokalisert prostatakreft og HIF-1α var spesielt økt i androgenuavhengige svulster. Status: Publisert i Cancer Research (Juni 2009).

Delarbeid 4
Dette påbegynte arbeidet er en fortsettelse av delarbeid 2, hvor formålet er å belyse hvilke faktorer, bl.a. embryonale transkripsjonsfaktorer som regulerer den observerte endring i

celleadhesjonsmolekyler (beskrevet i delarbeid 2) knyttet til en invasiv fenotype ved prostatakreft. Status: Artikkel under ferdigstillelse.

Fremtidige arbeid
Fersk frosset og fiksert vev, i tillegg til blod og urin vil også bli benyttet til undersøkelse av RNA, DNA og ulike proteiner med forskjellige metoder, bl.a. DNA mikromatriser, qPCR, immunhistokjemiske us. etc.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Kang Soo-Young, Halvorsen Ole J, Gravdal Karsten, Bhattacharya Nandita, Lee Jung Min, Liu Nathan W, Johnston Brian T, Johnston Adam B, Haukaas Svein A, Aamodt Kristie, Yoo Sun, Akslen Lars A, Watnick Randolph S
Prosaposin inhibits tumor metastasis via paracrine and endocrine stimulation of stromal p53 and Tsp-1.
Proc Natl Acad Sci U S A 2009 Jul;106(29):12115-20. Epub 2009 jul 6
PMID: 19581582

Gravdal Karsten, Halvorsen Ole J, Haukaas Svein A, Akslen Lars A
Proliferation of immature tumor vessels is a novel marker of clinical progression in prostate cancer.
Cancer Res 2009 Jun;69(11):4708-15.
PMID: 19487287

Forskerutdanning - dr.grad 911318

High resolution computed tomography (HRCT) of thorax in patients with COPD; relationship to lung function and respiratory symptoms

Prosjektansvarlig: **Thomas Blix Grydeland** (thomas.grydeland@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Kvantitativ HRCT og KOLS

Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) er en hovedsakelig røykerelatert og kompleks progressiv lidelse karakterisert av vanligvis irreversibel kronisk luftveisobstruksjon. Prevalensen øker over hele verden, og innen 2020 vil KOLS være den tredje vanligste årsak til død.

Spirometri har vært standardmetoden for måle graden av luftveisobstruksjon, men har klare begrensninger. Høyoppløselig Computer Tomografi (HRCT) er en røntgenteknikk som blir brukt stadig mer for å avdekke graden av KOLS, og mange studier viser at CT er en trygg og ofte mer sensitiv undersøkelse. Kvantitativ CT gir verdifull tilleggsinformasjon om bl.a. vevstetthet/emfysem og luftveisdimensjoner. Men de fleste studiene er små, og omhandler kun en subfenotype (emfysem). Fortsatt vet man lite om hvordan forholdet mellom kvantitative CT-mål varierer med lungefunksjon, luftveissymptomer, alder, kjønn og røykehistorie.

I denne befolkningsstudien har vi inkludert totalt 951 nåværende eller eksrøykere med minst 2,5 pakkeår, og alle har gjennomgått HRCT-us, spirometri og svart på en rekke spørreskjemaer. Så vidt vi vet er dette det største datasettet med HRCT av KOLS-pasienter i verden, bestående av 463 KOLS-pasienter i GOLD klasse II eller verre, og 488 friske kontroller.

Målet med dette prosjektet er å sammenlikne kvantitative CT-mål med lungefunksjon, luftveissymptomer og subfenotyper innen den heterogene KOLS-diagnosen, samt å vurdere i hvilken grad dette forholdet varierer med kjønn, alder og røykehistorie.

Så langt har vi vist at kjønn, alder og røykehistorie har en kraftig innvirkning på kvantitative CT parametre, og at disse faktorene må tas hensyn til både i forskning og klinikk. Vi har også vist at det er en sterk sammenheng mellom disse nye målene på emfysem og luftveier, og lungefunksjon (spirometri og diffusjonskapasitet) og luftveissymptomer (åndenød, hoste og oppspytt). Dette styrker rasjonale for utvidet bruk av kvantitativ CT, da det gir tilleggsinformasjon om KOLS-sykdommen som ikke fanges opp av vanlig spirometri.

Per januar 2010 er det publisert 2 vitenskapelige artikler knyttet til dette prosjektet, begge i anerkjente tidsskrifter. Den tredje og siste artikkelen er skrevet og sendt til vurdering, men er foreløpig ikke akseptert for publikasjon.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Grydeland Thomas B, Dirksen Asger, Coxson Harvey O, Eagan Tomas M L, Thorsen Einar, Pillai Sreekumar G, Sharma Sanjay, Eide Geir Egil, Gulsvik Amund, Bakke Per S
Quantitative CT Measures of Emphysema and Airway Wall Thickness Are Related to Respiratory Symptoms.
Am J Respir Crit Care Med 2009 Nov. Epub 2009 nov 19
PMID: 19926869

Grydeland T B, Dirksen A, Coxson H O, Pillai S G, Sharma S, Eide G E, Gulsvik A, Bakke P S
Quantitative computed tomography: emphysema and airway wall thickness by sex, age and smoking.
Eur Respir J 2009 Oct;34(4):858-65. Epub 2009 mar 26
PMID: 19324952

Forskerutdanning - dr.grad 911267

Flyktninger og mentale helsetjenester - en casestudie i Bergen

Prosjektansvarlig: **Eugene Guribye** (eugene.guribye@gmail.com), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Psykiske helsetiltak for unge flyktninger

Tamilske flyktningforeldre foretrekker å samarbeide seg i mellom for å forebygge og bearbeide psykososiale problemer hos unge norsktamiler, fremfor å oppsøke det offentlige hjelpeapparatet. Dette kommer frem i Guribyes doktorgradsavhandling som er basert på to år med deltagende observasjon blant tamiler i Norge.

En litteraturstudie som inngår i avhandlingen viser at det er et underforbruk av mentale helsetjenester blant flyktninger i Norge i forhold til behov. I mange land er man ikke vant med å overlate denne typen problemer til det offentlige tjenesteapparatet. Samtidig er ikke det norske hjelpeapparatet godt nok utrustet til å imøtekomme flyktningenes spesifikke behov i forhold til språk, kommunikasjon og forskjeller i sykdomsoppfatninger. Det er også en tendens til å gruppere alle flyktninger i samme bås, uten å ta hensyn til deres ulikartede kulturelle bakgrunn og individuelle erfaringer. Dette kan påvirke både diagnostisering og behandling. Samtidig ønsker flyktninger seg ofte hjelp på andre arenaer enn det hjelpeapparatet kan tilby, for eksempel i forhold til barn eller ektefeller som ikke får innvilget opphold i landet. Tilbudet om samtaler med en totalt fremmed person kan i slike tilfeller virke meningsløst.

Tamilenes psykososiale tiltak er basert på en bredere tilnærming. Deres egne ressurser og traumatiske opplevelser brukes som grunnlag for forebyggende arbeid blant unge. Her står betydningen av utdanning, fysisk helse, nettverksbygging og sosialt engasjement i forhold til hjemlandet i fokus. Gjennom samarbeid med ulike fagmiljø er de også i stand til å organisere konkrete tiltak som er direkte rettet mot for eksempel depresjon og angst.

Norges rolle i fredsforhandlinger på Sri Lanka har bidratt til å gi mange tamiler en generell følelse av sosial støtte i Norge, samtidig som at det har ført til mer press på dem. Det er eksempler på at når norske medier har rapportert konflikter blant norsktamilsk ungdom, har dette blitt brukt mot både tamiler og norsk diplomati på Sri Lanka. Dette er nok en av årsakene til at tamilske ressurspersoner har lagt ned et omfattende frivillig arbeid for å forebygge problemer blant norsktamilsk ungdom.

1 forskningspublikasjon i 2009

Guribye E
Knutepunkter:
Eide, K. et al. (red.) Over profesjonelle barrierer : et minoritetsperspektiv i psykososialt arbeid med barn og unge. Oslo: Gyldendal akademisk

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Eugene Guribye
Refugees and Mental Health Interventions
Disputert: Mai 2009
Hovedveileder: David Lackland Sam

Forskerutdanning - dr.grad 911441

Transkapillær væskebalanse hos barn- metodeutvikling og kliniske studier

Prosjektansvarlig: **Hans Jørgen Timm Guthe** (hans.joergen.timm.guthe@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Regulering av kroppsvann er en komplisert og dynamisk prosess som har 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. Tilsvarende data mangler helt for syke barn og bedret forståelse av kroppsvæskenes regulering er sentral i neonatal og pediatrisk intensivbehandling.

I prosjektets første studie sammenligner vi verdier for COP, protein distribusjon og ekvillibreringstid, hos friske voksne frivillige 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. Data innsamling nærmer seg slutten og forventes publisert i løpet av 2010.

I andre studie har vi målt COP og proteindistribusjon i vevsvæske hos friske barn mellom 0-10 år for å finne aldersrelaterte verdier for denne populasjonen. Preliminære funn viser at COP i interstitiet hos barn er lavere enn hos voksne og korrelerer med alder.

Tredje studie inkluderer nyfødte barn med fødselsasfyksi hvor vi måler COP, proteindistribusjon og cytokinnivå i vevsvæske. Data innsamling har så vidt startet.

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.

I siste studie av prosjektet vil vi karakterisere 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. Data samling har ennå ikke startet.

Forskerutdanning - dr.grad 911082

Traumatiske ryggmargsskader - en klinisk epidemiologisk studie

Prosjektansvarlig: **Ellen Merete Hagen** (ehag@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Prosjektet fokuserer på pasienter i Helseregion Vest med ryggmargsskader (RMS) etter ulykker. Hvem blir skadet? Hvordan skader de seg? Hvilke skader får de? Hvordan går det med dem? Blir forventet levetid endret i forhold til den generelle befolkningen etter en traumatisk ryggmargsskade (TRMS)? Hva dør pasienter med TRMS av?

Artikkel 1: Vi har tidligere identifisert alle pasienter med traumatiske ryggmargsskader (TRMS) i innlagt på Haukeland Universitetssykehus i perioden 1982 – 2001 via sykehusets pasientadministrative registre og journalsystem. Fordi kodesystemene har forandret seg og kodemåten varierer var en utfordring å finne pasientene. Journalene til alle potensielle kandidater ble gjennomgått, totalt 1798 journaler. 262 pasienter hadde en TRMS. Disse dataene ble publisert online oktober 2008 og i trykt versjon mai 2009.

Artikkel 2: Vi har studert de faktorene som har størst betydning for dødeligheten etter en TRMS hos pasienter bosatt på Vestlandet som ble skadet i perioden 1952-2001. Pasienter ble identifisert fra sykehusregistre, og diagnosen verifisert ved personlig gjennomgang av journalene. Opplysninger om skadenivå og klinisk bilde ble hentet fra sykehusjournalen. Dødsårsakene (både hovedårsak og underliggende årsaker) ble hentet fra dødsattestene og kodet i henhold til "The European shortlist of causes of death". Totalt 401 pasienter (70 kvinner og 331 menn) ble identifisert. Per 31.08.08 var 173 av 401 pasienter døde, 143 menn og 30 kvinner. Sammenlignet med alders- og kjønnsutvalgte kontroller fra Norges befolkning hadde pasienter med komplett TRMS signifikant redusert forventet levetid (Standardized Mortality Ratio, SMR=4.19). Størst reduksjon i forventet levetid hadde pasienter med komplette nakkeskader og pasienter med komplette lave skader. Inkomplette skader uavhengig av skadenivå hadde kun lett redusert forventet levetid. De vanligste årsakene til død var hjertesykdom, lungesykdom og kreft. Psykisk sykdom, selvmord/ forgiftning, lungesykdom og reumatologiske sykdom var hyppigere dødsårsak i siste del av observasjonsperioden (1977-2001) enn i første. Urogenitale sykdommer som årsak til død var klart sjeldnere i siste periode sammenlignet med første del av observasjonsperioden (1952-1976). Komplette TRMS gir redusert forventet levetid uavhengig av skadenivå. De viktigste årsakene til død etter TRMS er hjertesykdom, lungesykdom og kreft. Resultatene ble publisert online september 2009.

Artikkel 3: I en retrospektiv populasjonsbasert epidemiologisk studie fra Sogn og Fjordane og Hordaland, ble pasienter identifisert fra samtlige sykehusregistre i de to fylkene. Diagnosen ble verifisert ved personlig gjennomgang av journalene, og opplysninger om skadeårsak, skadenivå og klinisk bilde ble registrert. Totalt ble 336 pasienter identifisert (59 kvinner og 277 menn). Prevalensen 1. januar 2002 var 36.5 per 100 000 innbyggere. Insidensen økte fra 5.9 per million i første dekade til 21.2 i siste dekade. Gjennomsnittsalder ved skade var 42.9 år; for kvinner 47.7 år og for menn 41.9 år. Skaden var lokalisert i nakken hos 52.4 %, i brystryggen hos 29.5 % og i korsryggen hos 18.2 % av pasientene. Skaden var klinisk inkomplett hos 58.6 % og komplett hos 41.4 %. Hyppigste årsak til skade var fall (45.5 %), etterfulgt av trafikkulykker (34.2 %). Insidensen av TRMS forårsaket av trafikkulykker økte i løpet av observasjonsperioden, spesielt blant menn < 30 år. Insidensen av fallrelaterte skader og inkomplette nakkeskader økte spesielt blant menn > 60 år. Insidensen av TRMS har økt i løpet av de siste 50 år spesielt blant unge og eldre menn. Fall og trafikkulykker kan i noen grad forebygges. Den økende andelen eldre pasienter med nakkeskader representerer en utfordring for helsevesenet. Disse funnene ble publisert online oktober 2009.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Hagen E M, Eide G E, Rekand T, Gilhus N E, Gronning M
A 50-year follow-up of the incidence of traumatic spinal cord injuries in Western Norway.
Spinal Cord 2009 Oct. Epub 2009 okt 13
PMID: 19823192

Hagen Ellen Merete, Lie Stein Atle, Rekand Tiina, Gilhus Nils Erik, Gronning Marit
Mortality after traumatic spinal cord injury: 50 years of follow-up.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 Sep. Epub 2009 sep 2

PMID: 19726408

Hagen E M, Rekand T, Gilhus N E, Gronning M
Diagnostic coding accuracy for traumatic spinal cord injuries.
Spinal Cord 2009 May;47(5):367-71. Epub 2008 okt 7
PMID: 18839007

3 forskningspublikasjoner i 2009

Hagen EM, Rekand T, Eide GE, Gilhus NE, Gronning M
Økende insidens av traumatisk ryggmargsskade på Vestlandet
Poster Nevrodagene 2009, Norsk Nevrologisk Forening, November 23-27, Oslo

Hagen EM, Rekand T, Eide GE, Gilhus NE, Gronning M
Traumatic spinal cord injuries during 1952-2001 in Western Norway
Poster The 48th International Spinal Cord Society, October 21-24, Florence, Italy

Hagen EM
Epidemiology of spinal cord injury - State of the Art Lecture
The 11th Congress of the Nordic Spinal Cord Society, June 4-6 2009, Viborg, Denmark

Forskerutdanning - dr.grad 911257

Primære lymfomer i sentralnervesystemet i Norge

Prosjektansvarlig: **Ingfrid Salvesen Haldorsen** (isha@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Forekomst av primært lymfom i sentralnervesystemet (PCNSL) hos pasienter med AIDS er redusert i perioden 1989-2003, men har økt hos andre pasienter. Prognosen er ikke blitt bedre.

Dette viser Ingfrid Salvesen Haldorsen i avhandlingen Primary Central Nervous System Lymphoma in Norway, 1989-2003. Incidence, clinical features, histopathological findings, imaging characteristics, treatment, and outcome in a 15-year national material. Studien er basert på data fra Kreftregisteret.

Primært lymfom i sentralnervesystemet (PCNSL) er lymfekreft i hjerne, ryggmarg eller øye uten spredning utenfor sentralnervesystemet. Prognosen er alvorlig, men kan forbedres ved nyere behandling. Forekomsten av PCNSL er spesielt høy hos pasienter med AIDS.

Studien er basert på Kreftregisterets data for pasienter meldt med diagnosen PCNSL i årene 1989-2003. Gjennomgang av journaler, vevsprøver og radiologiske undersøkelser viste at det var 127 nye tilfeller av PCNSL i Norge i denne 15-årsperioden. I løpet av perioden ble PCNSL sjeldnere hos AIDS-pasienter men hyppigere hos personer uten AIDS.

I løpet av livet fikk 5,5 % av AIDS-pasienter denne lymfekreftsykdommen. Av disse var bare halvparten i live et par måneder etter at sykdomssymptomene startet, selv om enkelte levde atskillig lenger. Overlevelsen var bedre når sykdommen rammet personer uten AIDS. Halvparten var i live etter 7 måneder og 16 % etter 5 år. Leveutsiktene var best hos pasienter under 50 år og hos pasienter med god almenntilstand. Prognosen ble imidlertid ikke forbedret i løpet av 15-årsperioden. Derfor er det viktig med forbedret diagnostikk og behandling, sier Haldorsen.

Radiologisk diagnostikk avslørte en eller flere svulster i hjernen hos de fleste av pasientene, men hos en del var det ingen funn som kunne gi mistanke om sykdommen. Raskere diagnostikk og tidligere behandling er ønskelig, avslutter Haldorsen.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Haldorsen I S, Kråkenes J, Krossnes B K, Mella O, Espeland A
CT and MR imaging features of primary central nervous system lymphoma in Norway, 1989-2003.
AJNR Am J Neuroradiol 2009 Apr;30(4):744-51. Epub 2009 jan 22
PMID: 19164442

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Ingfrid Salvesen Haldorsen
Primary Central Nervous System Lymphoma in Norway, 1989-2003
Disputert: Februar 2009
Hovedveileder: Ansgar Espeland

Forskerutdanning - dr.grad 911154

Plutselig død - genetisk risiko

Prosjektansvarlig: **Anniken Hamang** (anniken.hamang@isf.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

Vi gjennomfører en undersøkelse og ønsker å utdype problemstillinger rundt sårbarhet, mestring og forebygging i forbindelse med at hjertepasienter med Lang QT syndrom (LQTS) og Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) og deres familier blir henvist eller henvender seg til genetisk veiledning med tanke på gentesting for arvelig hjertesykdom.

Hjertepasienter med Lang QT syndrom (LQTS) og Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) representerer nye og til dels ukjente utfordringer for helsevesenet. Pasientene har familiært overført sykdomsrisiko for alvorlig hjertesykdom, noe som medfører at de må forholde seg til en trussel om plutselig død. Familiene har ofte opplevd meget traumatiske livshendelser i form av å ha mistet en nær pårørende eller erfart at et barn mister bevisstheten som resultat av hjertesykdommen. Dødsfallene som følge av disse hjertelidelsene, er plutselige og dramatiske, og kan i mange tilfeller være første symptom på at tilstanden er i familien.

Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Barneavdelingen og Hjerteavdelingen, HUS, har siden 2001 hatt et tilbud om medisinsk genetisk utredning og veiledning av familier med arvelig hjertesykdom i Helse Vest. Ved Rikshospitalet startet et slikt tilbud i 2004 og ved St. Olavs Hospital i 2005. Målsetting med tilbudet er å tilby pasient og deres familier et bedre tilbud for kardiologisk og medisinsk genetisk utredning og oppfølging, samt å øke kunnskapen om disse hjertesykdommene blant pasienter, deres familier og helsepersonell.
Kunnskapen om bærerstatus vil også få innvirkning på viktige valg i livet til pasientene som valg av yrke eller omskolering, valg om å bli gravid samt en rekke andre begrensninger som utøvelse av konkurransesport. En genetisk veiledning for disse tilstandene må også ta høyde for å gi livsstilsråd, så det forebyggende aspektet er absolutt til stede.

Hovedhypotesen i prosjektet er at gentesting, og også tilbudet om gentest alene, kan ha store konsekvenser for livet til pasienten og pasientens familie, og ikke bare medisinske konsekvenser. Det er viktig å få kunnskap om hvordan pasientene og familiene har det i forhold til å ha risiko for arvelig hjertesykdom, og hvordan fagfeltet på best mulig måte skal ivareta behovet for veiledning og oppfølging ved gentesting.

Prosjektet startet inklusjon av pasienter i 2005 og planlegges å være avsluttet i 2010. Betydningen av genetisk veiledning måles med en spørreskjemapakke med velkjente og validerte spørreskjema. Studien er prospektiv, og det samles inn data før genetisk veiledning, umiddelbart etter, etter 4 uker, 6 mnd og ett år. Prosjektet er godkjent REK og NSD.

Datainnsamlingen var svært tidskrevende, men har blitt avsluttet ved de medisinsk genetiske avdelingene i Norge. Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, HUS (Helse Vest); Avdeling for medisinsk genetikk, Rikshospitalet (Helse Sør og Øst); Avdeling for patologi og medisinsk genetikk, St. Olavs hospital (Helse Midt- Norge). Dataene er blitt plottet og analysearbeidet og skriving av 3 artikler er påbegynt, hvorav to er innsendt til internasjonale tidsskrift.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Hamang Anniken, Solberg Berge, Bjorvatn Cathrine, Greve Gottfried, Øyen Nina
[Genetic counseling in congenital long QT syndrome]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Jun;129(12):1226-9.
PMID: 19521446

Forskerutdanning - dr.grad 911320

Behandling av sosial fobi og panikklidelse med en trinnvis behandlingsmodell

Prosjektansvarlig: **Thomas Haug** (thomas.haug@psykp.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Prosjektet tar sikte på å identifisere prediktorer og moderatorer for effekt av en trinnvis behandlingsmodell basert på kognitiv adferdsterapi. Bland de moderatorer som undersøkes er terapeutisk allianse, pasientens motivasjon for behandling og terapeutens kompetanse i den aktuelle behandlingen. Data innhentes i ordinære voksenpsykiatriske poliklinikker i Helse Vest.

I det inneværende året har fokus vært på datainnsamling for prosjektet. Datainnsamlingen skal etter planen være avsluttet i løpet av høsten 2011. Vi har i dag ca 150 pasienter som får eller har fått behandling i prosjektet og har en målsetting om å inkludere 200. I tillegg har vi arbeidet med å kartlegge betydningen av terapeutens kompetanse for utfallet av behandlingen. Alle terapitimer i prosjektet tas opp på video. Vi velger så tilfeldig ut en terapi for sosial fobi og en terapi for panikklidelse fra hver behandler som deltar i prosjektet. Fra disse terapiene blir video av time 3. og 8. fra en 12 timers behandlingsmanual kodet for etterlevelse og kompetanse etter en forkortet versjon av Cognitive Therapy Adherence and Competence Scale (CTACS). Bedømmingen gjøres av en uavhengig bedømmer.

Vi vil også undersøke betydningen av pasient og terapeut sin vurdering av den terapeutiske alliansen for utfall av behandlingen. Vi har foreløpig gjennomført reliabilitetstesting for 3 bedømmere for skåring av CTACS og disse 3 bedømmerne skal etter planen skåre 80 terapitimer for etterlevelse og kompetanse. Tidligere forskningstudier på dette området indikerer at pasientens vurdering av terapeutisk allianse har betydning for utfallet av behandlingen. Studier av betydningen av terapeutens kompetanse viser mer varierende resultater. Få studier har undersøkt betydningen av både terapeutisk allianse og kompetanse. I tillegg er de fleste studier som er gjort på terapeutisk kompetanse gjennomført med terapeuter med generelt høy kompetanse i behandlingen som undersøkes. En får dermed lite variasjon mellom terapeutene i forhold til kompetanse, og derfor er det vanskelig å fange opp kompetansens betydning for utfallet. I vårt prosjekt bruker vi terapeuter med svært varierende forkunnskaper og kompetanse i kognitiv adferdsterapi, og det vil da være lettere å fange opp kompetansens betydning for utfallet. Vi forventer å finne at både terapeutens kompetanse og pasientens vurdering av terapeutisk allianse har betydning for utfallet av behandlingen. Vi antar imidlertid at dette er moderatorer som overlapper i noen grad, og forventer at betydningen av terapeutisk allianse i stor grad forsvinner når en kontrollerer for terapeutisk kompetanse. Resultatene skal etter planen presenteres ved world congress for cognitive therapies i Boston juni 2010.

Forskerutdanning - dr.grad 911377

Diabetes og psykososial helse

Prosjektansvarlig: **Anne Haugstvedt** (anne.haugstvedt@hib.no), Høgskolen i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Hensikten med prosjektet "Diabetes og psykososial helse" er å studere ulike aspekter knyttet til psykososial helse hos foreldre til barn med diabetes samt studere sammenhenger mellom diabetesrelaterte forhold hos barnet med diabetes og psykososiale -, sosioøkonomiske - og relasjonelle forhold hos foreldrene.

Mødre og fedre til 115 barn (1-15 år) med type 1 diabetes (103 mødre og 97 fedre) som følges opp ved Barneklinikken, Haukeland Universitetssykehus, deltok i denne populasjonsbaserte tverrsnittstudien som ble gjennomført i 2007. Prosjektet ble tildelt midler fra Helse Vest i nov. 2007 og Anne Haugstvedt startet som stipendiat 1. mars 2008.

Deskriptive tall fra studien viser at alle de 115 deltakende barna ble behandlet intensivt med insulin 3 eller flere ganger daglig. I tillegg rapporterte foreldrene til nær 90 % av barna at barnets blodsukker ble målt 4 eller flere ganger daglig. Hele 32 % av barna målte blodsukker 7 eller flere ganger daglig. Disse tallene viser at det å ha barn med diabetes innbefatter store ekstra belastninger i hverdagen.

Delstudie 1 – Fear of Hypoglycemia.
Den første delstudien i prosjektet omhandler foreldres frykt for hypoglykemi og en artikkel med tittelen "Fear of Hypoglycemia among Mothers and Fathers of Children with Type 1 Diabetes is Associated with Poor Glycemic Control and Parental Emotional Distress: A Population-based Study" ble i august 2009 akseptert for publisering i tidsskriftet Diabetic Medicine. Artikkelen vil komme på trykk i januar 2010. I denne delstudien har vi funnet at foreldres frykt for hypoglykemi er forbundet både med økt forekomst av angst og depresjonssymptomer hos foreldrene og dårligere metabolsk kontroll hos barnet.

Delstudie 2 – Perceived Family Burden and Emotional distress.
I den andre delstudien har vi analysert data knyttet til foreldres opplevelse av diabetesrelatert belastning (målt med Family Burden Scale) og forekomst av angst- og depresjonssymptomer hos foreldrene (målt med Hopkins Symptom Checklist – 25 item quesionnaire). Vi har her også analysert likheter og forskjeller mellom mødre og fedre når det gjelder opplevelse av belastning og forekomst av mentale symptomer. Både mødre og fedre rapporterer den største belastningen knyttet til bekymring for barnets fremtidige helse. Mødre rapporterer større belastning enn fedre når det gjelder det medisinske behandlingsopplegget og mødres opplevelser av belastning er assosiert med økt forekomst av angst og depresjonssymptomer. Artikkelen knyttet til denne delstudien har tittelen "Perceived Family Burden and Emotional Distress: Similarities and Differences Between Mothers and Fathers of Children with Type 1 Diabetes in a Population-based Study". Artikkelen ble klargjort for innsending til tidsskriftet Pediatric Diabetes i desember 2009. Vi avventer svar fra tidsskriftet.

Et abstrakt knyttet til delstudie 2 med tittelen " Nocturnal hypoglycemia in children with type 1 diabetes is associated with increased anxiety and depression symptoms in the parents: A Population-based Study" ble presentert i en "poster discussion"- sesjon på den internasjonale diabeteskonferansen IDF (International Diabetes Federation) i Montreal, 20. oktober 2009.

Delstudie 3
I den tredje delstudien skal vi analysere sammenhenger mellom diverse psykososiale -, sosioøkonomiske -, og relasjonelle forhold hos foreldrene og metabolsk kontroll hos barnet med diabetes. Analysearbeidet er påbegynt.

Forskerutdanning - dr.grad 911369

10 års oppfølging av førstegangs psykosepasienter i TIPS-prosjektet

Prosjektansvarlig: **Wenche ten Velden Hegelstad** (wtv@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Sammen med Ullevål Sykehus og Roskilde Amtssygehus (DK) undersøker TIPS-prosjektet ved Stavanger Universitetssykehus langtidseffekten av systematisk tidlig intervensjon på varigheten av ubehandlet psykose (VUP) og langtidsforløp.

År 2008 ble brukt til å organisere og starte opp datainnsamling, se forrige fremdriftsrapport.

301 pasienter var aktuelle for 10-års kontroll, hvorav 134 i Rogaland. Av de 134 i Rogaland døde en pasient. 9 pasienter nektet alle nye intervjuer, og 6 har det ikke vært mulig å oppspore. Av de resterende 118 pasienter er høsten 2008 og hele 2009 100 undersøkt med alle kliniske intervjuer og basale somatiske mål; en undersøkelse på 3 a 4 timer. 60 er utredet nevropsykologisk, ytterligere 1,5-2 timer, 40 har nektet dette. 18 pasienter gjenstår i dag å intervjue og teste; 6 av avtalene er gjort i Stavanger, ennå 6 pasienter arbeides det med å få til avtale med, og de 6 siste pasientene skal intervjues i Haugesund. I beste fall får en 118/133 pasienter, som gir en respons rate på hele 88 %; realistisk er i 106/133 pasienter, eller 79,6 %. Reliabilitetstester er gjennomført mellom sites.

Tilberedning av datafil er under arbeid. Datakvalitetssikring, -bearbeidelse og -analyse påbegynnes våren 2010. Resultater legges frem på forskerkonferanser ved UiB i februar og oktober 2010, og på en internasjonal psykoseforskningskonferanse i Amsterdam 2010. Etter planen er da 1-2 artikler skrevet.

Stipendiaten har fullført to kurs i statistikk her ved SUS/UiS som det vil bli søkt om kan telle med i Phd-utdanningen og har 10 studiepoeng (vekttall) til sammen fra dette samt obligatorisk metodekurs for PhD-studenter ved UiB som gir 8 vekttall. Stipendiaten søker også om godkjenning for vekttall i PhD-utdanningen for et populærvitenskapelig foredrag november 2010 (Schizofrenidagene) samt en populærvitenskapelig publikasjon i psykologstudentene i Oslo sitt magasin Impuls.

Forskerutdanning - dr.grad 911065

Klinisk, radiologisk og nevropsykologisk evidens for at intrakraniale araknoidale cyster bør opereres

Prosjektansvarlig: **Christian Andre Helland** (chhe@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Araknoidale cyster er godartede, medfødte misdannelser i en av hjernehinnene (araknoidea), hvor en splitting av hinnen gir opphav til et hulrom (cyste) som inneholder væske under trykk. Hvorfor slike cyster oppstår, hvordan de oppfører seg over tid, og hvordan omgivende hjernevevs funksjon endres som følge av cysten, er uavklarte spørsmål.

Araknoidale cyster er godartede, medfødte misdannelser i en av hjernehinnene, den såkalte spindelvevshinnen (araknoidea), hvor en splitting av hinnen gir opphav til et hulrom (cyste) som inneholder væske under trykk. De kan opptre både intrakranialt (hyppigst) og i relasjon til ryggmargen. Hyppigst forekommer de i spalten mellom pannelapp og tinninglapp i midtre skallegrop. Cysten komprimerer omgivende hjernevev, og avhengig av hvor cysten ligger gir dette ulike symptomer hos pasientene. De vanligste symptomene er hodepine, epilepsi og kvalme/svimmelhet, men cystene kan også gi forstyrrelser i hjernens tankevirksomhet, såkalt kognitive forstyrrelser. Disse kan det være vanskeligere å finne, med mindre man leter spesielt etter dem med nevropsykologiske undersøkelser. Vanlige kriterier for kirurgisk behandling (dekompresjon) av slike cyster er ikke alltid anvendbare på denne pasientgruppen. Det hersker fortsatt uenighet nasjonalt og internasjonalt om i hvilken grad slike pasienter skal opereres og eventuelt hvordan dette bør gjøres. Hvorfor slike cyster oppstår, om de endrer seg over tid (vokser eller minker), og om funksjonsforandringene i hjernen er varige, eller bedres etter fjerning av cysten, er heller ikke belyst i særlig grad.

Vi benytter en kombinasjon av vanlige undersøkelser (klinisk undersøkelse og CT/MR-undersøkelser av hjernen), og funksjonelle undersøkelser (nevropsykologiske tester, funksjonelle MRI-undersøkelser) i utredningen av og indikasjonsstilling for kirurgi hos disse pasientene. Dette gjentar vi ved senere kontroller for å sammenlikne, og se om det foreligger en postoperativ endring. Tidligere har vi undersøkt grupper av disse pasientene i forhold til noen funksjoner av hjernen. Vi holder nå på med å kartlegge langtidsresultater etter kirurgisk behandling (kliniske og radiologiske, men også pasientenes egenopplevde resultater etter behandling, samt ytterligere nevropsykologisk testing), samtidig som vi forsøker å få en grundigere forståelse av de forandringer i hjernens funksjon som cystene medfører (og hvordan funksjonsforandringene endrer seg etter behandling). Foreløpige resultater er gode. En meget stor andel av pasientene blir enten kvitt sine plager, eller har meget beskjedne symptomer etter operasjonen. De funksjonelle forandringene i hjernen bedres også hos en meget stor andel av pasientene, tydende på at cysten ikke lager varige strukturforandringer i hjernevevet, men bare nedsetter funksjonen i de aktuelle hjerneavsnitt midlertidig. Svært viktig er det også at ingen av pasientene får alvorlige bivirkninger av behandlingen. Vi har også gjort undersøkelseer for å finne ut hvilken rolle trykket inne i cystene spiller for pasientenes kliniske plager.

Videre har vi undersøkt vevsprøver fra cysten for å prøve å finne ut hvorfor cystene oppstår (om det er reguleringen av bestemte gener som styrer utviklingen av cysten), og om det er spesielle kjemiske strukturer i cysteveggen (proteiner som transporterer væske) som kan forklare hvorledes cystene fylles med væske under trykk. Vi har i dette arbeidet funnet flere interessante kandidatgener som kan være involvert i cysteutviklingen. Vi har også funnet et protein som transporterer væske og salter over cellevegger, som kan være involvert i at cystene fylles med væske.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Aarhus Mads, Helland Christian A, Wester Knut
Differences in anatomical distribution, gender, and sidedness between ruptured and unruptured intracranial aneurysms in a defined patient population.
Acta Neurochir (Wien) 2009 May. Epub 2009 mai 5
PMID: 19415178

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Christian Helland
Intracranial arachnoid cysts in adults – A clinical, radiological, neuropsychological, and molecularbiological study
Disputert: Oktober 2009
Hovedveileder: Knut Wester

Forskerutdanning - dr.grad 911174

Epidemiologisk undersøkelse av psykiske lidelser hos voksne med psykisk utviklingshemming

Prosjektansvarlig: **Oddbjørn Hove** (oddbjorn.hove@helse-fonna.no), Helse Fonna HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Mental health disorders in adults with intellectual disabilities

Instruments for detecting and knowledge of the prevalence of mental disorders in adults with intellectual disabilities are relevant for planning the volume and content of services for this group. This is particularly important for groups of people that for some reason have difficulties articulating, presenting og lobbying for their health needs.

The diagnostic manual 'DC-LD: Diagnostic criteria for use with adults with learning disabilities/mental retardation' (DC-LD) was developed in an effort to increase the accuracy of diagnosis of mental disorders in adults with intellectual disability (ID), as the standard diagnostic criteria for mental disorders do not fully apply to people in this group. Currently, there is a need for assessment methods that incorporate these diagnostic criteria to gain more knowledge of the prevalence of specific mental disorders and problem behaviors. The first paper of this thesis investigates psychometric properties of the recently developed 'Psychopathology Checklists for Adults with Intellectual Disability' (P-AID). In the second paper, prevalence rates and co-morbidity of mental disorders in a population sample of adults with ID using the P-AID were investigated. The main focus in the third paper was to investigate the relationship between level of ID and symptoms of specific mental disorders and problem behavior. In doing this, the effect of several other relevant factors regarding the association between level of ID and mental disorders were analyzed and discussed.

There were 901 people registered with administratively defined intellectual disability who were eligible for the study. Mental disorders and problem behavior were screened for using the P-AID. The instrument comprises checklists for dementia, psychosis disorder, depression, mania, agora phobia, social phobia, specific phobia, generalized anxiety and panic anxiety as well as eight types of problem behavior.

The overall findings in paper I indicate acceptable psychometric properties of the P-AID; reliability measures of the P-AID checklists were substantial with few exceptions. The construct validity of the instrument was found to be strong because among other things, the factor structure of the P-AID corresponds to the conceptual structure of the DC-LD.

43% showed indices of either a mental disorder or problem behaviour. Among those with mental disorders, anxiety disorder (16%) and depression (12%) were most common. Analysis of co-morbid disorders showed figures similar to what has been found in people with other lifelong conditions of mental disorder.

Level of ID contributed to the explained variance of symptoms of all disorders except mania, and was both linearly and curve-linearly related to symptoms of mental disorders dependent on the type of disorder that was considered. The factors age and negative life events were related to increased symptoms of one or more of the disorders. Some disorders were typically more prevalent in people with ID such as Down's syndrome and autism.

The psychometric properties of the P-AID were found to be acceptable. Moreover, the P-AID provides a more detailed description of symptoms and possible diagnoses than the other available screening instruments. Although some revisions may be needed, these findings support the use of P-AID as a screening instrument in psychiatric epidemiological research and in the initial clinical assessment of mental disorders with adults with ID. Overall, mental disorders was found to be more common in adults with ID compared with adults in the general Norwegian population. However, not all disorders were more prevalent in this group. Adults with ID were shown to have similar burden of co-morbidity as other people with lifelong conditions of mental disorders. Level of ID was found to be independently associated with symptoms of mental disorders in adults with ID. The direction of the relationship varied

in the different disorders. Symptom levels of psychopathology tended to peak between severe and moderate ID in most disorders.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Hove Oddbjørn, Havik Odd E
Developmental level and other factors associated with symptoms of mental disorders and problem behaviour in adults with intellectual disabilities living in the community.
Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2009 Apr. Epub 2009 apr 5
PMID: 19347237

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Oddbjørn Hove
Mental health disorders in adults with intellectual disabilities – Methods of assessment and prevalence and mental health disorders and problem behaviour
Disputert: November 2009
Hovedveileder: Odd E. Havik

Forskerutdanning - dr.grad 911322

Chronic Inflammation and Fibrosis of the Kidney in Hypertension

Prosjektansvarlig: **Michael Hultstrøm** (michael.hultstrom@med.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Njurens produktion av NO beror på upptaget av arginin

När njurfunktionen påverkas av sjukdom eller hormoner måste den njurvävnad som fortfarande fungerar öka sin funktion för att reningen av blodet skall vara konstant. Genom försök i råttor har vi kunnat visa att denna funktionsökning beror på frisättning av nitrogenoxid (NO) i njuren.

En förträngning av njurartären leder till högt blodtryck genom frisättning av hormonen renin och angiotensin-II. Dessa drar samman kärlen i njuren och kan sänka njurfunktionen. Vi har visat att när högt blodtryck induceras genom en förträngning på den ena njuren så ökar artärerna i den andra njuren sin NO-produktion för att hålla kärlen öppna. Därmed kan njurfunktionen hållas konstant även om förträngningen av njurartären minskar kapaciteten på den ena njuren. Mekanismen bakom den ökade produktionen av NO var ett ökat uttryck av generna för transport av aminosyran arginin.

Genom att direkt injicera hormonet angiotensin-II i en annan grupp råttor visade vi att det är detta hormon som är ansvarigt för uppregleringen av NO-produktionen. Detta gick att hindra med blodtrycksmedicinen Losartan som blockerar receptorn för angiotensin-II, vilket visar att de gener vi studerade regleras av denna receptor.

I både försöken med njurartärförträngning och med angiotensin-II injektion såg vi att isolerade artärer kontraherade starkare än artärer från råttor utan hypertension. Detta kunde också hindras genom behandling med Losartan. Vi tolkar det som att stimulering av angiotensin-II-receptorn ökar effekten av angiotensin-II. Det är en ovanlig reaktion på ett hormon. Normalt brukar hormon minska känsligheten av systemet dom påverkar om dom finns i för stor mängd.

Sammanfattningsvis har vi visat att NO kan minska effekten av angiotensin-II på njurfunktionen i två modeller av högt blodtryck där annars njurfunktionen skulle minska. Ökningen av NO-produktionen i båda modellerna är kopplat till ett ökat uttryck av gener som reglerar upptaget av aminosyran arginin.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Raju Bina, Hultström Michael, Haug Sivakami R, Ibrahim Salah O, Heyeraas Karin J
Sympathectomy suppresses tumor growth and alters gene-expression profiles in rat tongue cancer.
Eur J Oral Sci 2009 Aug;117(4):351-61.
PMID: 19627344

Helle Frank, Hultström Michael, Skogstrand Trude, Palm Fredrik, Iversen Bjarne M
Angiotensin II-induced contraction is attenuated by nitric oxide in afferent arterioles from the nonclipped kidney in 2K1C.
Am J Physiol Renal Physiol 2009 Jan;296(1):F78-86. Epub 2008 okt 22
PMID: 18945823

Hultström Michael, Helle Frank, Iversen Bjarne M
AT(1) receptor activation regulates the mRNA expression of CAT1, CAT2, arginase-1, and DDAH2 in preglomerular vessels from angiotensin II hypertensive rats.
Am J Physiol Renal Physiol 2009 Jul;297(1):F163-8. Epub 2009 apr 22
PMID: 19386725

Forskerutdanning - dr.grad 911323

Flermodal behandling av spiserørskreft ved Haukeland Universitetssykehus 1996-2005

Prosjektansvarlig: **Meysan Hurmuzlu** (meysan.hurmuzlu@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Spiserørskreft har generelt en dårlig prognose med kirurgisk behandling alene. Derfor kombinert cellegift og strålebehandling (med eller uten spiserørsreseksjon) er brukt de siste 30 årene i verden og viste noe økende overlevelse. For å prøve å forbedre overlevelsesrate enda mer har man i HUS intensivert dosen på cellegiften og strålebehandlingen.

Behandlingen av spiserørskreft er en etablert regionfunksjon ved Haukeland Universitet Sykehus (HUS). Det diagnostiseres cirka 180 nye tilfelle av spiserørskreft per år i Norge. Forekomsten er 3 ganger så høy hos menn som hos kvinner.

Studier blant annet fra HUS har vist en 5-års overlevelse på 20-25 % med bare kirurgi. Resultater ved kirurgisk behandling er best ved tidlige sykdoms stadier. Det er nesten ingen langtidsoverlevere etter bare kirurgi ved avanserte stadier. Det er derfor av største betydning å studere nye behandlingsmetoder med tanke på bedret overlevelse for denne pasientgruppen.

Flere studier har vist at CRT (cellegift behandling kombinert med strålebehandling) før operasjon eller uten operasjon øker andel pasienter som blir helbredet. Likevel forekommer det en del lokalt residiv og fjern metastaser som utvikler seg etter CRT behandlingen.

Fra 1996 startet man i HUS å administrere høydose CRT til pasienter med spiserørskreft enten uten operasjon eller etterfulgt av spiserørsreseksjon i kurativ hensikt. I vårt prosjekt analyserte vi resultatene av denne høydose CRT som ikke er brukt i andre sykehus i Norge.

Vi fant at pasienter som fikk den høydose preoperative CRT og etterfulgt av operasjon hadde betydelig bedre overlevelse enn pasienter som hadde bare operasjon. Denne forbedringen i total overlevelsesrate var imidlertid i samme nivå som ved bruk av lavere/standard doser av preoperativ CRT. Pasienter som fikk preoperativ høydose CRT og ikke ble operert (av forskjellige grunner) hadde ikke betydningsfull overlevelsesgevinst sammenlignet med de som hadde hatt bare operasjon.

Videre har man undersøkt om høydose CRT øker postoperative akutte lungekomplikasjoner som er de viktigste og alvorligste postoperative komplikasjoner etter esofagectomi. Det er studier fra andre land som rapporterer dette. Vi fant at høydose preoperativ CRT i HUS var ikke assosiert med økende postoperative lungekomplikasjoner sammenlignet med bare operasjon.

Videre fant vi blant våre pasienter som fikk høydose CRT uten operasjon en positiv korrelasjon mellom høydose CRT og lokoregional tumor kontroll. Median lokal residivfri overlevelse var signifikant lengre enn når man brukte lavere CRT doser. Imidlertid fant man ikke betydelig lengre total overlevelse sammenlignet med lavere/ standard doser av CRT.

Den høydose CRT hadde også en betydelig negativ langtidseffekt på noen sider av livskvaliteten. Pasienter som fikk høydose CRT hadde betydelig verre global livskvalitet sammenlignet med pasienter som hadde bare operasjon, ett år eller lengre etter avsluttet behandling. Spesielt var forskjellen markant på fysisk fungering, emosjonell fungering, sosial fungering, smerter og utmattelse. I tillegg til det, sammenligning av de som fikk høydose CRT med den vanlige norske befolkningen viste at pasienter som fikk høydose CRT hadde betydelig lavere fysisk fungering, sosial fungering og rolle fungering og mer utmattelse og dårlig søvn. Mens livskvaliteten i pasienter som var bare opererte var ikke forskjellig enn den i vanlig norsk befolkning.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Hurmuzlu M, Monge O R, Smaaland R, Viste A
High-dose definitive concomitant chemoradiotherapy in non-metastatic locally advanced esophageal cancer: toxicity and outcome.
Dis Esophagus 2009 Jul. Epub 2009 jul 31
PMID: 19664075

Forskerutdanning - dr.grad 911319

Optimering av strålebehandling med tarm som risikoorgan

Prosjektansvarlig: **Liv Bolstad Hysing** (liv.bolstad.hysing@gmail.com), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

I denne studien har vi utvikla ein metode for å ta omsyn til tynntarmbevegelse i planlegging av strålebehandling i bekkenet. Metoden kan brukast ved strålebehandling av til dømes lokalavansert prostatakreft, blærekreft og gynekologisk kreft og vil forhåpentlegvis redusere tarmbiverknadane hos desse pasientgruppene.

Ioniserande stråling er blitt brukt for å behandle kreft i meir enn ein mannsalder. Likevel er 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 teorien gamal, men 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 gir 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 prostatakreft, blærekreft eller gynekologisk kreft).

Vanlegvis vert strålebehandlinga (både standard og IMRT) tilpassa kvar einskild pasient ved hjelp av eit CT-scan som viser pasienten sin indre geometri på eit tidspunkt før behandlinga startar. Det er viktig å hugse på at dette berre er ein statisk modell 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.

Tradisjonelt har ein brukt ein sikkerheitsmargin omkring svulsten for å korrigere for geometriske usikkerheiter. Med standard kurativ strålebehandling fokuserer ein først og fremst på å gje ein tilstrekkelig stråledose til svulsten med margin. Kva som er teknisk mogleg samt om pasienten har ein 'heldig' eller 'uheldig' indre geometri avgjer då sannsynet for biverknader. For strålebehandling i bekkenet vil ein såkalla 'uheldig geometri' typisk vere at pasienten har mykje tynntarm - som er svært strålesensitiv - liggande inni eller svært nærme behandlingsvolumet. Om dette fører til at den estimerte risikoen for biverknader er for stor må ein eventuelt redusere dosen til svulsten, noko som igjen reduserer sannsynet for at ein klarer å ta livet av alle kreftcellene.

IMRT vert ofte omtala som skreddarsydd strålebehandling. Dette kjem av at denne teknikken har færre avgrensingar enn standard strålebehandling og at ein difor står mykje friare til å kunne forme dosen i pasienten. Ved hjelp av CT-modellen kan ein med denne teknikken optimalisere dosefordelinga i pasienten til både å gje ein like høg dose til svulsten med marginar som før og samstundes redusere dosen til dei mest kritiske friske organa (som til dømes tynntarm for bekkenbestråling). Det er først og fremst pasientane med ein 'uheldig' indre geometri som har nytte av IMRT. Problemet med å forme dosefordelinga til å unngå dei mest kritiske friske organa slik dei er framstilt på CT-modellen, er at ein kan ende opp med ei behandling som er meir sensitiv ovanfor organbevegelsar. Vi har difor utvikla ein metode der ein tek i bruk to eller fleire CT-scan av kvar enkelt pasient for å finne ei sannsynsfordeling over kvar tynntarmen er i bekkenet på pasienten. Modellen kan brukast til å definere ein pasientspesifikk margin rundt tarmen. Dette volumet vert så brukt i planlegginga av behandlinga for å unngå å gje høge dosar til tarm. Metoden er eit viktig verktøy for å kunne gjere IMRT behandling mindre sensitiv for organbevegelse.

2 forskningspublikasjoner i 2009

Losnegård A, Hysing LB, Kvinnsland Y, Muren LP, Munthe-Kaas AZ, Hodneland E, Lundervold A
Semi-Automatic Segmentation of the Large Intestine for Radiotherapy Planning Using the Fast-Marching Method
2009 - 10th Biennal ESTRO Conference

Hysing LB, Muren LP, Alber M
A Method to Estimate Patient-Specific Small Bowel Coverage Probabilities for Use in Planning Of Imrt
2009 - 10th Biennal ESTRO Conference

Forskerutdanning - dr.grad 911379

Strålebehandling ved bløtvevssarkom - betydning for lokal kontroll og prognose

Prosjektansvarlig: **Nina Louise Jebsen** (njeb@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Hovedmålet med prosjektet er å kartlegge betydningen av strålebehandling som tillegg til kirurgi ved lokalisert bløtvevssarkom.

Bløtvevssarkom (bløtvevskreft) er en heterogen gruppe av ondartede svulster oppstått i bløtvev (muskler, fett, bindevev etc.). 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. Strålebehandling er et viktig supplement til kirurgi, og bidrar til å redusere risiko for tilbakefall. Skandinavisk Sarkomgruppe (SSG) omfatter spesialiserte sarkomsentre i de nordiske landene. SSG utarbeider behandlingsretningslinjer for sarkom, og leder kliniske behandlingsprotokoller. I 1986 ble et register opprettet for å samle data om alle sarkompasienter i Skandinavia, og registeret inneholder nå informasjon om ca 10 000 sarkompasienter.

Data fra SSG-registeret var grunnlaget for en longitudinell gransking med hensyn til effekten av strålebehandling som tillegg til kirurgi på lokal tilbakefallsrate. Vår analyse av 1093 senterbehandlede pasienter med bløtvevskreft lokalisert i ekstremiteter eller kroppsvegg viste en reduksjon i lokal tilbakefallsrate fra 27 % til 15 % i perioden 1986 – 2005. Samtidig var bruken av strålebehandling etter kirurgi øket fra 28 % til 53 %. Studien konkluderte med at strålebehandling signifikant forbedrer lokal sykdomskontroll, og at nytten av strålebehandlingen øker med økende antall risikofaktorer for lokalt tilbakefall.

Både cellegiftbehandling og strålebehandling har en stadig større betydning innen behandling av bløtvevssarkom. SSG etablerte i 1998 en prospektiv multisenterstudie (Protokoll SSG XIII) med postoperativ cellegiftbehandling og hyperfraksjonert, akselerert strålebehandling ved bløtvevssarkom i ekstremiteter/kroppsvegg med høy risiko for tilbakefall (høy malignitetsgrad, stor tumor, tilstedeværelse av nekrose/karinvasjon i tumor). Blant 119 pasienter som fylte inklusjonskriteriene viser foreløpige analyser oppmuntrende resultater med hensyn på lokal sykdomskontroll og metastasefri overlevelse, med et moderat bivirkningsnivå.

Med økende bruk av strålebehandling er det viktig å kartlegge uønskede bivirkninger. Hvilke seneffekter pasienter påføres, og hvordan disse påvirker pasientenes funksjon og aktivitetsnivå, er utgangspunkt for tredje delprosjekt. Ca. 400 norske og svenske pasienter som er operert og evt. strålebehandlet for et lokalisert bløtvevssarkom i ekstremitet inviteres til etterundersøkelse i forbindelse med en planlagt kontroll. Pasientene besvarer spørreskjema om funksjon i dagliglivets aktiviteter, arbeidskapasitet og evt. smerteplager. Ved en klinisk undersøkelse registreres vevsforandringer etter kirurgi og strålebehandling.

Siste del av prosjektet innebærer en gransking av strålebehandlingsdata hos pasienter med lokalisert bløtvevssarkom, for å kartlegge lokalt tilbakefall i relasjon til stråledose og plassering av strålefelt/bestrålt volum. Hvor et lokalt tilbakefall oppstår i forhold til strålefeltet kan gi informasjon om kvaliteten av strålefeltmarginer, samt om stråledosen er adekvat.

Hele prosjektet baseres på et bredt skandinavisk forskningssamarbeid om den sjeldne sarkomsykdommen. Den overordnete målsetningen er å bidra til optimalisering av de skandinaviske behandlingsretningslinjene slik at dette kommer pasientene til gode i form av bedret sykdomskontroll og færre bivirkninger.

1 forskningspublikasjon i 2009

Jebsen NL, Bruland ØS, Eriksson M, Engellau J, Thuresson I, Folin A, Trovik CS, Hall KS.
5 year results of hyperfractionated, accelerated radiotherapy in combination with adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma. Manuscript in preparation.

Forskerutdanning - dr.grad 911362

Vekststudien i Bergen - Anthropometrisk studie av friske norske barn

Prosjektansvarlig: **Pétur B. Júlíusson** (Petur.Juliusson@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Gradvis økning i barns høyde, samt slutthøyde, har vært beskrevet de siste hundre år. De siste 20-30 årene har det også tilkommet endringer i vekt hos barn med økning i forekomst av overvekt. Nye vekstkurver til norske barn basert på data fra Vekststudien i Bergen (www.vekststudien.no) ble tilgjengelige i 2009. Disse inkluderer aldersrelaterte BMI-kurver med innlagte grenseverdier for overvekt og fedme.

I vårt forskningsprosjekt ønsker vi å kartlegge norske barns vekst- og vektutvikling. De første norske vekstkurvene ble utarbeidet i Bergen på 1950-tallet og de vekstkurvene som er i bruk i Norge i dag for barn eldre enn 4 år, er utarbeidet med utgangspunkt i datamateriale innsamlet i Bergen 1971-4. I perioden november 2003 - desember 2006 ble barn i alderen 0-19 år målt på helsestasjoner, barnehager og skoler i Bergen. Totalt ble over 8000 målt og inkludert i studien som har den hensikt å skaffe oppdatert informasjon om vekst- og vektparametere hos barn i Norge. Målinger av lengde/høyde, sittehøyde, armspenn, underarms- og legglengde, hodeomkrets, vekt, mageomfang og hudfolder, ble utført. I 2007 ble over 7000 spørreskjemaer sendt ut til foresatte til de målte barna, og 67 % av disse ble utfylt og returnert. Studiens første publikasjon (Acta Paediatrica, 2007) sammenlignet målinger av vekt mot høyde og hudfolder mot alder (triceps og subscapularis) til 4115 friske barn målt i 2003-6 med tilsvarende målinger fra 1970-tallet innhentet av Per Erik Waaler i Bergen. Omtrent 18 % av guttene og 20 % av jentene i alderen 4-15 år befant seg over 90-prosentilen for vekt mot høyde når sammenlignet med Waalers studie. For hudfoldene var endringen noe større.

Forekomsten av overvekt og fedme (henholdsvis 12,5 % og 2,1 % hos gutter, og 14,8 % og 2,9 % hos jenter) var sammenlignbar med andre Nord- og Vesteuropeiske land. Vekstkurver for norske barn i alderen 0-19 år ble utarbeidet på grunnlag av dataene fra Vekststudien i Bergen og publisert i Tidsskrift for Den norske legeforening i februar 2009. Barn i alderen 0-4 år har i dag lengde og vekt som kun i liten grad er endret fra tidligere. Norske skolebarn er derimot høyere i dag enn på 1970-tallet, med økning i medianen (50-prosentilen) for høyde opp til 3,4 cm hos gutter og 2,5 cm hos jenter sammenlignet med Waalers studie. De nye kurvene ligger over WHOs vekststandard for fødselsvekt, lengde, vekt og hodeomkrets. Videre sammenligning med vekstdataene fra WHO ble publisert i Arch Dis Child i desember 2009, hvor også data fra Vekststudien i Flandern ble inkludert. De første analysene av datamaterialet innhentet med spørreskjema er også utført. Artikkel som beskriver prevalensen av overvekt og fedme i Vekststudien i Bergen og effekten av sosiodemografiske faktorer (alder, kjønn, etnisitet, antall søsken, foreldrenes utdannelsesnivå og yrkesstatus) på denne prevalensen er akseptert og blir publisert i 2010.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Júlíusson Pétur B, Roelants Mathieu, Hoppenbrouwers Karel, Hauspie Roland, Bjerknes Robert
Growth of Belgian and Norwegian children compared to the WHO growth standards: Prevalence below -2 and above +2 standard deviations and the effect of breastfeeding.
Arch Dis Child 2009 Nov. Epub 2009 nov 30
PMID: 19948662

Júlíusson Pétur B, Roelants Mathieu, Eide Geir Egil, Moster Dag, Juul Anders, Hauspie Roland, Waaler Per Erik, Bjerknes Robert
[Growth references for Norwegian children]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Feb;129(4):281-6.
PMID: 19219092

1 forskningspublikasjon i 2009

Júlíusson PB, Roelants M, Bjerknes R.
Vekstkurver: Hva er forskjellen på en referanse og en standard?
Pediatrisk Endokrinologi 2009;23:53-56.

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 Regionalt kompetansesenter i sykehushygiene.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Påvisning av bakterier i pasientprøver ved DNA analyse

Påvisning av bakterie DNA i prøver fra pasienter med alvorlige infeksjoner gjør det mulig å identifisere bakterier uten å måtte dyrke dem i laboratoriet først. Vi har videreutviklet denne metodikken slik at den nå er nyttig hos langt flere pasienter enn tildigere.

Tidligere kunne man rutinemessig bare tolke et funn av bakterie DNA i en prøve dersom prøven bare inneholdt en enkelt bakterieart. Som de eneste i verden har vi utviklet og kommersialisert et databasert DNA-analyse verktøy (RipSeq) som gjør det mulig å tolke også blanding av DNA fra flere ulike bakterier. DNAet leses først ved hjelp av DNA sekvensering, og resultatet fra DNA sekvenseringsprosessen tolkes deretter direkte ved hjelp av RipSeq. Dette er nyttig når man skal analysere prøver fra pasienter med typiske polybakterielle infeksjoner som hjerneabscesser eller infeksjoner i lungehulen. Disse pasientene har ofte fått antibiotika før man får tatt de nødvendige prøver og tradisjonell diagnostikk som baserer seg på dyrkning av levende bakterier blir dermed svært upålitelig og tidvis misvisende.

Selve prinsippet for dataverktøyet og resultatene fra de første laboratorieforsøkene ble publisert i Journal of Clinical Microbiology i 2008. I år har vi fulgt opp med en studie av 250 pasientprøver fra ulike typer infeksjoner. Studien viste at sekvensering av polybakterielle infeksjoner etterfulgt av RipSeq analyse gav verdifull tilleggsinformasjon særlig hos pasienter som hadde fått en eller flere doser med antibiotika før prøven ble tatt og hos pasienter med anaerobe infeksjoner. Også denne artikkelen ble publiserte i Journal of Clincal Microbiology.

Vi har også arbeidet med å optimalisere selve DNA sekvenseringsprosessen ved å definere og teste såkalte gruppespesifikke primere. Når man benytter 3 ulike primærpar som til sammen dekker alle humanpatogene mikrober i stedet for ett enkelt universelt par kan man redusere problemer knyttet til ulike bakteriekonsentrasjoner og høyt antall ulike arter. Dette er i dag to av de største problemene i forbindelse med universell bakteriell amplifikasjon og sekvensering direkte fra humane kliniske prøver. På 20 prøver fra pasienter med alvorlige polybakterielle infeksjoner finner vi 50 % flere bakterier når vi bruker gruppe spesifikke primere i stedet for ett enkelt universell primær par. Medisinsk mikrobiologi bør ha som mål å bli så pålitelig at svarene kan brukes til å skreddersy behandlingen for den enkelte pasient. Dette er viktig for å redusere antibiotikabruken og dermed faren for resistensutvikling, men også for å kunne redusere forekomsten av bivirkninger hos pasientene. Våre studier viser at tradisjonell dyrkningsbasert diagnostikk på langt nær er godt nok alene og at optimal bruk av DNA sekvenseringsutstyr som allerede finnes på de fleste universitetssykehus kan ta diagnostikken et langt og viktig skritt videre.

I tillegg har vi optimalisert programvaren for bruk til andre formål. I samarbeid med University of Utah or ARUP laboratories (Utah, USA)skriver vi en artikkel som omhandler simultan amplifikasjon og sekvensering av 2 ulike gener i samme rør for identifikasjon av non-tuberkuløse mykobakterier. Ved å sekvensere 2 ulike gener i stedet for et enkelt får man en sikrere identifikasjon, og RipSeq muliggjør dette langt raskere og mer kostnadseffektivt enn hva som har vært mulig tidligere.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Kommedal Oyvind, Kvello Kristine, Skjåstad Rune, Langeland Nina, Wiker Harald G
Direct 16S rRNA gene sequencing from clinical specimens, with special focus on polybacterial samples and interpretation of mixed DNA chromatograms.
J Clin Microbiol 2009 Nov;47(11):3562-8. Epub 2009 sep 9
PMID: 19741089

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
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Pacemakerbehandling hos hjertesviktpasienter

Behandling av hjertesvikt med biventrikulær og 2-kammer pacemaker. Et studie av apikal v.s. septal ledningsplassering i høyre ventrikkel med ekkokardiografiske målinger og fysiske funksjonstester. En to års oppfølgning av høyre ventrikkels pace- og sensefunksjon med ledningsplassering i septum mot apex ved biventrikulære pacemakere.

Ekkokardiografiske undersøkelser:
De første 6 månedene av stipendiatperioden fikk jeg opplæring i å gjennomføre avanserte ekkokardiografiske undersøkelser av studiepasientene og bearbeiding av ekkofilmene. Hovedveileder og forskningsprosjektets medarbeidere har supervisert meg slik at jeg nå nær selvstendig kan utføre disse pasientundersøkelsene.

Pacemakerundersøkelser:
Jeg gjennomførte kurs om arytmibehandling 09.02.-13.02 i regi av Den Norske Lægeforening og Universitetet i Bergen. Hovedveileder og medarbeidere i pacing- og hjertesvikt har lært meg opp til å selvstendig gjennomføre pacemakerkontroller.

Pacemakerimplantasjoner:
I januar 2009 gjennomførte jeg et teorikurs i Lousanne og praksiskurs ved Southampton University Hopsital, ”Medtronic Implant Skills Builder”, for å lære implantasjon av permanente pacemakere. Etter dette kurset har jeg deltatt regelmessig ved implantasjoner av pacemakere ved Hjerteavdelingen.

Pasientinkluderinger:
Vi har inkludert 59 pasienter til kardial resynkroniseringsbehandling (12 av disse fikk oppgradert 2-kammer pacemaker til biventrikulær pacemaker) og 16 pasienter med konvensjonell 2-kammer pacemaker. Pasientene følger vi opp regelmessig poliklinisk med avanserte ekkokardiografiske undersøkelser og fysiske gangtester.

Poster ved internasjonale kongresser:

1. Heart Rhythm, Mai 2009, i Boston stilte vi ut poster: ”Long-term Right Ventricular Pacing Thresholds and Sensing in High Posterior Septal Versus Apical Lead Placement in Cardiac Resynchronization Therapy”.
2. Europace, Juni 2009 i Berlin stilte vi ut poster: “A two year follow up of Right Ventricular Pacing Threshold and Sensing Function in High Posterior Septal Versus Apical Lead Placement in Cardiac Resynchronization Therapy”

Artikkel:
Vi reviderer nå en artikkel med foreløpig tittel “A two year follow up of Right Ventricular Pacing Threshold and Sensing Function in High Posterior Septal Versus Apical Lead Placement in Cardiac Resynchronization Therapy” som vi vil sende inn i løpet av januar 2010 til det internasjonale tidsskriftet: “Pacing and clinical electrophysiolgy”.

2 forskningspublikasjoner i 2009

Hans Morten Kristiansen, Thomas Hovstad, Gaute Vollan, Svein Faerestrand
A two year follow up ofRight Ventricular Pacing Threshold and Sensing Function in High Posterior Septal vs Apical Lead Placement
Europace, 21.-24. Juni 2009, Berlin, Tyskland

Hans Morten Kristiansen, Thomas Hovstad, Gaute Vollan, Svein Faerestrand
Long-term Right Ventricular Pacing Thresholds and Sensing in High Posterior Septal vs Apical Lead Placement in CRT
Heart Rhythm 12.-15. Mai 2009, Boston, USA

Forskerutdanning - dr.grad 911457

Evidensbasert bruk og nytte av koagulasjonsanalyser

Prosjektansvarlig: **Ann-Helen Kristoffersen** (ann.kristoffersen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

I del 1 av prosjektet ser vi, ved hjelp av tillagede kasuistikker, på hvordan leger i primærhelsetjenesten i Norge og flere andre land følger opp warfarinbehandling og tolker PT-INR resultater. I del 2 undersøker vi endringer i koagulasjonsanalyser hos gravide i svangerskapet, og foreslår en "ny" metode for å kunne tolke resultatene i graviditet.

Del 1 av prosjektet:
I artikkel 1 (publisert: Kristoffersen AH et al. "Postanalytical external quality assessment of warfarin monitoring in primary health care". Clin Chem 2006) og artikkel 2 benytter vi tillagede pasientkasuistikker utsendt fra NOKLUS til å studere hvordan leger i primærhelsetjenesten tolker PT-INR resultatene, og hvilke konsekvenser resultatene får for oppfølgingen av warfarinbehandlede pasienter. I den første artikkelen sendte vi ut 2 kasuistikker til allmennpraktikere i Norge vedrørende blodpropp i lunge og kunstig hjerteklaff med etterfølgende spørsmål om tolkning og oppfølging av warfarinbehandlingen i ulike situasjoner og ved ulike PT-INR verdier. Konklusjonen av den første artikkelen var at det manglet detaljerte og praktiske anbefalinger, og at dette førte til stor variasjon i pasientoppfølgingen. Vi så at det var behov for ytterligere forskning på dette feltet, og vi har derfor laget 2 nye kasuistikker (artikkel 2) på warfarinbehendlede pasienter med atrieflimmer. Disse kasuistikkene er snart klare til å sendes ut til allmennpraktikere i flere ulike land (i tillegg til Norge). Kasuistikkene sendes til samarbeidspartnere i ulike land, som så sender dette ut til leger i primærhelsetjenesten i eget land. Hensikten med denne studien er å finne ut om håndteringen av pasienter med atrieflimmer som bruker vitamin K antagonister (bl.a warfarin) er forskjellig i ulike land, og om leger i ulike land bruker PT-INR analysen og tolker resultatene på samme måte. Progresjon: Kasuistikkene skal sendes til ulike land i mars 2010.

Del 2 av prosjektet:
Konsentrasjonen av koagulasjonsfaktorer forandrer seg i løpet av et svangerskap, blant annet på grunn av hemodillusjon og hormonpåvirkning. Disse endringene skjer i normale svangerskap, og gjør det vanskelig å tolke resultatene av en del koagulasjonsanalyser ved mistanke om svangerskapskomplikasjoner. Vi ønsker i denne undersøkelsen å beskrive variasjonen av ulike koagulasjonsparametre i svangerskapet og etter fødsel. Variasjonen hos en enkelt gravid kaller vi intraindividuell biologisk variasjon. For å kunne beregne den intraindividuelle biologiske variasjonen, har vi analysert blodprøver fra friske gravide kvinner tatt utover i svangerskapet og etter fødsel. Som sammenligningsgrunnlag har vi analysert blodprøver tatt av ikke gravide kvinner. Den intraindividuelle variasjonen vi finner kan brukes til å finne ut hvilke forskjeller vi må ha mellom påfølgende prøver for å kunne uttale oss om forskjellen skyldes sykdom eller bare er en del av den normale variasjonen. Vi kan se om en gravid følger sin forventede "normale" utvikling i konsentrasjonen av markøren. Vi bruker en metode som kalles "Multiples of the Median" (MoM), der man uttrykker et laboratorieresultat som en andel av en normal medianverdi ved forskjellig svangerskapslengde hos friske gravide. En artikkel om D-dimer hos gravide er nesten ferdig. Bearbeiding av flere data på koagulasjonsanalyser hos gravide er påbegynt.

Forskerutdanning - dr.grad 911449

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** (lene.bjerke.laborie@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Radiologiske tegn på medfødt hofteleddsdysplasi hos unge voksne

Medfødt hofteleddsdysplasi (HD) sees hos rundt 3 % av nyfødte. Tidlig diagnose er viktig fordi tilstanden ubehandlet senere kan føre til alvorlige problemer som at hoften går ut av ledd, og/eller slitasjegikt i ung voksen alder. Omlag 15 % av alle som får innsatt hofteprotese har HD.

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, Trude G Lehmann. Lene Bjerke Laborie og Ingvild Ø Engesæter. I tillegg samarbeider vi med en epidemiolog og en statistiker ved Great Ormond Street Hospital for Children i London.

I perioden 1/1-88 til 30/6-90 utførte Prof. Karen Rosendahl en randomisert hoftestudie (Rosendahls dr.grad 1995) av 11925 nyfødte for å evaluere effekten av tre ulike screening programmer for medfødt hofteleddsdysplasi (HD): generell ultralydscreening (dvs av alle nyfødte), selektiv ultralydscreening (dvs ultralyd på visse kriterier) og klinisk screening alene (dvs bare klinisk undersøkelse). Det ble da observert at generell ultralydscreening førte til en lavere forekomst av senoppdaget HD enn klinisk screening alene, mens behandlingsandelen var betydelig høyere for gruppen som mottok generell screening (3.4 % vs. 1.7 %). 83,6 % av alle nyfødte hadde normalt utformede hofteskåler, mens 13 % hadde umodne og 3,4 % hadde dysplastiske.

Nyfødte med HD kan vellykket behandles med pute i noen måneder. Behandlingen kan imidlertid medføre komplikasjoner i form av manglede blodforsyning til hoftekulen, og/eller senere vekstforstyrrelser, som i neste omgang kan føre til slitasjegikt i hofteleddet og behov for leddprotese. Det er derfor ønskelig å finne de beste kriterier for behandling og oppfølging av tilstanden.

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 oppfølgningsstudie er den første langtidsoppfølgningen, og vil gi betydelig ny kunnskap om hofteleddets utvikling og om grunn hofteskål i nyfødtperioden gir økt risiko for utvikling av tidlig arthrose (slitasjegikt).

HD hos unge voksne er en viktig indikator på slitasjegikt i hoftene, og antas å være årsak til inntil 9 % av primære hofteproteser, og inntil 29 % av dem hos pasienter under 60 år. Oppgitt forekomst av HD hos unge voksne varierer fra 3 til 10 %, avhengig av alder, røntgenkriterier og sykdomsdefinisjoner.

I aktuelle studie inviterte vi ila 2007-2009 alle dem som inngikk i den randomiserte undersøkelsen født i 1989 (n=4004), samt alle barn født i 88-90 perioden som hadde umodne eller dysplastiske hofteledd (n= 503). Totalt 2406 (53.4 %) 18-19 åringer møtte. Oppfølgningskonsultasjonen inneholdt undersøkelse av høyde, vekt, hoftebevegelser og generell leddbevegelighet, utfylling av standardiserte spørreskjema, 2 røntgenbilder av hofteleddene, 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 hofteledd (bedømt med ultralyd) har øket risiko for utvikle begynnende hofteleddsarthrose som 18-åring (bedømt

med røntgen målinger) enn nyfødte med umodne eller normale hofteledd. Altså sammenholde ultralydfunn ved fødsel med røntgenfunn ved moden skjelett alder. Dette har aldri tidligere blitt gjort! V vil også klargjøre om normale hofter ved fødsel (bedømt klinisk og ultralydmessig) likevel kan utvikle hofteleddsdysplasi i løpet av barneårene. I tillegg vil vi undersøke effekten av generell og selektiv ultralydscreening versus klinisk screening alene på forekomsten av hofteleddsdysplasi ved 18-års alder og forekomst av komplikasjoner til putebehandling av nyfødte. Videre vil vi undersøke forekomst av radiologiske tegn til andre gjennomgåtte barnehoftelidelser. Vi er godt i gang med å analysere og bearbeide data.

4 forskningspublikasjoner i 2009

Laborie LB, Lehmann TG, Engesæter IE, Tufta SH, Eastwood D, Engesæter LB, Rosendahl K
Femoral neck irregularities in young adults
BSCOS Coventry Januar 10

Laborie LB, Lehmann TG, Engesæter IE, Tufta SH, Eastwood D, Engesæter LB, Rosendahl K
Lårhalsuregelmessigheter hos unge voksne- et vanlig funn.
Ortopedisk høstmøte Oslo 09

Laborie LB, Lehmann TG, Engesæter IE, Tufta SH, Eastwood D, Engesæter LB, Rosendahl K
Lårhalsuregelmessigheter hos 18-åringer- et vanlig funn. Foreløpige resultater.
Radiologisk høstmøte Oslo 09

Laborie LB, Lehmann TG, Engesæter IE, Tufta SH, Eastwood D, Engesæter LB, Rosendahl K
Femoral neck deformities in young adults – preliminary results
ESPR Istanbul juni 09

Forskerutdanning - dr.grad 911453

Kognitiv svikt ved revmatisk sjukdom

Prosjektansvarlig: **Maria Boge Lauvsnes** (mariaboge@hotmail.com), Helse Stavanger HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Kognitive forstyrrelser (redusert 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 slike forstyrrelser 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.

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 vil gjøre analyser av resultatene fra disse undersøkelsene for å avdekke om vi blant våre SLE- og PSS-pasienter kan finne en sammenheng mellom antistoff mot NR2-reseptorene, kognitiv svikt og sjukdomsadferd, samt om det kan relateres til krymping av hjernestrukturer forbundet med kognitiv funksjon og adferd (hippocampus og amygdala). Videre vil vi optimalisere testen vi bruker for å påvise dette antistoffet i ryggmargsvæska for å se om det er bedre å bruke ryggmargsvæske enn blod for å avdekke en eventuell sammenheng.

Hovedmålet er å avdekke om antistoff mot NR2-reseptoren er årsak til kognitiv svikt ved SLE og å finne ut om det er nødvendig med brudd i hjernens beskyttelsesbarriere for at slike antistoff kan gjøre skade. Kan tilsvarende effekt av slike antistoff sees ved PSS, det vil i tilfelle indikere en felles mekanisme for kognitiv svikt ved revmatisk sjukdom.

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.

Så langt har stipendiatperioden blitt brukt til å sette seg inn i problemstillinga, laboratoriearbeid, grunnkurs i biomedisinsk forskning og statistikkurs, samt at jeg skriver en vitenskaplig oversiktsartikkel om problemstillinga. Jeg var i permisjon det første halvåret av stipendiatperioden.

Forskerutdanning - dr.grad 911175

Kronisk nyresvikt: patogenese og behandlingsopsjoner

Prosjektansvarlig: **Sabine Leh** (sabine.leh@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Kronisk nyresvikt viser en "common final pathway" av morfologiske forandringer i nyren. Patogenesen av disse vevsforandringene er bare delvis oppklart.

Forekomst av kronisk nyresvikt har økt bestandig og sykdommen representerer en stor utfordring for helsevesen og økonomi i vestlige land. Kronisk nyresvikt har et bredt spektrum av årsaker men viser lignende vevsforandringer i nyren som er karakterisert av fokal og segmental glomerulosklerose (dvs. partiell arrdannelse i filtrasjonsnøstene), tubulusatrofi (svinn av nyrekanalene) og interstitiell fibrose (sykelig økning av bindevev). Det er bare delvis oppklart hittil hvorfor og i hvilken rekkefølge disse vevsforandringene oppstår. Økt forståelse av disse mekanismer vil gi nye muligheter til forebygging og behandling.

Kronisk hypertensjon er en hyppig årsak for nyresvikt i mennesker. En rottemodell for primær hypertensjon er spontan hypertensive rotter (SHR). Gamle dyr viser de typiske vevsforandringer av kronisk nyresvikt i indre nyrebark. Middels seriesnitt undersøker jeg sammenheng mellom hypertensjonsinduserte karforandringer, glomerulusforandringer og tubulusatrofi innenfor et nefron. Et nefron er funksjonsenheten av nyren og består av glomerulus, proksimal og distal tubulus.
I første del av studien undersøkte jeg hyppighet og relasjon av glomerulære og tubulointerstitielle vevsforandringer i et forhåndsdefinert areal i nyrebarken. Jeg fant, at tubulusatrofien var assosiert med kollaps av det glomerulære kapillærnøstet og ikke med segmental glomerulosklerose.

I andre delen av studien underbygget jeg dette funnet med å undersøke flere nefroner samt de forsynende kar, afferente arterioler, i flere SHR rotter. 33 nefroner ble undersøkt, herav 13 nefroner med kollaberte glomeruli og 10 nefroner med segmental glomerulosklerose. Dessuten ble 10 normale nefroner fra SHR (5) og kontrollgruppen normotensive Wistar Kyoto rotter WKY (5) analysert. Kollaberte glomeruli viste – som forventet - redusert glomerulær volumen og redusert volumenandel av glomerulære kapillærer. Tubulusdiameter i nefroner med kollaberte glomeruli fra SHR var redusert sammenlignet med nefroner av normale glomeruli fra WKY, normale glomeruli og glomeruli med segmental sklerose fra SHR. En redusert tubulusdiameter indikerer tubulusatrofi. Tubulusdiameter var positiv korrelert med volumenandel av de glomerulære kapillærene og negativ korrelert med veggtykkelse av de afferente arterioler. En nærliggende forklaring av disse resultatene er at hypertensjonsinduserte veggforandringer i den afferente arteriolen fører til glomerulær minderperfusjon med glomerulær kapillærkollaps. En minderperfundert glomerulus produserer lite eller ingen primærurin. Tubulusatrofien oppfattes da som en konsekvens av redusert aktivitet.
I tredje delen av studien prøver jeg å påvise, at skadete og degenererte tubuli i SHR har redusert urinstrøm. Signalprosesser i tubulusepitelcellene forandres, hvis tubulusepitelcellens antenner – cilier - ikke lenger bøyes av urinstrømmen. Et protein som deltar i signalprosesser ved ciliebevegelser, er inversin. Første immunhistokjemiske farginger viser, at skadete tubuli i SHR viser et annet ekspresjonsmønster av inversin enn normale tubuli.

1 forskningspublikasjon i 2009

Leh S, Hultström M, Iversen BM
Development of Tubular Atrophy in Old Spontaneously Hypertensive Rats
World Congress of Nephrology, Milano, 2009

Forskerutdanning - dr.grad 911256

Prosjekt ekstrem prematuritet - oppfølging ved 5 års alder

Prosjektansvarlig: **Katrine Tyborg Leversen** (ktle@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Omtrent en halv prosent av alle barn som fødes i Norge har fødselsvekt under 1000 gram, eller er født før 28. svangerskapsuke. Vi trenger mer kunnskap om hvordan disse barna utvikler seg fysisk og psykisk, og om sammenhenger mellom forhold i svangerskapet og senere utvikling. Dette er forhold som blir sett på i denne studien.

Studien er et samarbeid mellom Medisinsk fødselsregister og alle fødeavdelingene og barneavdelingene i Norge. Av 638 som ble født i 1999-2000 var 174 dødfødte eller døde på fødeavdelingen, mens 372 av barna med en svangerskapsalder under 28 uker eller fødselsvekt under 1000 gram har levd opp.

Det er viktig å få kunnskap om hvordan det går med barn som er født ekstremt for tidlig, både for å se om det er ting vi bør endre i den tidlige behandlingen av barna og for å tilrettelegge oppfølging og tiltak senere i oppveksten.

Da barna var 5-6 år ble de undersøkt detaljert. Psykolog utførte en generell evnetest som uttrykkes i IQ (WPPSI-R) dersom barnet var i stand til å gjennomføre den. IQ på minimum 85 ble regnet som normalt. Barna som ikke hadde cerebral parese ble testet av fysioterapeut på motoriske ferdigheter (bevegelsesmønster) ved hjelp av ABC-testen. Barnelege gjorde en generell og nevrologisk undersøkelse, og syn og hørsel ble vurdert.

Det var en nær sammenheng mellom svangerskapsalder og hvordan det gikk med barna. Av dem som var født fra 23.-25. svangerskapsuke hadde 17 % av barna alvorlige funksjonsnedsettelser (alvorlig cerebral parese, blindhet, døvhet eller IQ < 55), mens dette gjaldt kun 1 % av barna født etter 25. svangerskapsuke. Det var ingen forskjell mellom gutter og jenter her. Guttene hadde imidlertid oftere enn jentene lettere motoriske problemer (dårligere bevegelsesmønster). 25 % av dem født mellom uke 23.-25. var helt friske, mens det gjaldt 52 % av dem født etter uke 25.

Når man ser bort fra barn med cerebral parese, blindhet eller døvhet var gjennomsnittlig IQ for gutter lik 92 og for jenter lik 96. For disse barna var den viktigste faktoren mors utdanningsnivå. Om mor hadde høyere utdanning var det mer sannsynlig at barnet ville ha høy IQ.

Man planlegger videre å undersøke barna igjen ved 11-års alder for å se hvordan de utvikler seg videre.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Westby Wold S H, Sommerfelt K, Reigstad H, Rønnestad A, Medbø S, Farstad T, Kaaresen P I, Støen R, Leversen K T, Irgens L M, Markestad T
Neonatal mortality and morbidity in extremely preterm small for gestational age infants: a population based study.
Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009 Sep;94(5):F363-7. Epub 2009 mai 12
PMID: 19439434

2 forskningspublikasjoner i 2009

Leversen K, Sommerfelt K, Irgens LM, Markestad T
Cognitive outcome at 5 years of age in a national cohort of extremely preterm infants
The 50th Annual Meeting of the European Society for paediatric Research, Hamburg, Germany, Oct 9-12 2009

Leversen KT, Sommerfelt K, Irgens LM, Markestad M
Relationship between cognitive and motor function at 5 years of age in a national cohort of extremely preterm infants
The 50th Annual meeting of the European Society for Paediatric Research, Hamburg, Germany, Oct 9-12 2009

Forskerutdanning - dr.grad 911438

Kognitiv atferdsterapi som forberedelse til kirurgisk behandling av overvekt. En randomisert kontrollert studie.

Prosjektansvarlig: **Haldis Økland Lier** (hjol@helse-bergen.no), Helse Fonna HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Pre- og postoperativ kognitiv atferdsterapi ved overvekt

I denne studien vil vi undersøke forekomst og eventuell betydning av samtidig psykisk lidelse hos pasienter som gjennomfører kirurgisk behandling av overvekt. I tillegg vil vi undersøke effekt av et pre- og postoperativ psykologisk behandlingsprogram med fokus på støtte til å etablere og vedlikeholde hensiktsmessige endringer i livsstil

Kirurgisk behandling av alvorlig overvekt er etter hvert et godt etablert behandlingstilbud, med god dokumentasjon på vekttap, livskvalitet og overlevelse. Omtrent 20-30 % oppnår ikke ønsket resultat, enten ved at det er et lite vekttap eller at vekttapet ikke vedlikeholdes. Vektoppgang etter kirurgisk behandling har blant annet vært knytta til psykologiske faktorer og evne til å endre livsstil. Det er ingen sikre holdepunkt for hvordan og om psykologiske faktorer har betydning for vekttap etter kirurgi, men slike faktorer ser ut til å ha betydning for livskvalitet og psykososial fungering etter kirurgisk behandling.

141 pasienter som var på venteliste til kirurgisk behandling av overvekt ved Haugesund sykehus deltar i denne studien. 49 % hadde minst en aktuell psykisk lidelse, 52 % hadde tidligere hatt psykisk lidelse, og 11 % var i psykiatrisk behandling ved inkludering i studien. Ca 70 % ønsket å delta i det psykologiske behandlingsprogrammet. Disse ble randomisert til behandlingsgruppe og kontrollgruppe. Fem grupper ble gjennomført med 8-10 deltakere i hver. Det var seks samlinger før operasjon, og tre samlinger (et halvt år, et år og to år) etter operasjon. Programmet bestod blant annet av informasjon om kirurgisk behandling og hvilke endringer i livsstil som var hensiktmessige for å oppnå og vedlikeholde vekttap, i tillegg ble det undervist om og trent på problemløsningsteknikker og øvelser i bevisst oppmerksomhet med fokus på puste- og enkle yoga øvelser.

Vi fant at de som ikke ønsket å delta i det psykologiske behandlingsprogrammet hadde høyere forekomst av sosial fobi og unnvikende personlighetsforstyrrelse sammenlignet med de som ønsket å delta. Det kan altså se ut som psykisk lidelse kan påvirke avgjørelsen om å delta i psykologisk behandling i gruppe, og disse pasientene bør eventuelt få tilbud om for eksempel individuell behandling.

Kombinasjonsbehandling, det vil si behandling som har fokus på endring av livsstil sammen med kirurgisk behandling er anbefalt for pasienter med sykelig overvekt. Vi vil følge pasientene i to år etter operasjon, og holder på å samle data fra et års kontroll nå. Dette vil kunne gi svar på om psykologisk tilleggsbehandling har effekt på grad eller varighet av vekttap, på livskvalitet og psykososial fungering. Og om tilleggsbehandling gjør at en større andel oppnår ønsket resultat.

1 forskningspublikasjon i 2009

Lier HO, Biringer E, Eriksen HR, Tangen T
Subjective health complaints in a sample with morbid obesity and the complaints' relation with work ability
European Psychiatry, Volume 24, suppl 1, 2009, page S750. 17th EPA Congress-Lisbon, Portugal, January 2009

Forskerutdanning - dr.grad 911364

Matoverfølsomhet - perifer og sentral sensitivisering

Prosjektansvarlig: **Kristine Lillestøl** (kristine.lillestol@med.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Sjølvrapportert matoverfølsamheit er ein svært vanleg men dårleg forstått tilstand. I dette prosjektet studerer vi moglege underliggande mekanismar for mageplager relatert til unormale reaksjonar på mat. Vi fokuserer både på psykologiske faktorar, betennelsesreaksjonar i tarmen og på samanhengen mellom matoverfølsamheit og atopisk sjukdom.

Om lag 20 % av befolkninga i vestlege land rapporterer plager som dei relaterer til overfølsamheit for einskilde matvarer. Problemet er at hjå berre 1-2 % av desse kan matallergi påvisast med konvensjonelle diagnostiske metodar. Mekanismane for andre slags reaksjonar er framleis langt på veg ukjende. Pasientar med sjølvrapportert matoverfølsamheit har ikkje berre mageplager, men ofte også mange andre medisinsk uforklarte symptom, til dømes muskel-skjelett-plager. Truleg er både sentrale (psykologiske) og perifere (immunologiske) faktorar sentrale i utviklinga av matrelaterte plager.

Resultata våre frå studier av psykologiske faktorar hjå pasientar med mageplager relatert til overfølsamheit for mat, tyder så langt på at om lag halvparten av slike pasientar oppfyller kriterier for ein psykiatrisk diagnose. Hovudsakleg gjeld dette milde angst- og depresjonslidingar. Det ser likevel ikkje ut til at det er tydeleg samsvar mellom graden av psykiske plager, og graden av andre kroppslege, uforklarlege plager. Ein artikkel om dette er akseptert for publisering, og ein annan artikkel er send inn til vurdering for publikasjon.

Hovudfokus det siste året har vore på "perifere", immunologiske faktorar, og kva rolle desse kan spele i utviklinga av matrelaterte mageplager. Sjølv om IgE-mediert matallergi berre sjeldan vert diagnostisert, syner det seg nemleg at om lag 60 % av dei som kjem til oss med mistanke om matallergi har andre former for allergisk sjukdom, som kan påvisast. Hyppigast har dei allergisk rhinitt ("høysnue"), men nokre rapporterer og atopisk eksem eller astma. Vi har sett nærare på samanhengen mellom slik atopisk sjukdom og ulike betennelsesmarkørar i mage-tarm-systemet. Vi har, gjennom mikroskopiundersøkingar, mellom anna funne at alike atopiske pasientar har høg førekomst av såkalla "armerte" mastceller i tynntarmsslimhinna, og dei har auka tarmpermeabilitet i høve til ikkje-atopiske pasientar. Pasientar med slik "atopisk tarm" kan såleis tenkjast å vere ei viktig undergruppe av pasientar med sjølvrapportert matoverfølsamheit, som har andre underliggande mekanisamr for mageplagene sine enn ikkje-atopiske pasientar. Ein artikkel om dette er sendt inn til tidsskrift for vurdering med tanke på publikasjon.

Doktoravhandlinga knytt til prosjektet vil verte ferdigstilt i løpet av 2010.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Lind R, Lillestøl K, Valeur Jørgen, Eriksen H R, Tangen T, Berstad A, Arslan Lied G
Job stress and coping strategies in patients with subjective food hypersensitivity.
Scand J Psychol 2009 Dec. Epub 2009 des 2
PMID: 19961557

4 forskningspublikasjoner i 2009

Valeur J, Lillestøl K, Morken MH, Norin E, Midtvedt T, Berstad A
Symptoms and rectal fermentation products in response to lactulose challenge in patients with irritable bowel syndrome
Neurogastroenterology and Motility 2009;21 (Suppl. I):83-83

Lied GA, Lillestøl K, Valeur J, Berstad A
Potential role of B-cell activating factor in non-IgE-mediated hypersensitivity reactions to food
Gut 2009;58 (Suppl. II):A116-A116

Lillestøl K, Helgeland L, Florvaag E, Lied GA, Lind R, Valeur J, Berstad A
Indications of 'atopic bowel' in patients with irritable bowel syndrome
Gut 2009;58 (Suppl. II):A20-A20

Lillestøl K, Berstad A, Lind R, Florvaag E, Lied GA, Tangen T.
Anxiety and depression in patients with self-reported food hypersensitivity
General Hospital Psychiatry, Epub 2009

Forskerutdanning - dr.grad 911172

Kronisk smerte hos eldre - psykologisk utredning og behandling

Prosjektansvarlig: **Linn-Heidi Lunde** (liheilu@hotmail.com), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

Hjelper psykologisk behandling ved kroniske smerter hos eldre?

Psykologisk behandling i form av kognitiv atferdsterapi er dokumentert som effektivt ved kroniske smertetilstander, men det er gjennomført relativt få studier med fokus på eldre.

Mål: Å evaluere effekten av en kombinert intervensjon bestående av kognitiv atferdsterapi (Cognitive behaviour therapy–CBT) og Acceptance and commitment therapy (ACT) sammenlignet med medikamentell smertebehandling av eldre med kroniske smerter.

Metode: 44 eldre (60-81 år) med ulike kroniske, ikke ondartete smertetilstander ble randomisert til enten en kombinasjon av CBT/ACT, eller til medikamentell smertebehandling. Kartlegging ble gjort før behandling, umiddelbart etter at behandling var avsluttet, og etter 6 måneder.

Resultater: Det var ingen signifikante forskjeller mellom de to behandlingsbetingelsene på de primære utfallsmålene ved behandlingsavslutning. Ved 6 måneders oppfølging fant vi en signifikant forskjell i favør av gruppen som fikk psykologisk behandling når det gjaldt lavere smerteintensitet. På de sekundære utfallsmålene fant vi en signifikant forskjell mellom behandlingsbetingelsene i favør av psykologisk behandling når det gjaldt bedring i fysisk fungering umiddelbart etter behandlingsavslutning, og når det gjaldt bedring i fysisk fungering og angst ved 6 måneders oppfølging.

Konklusjon: Funnene fra behandlingsstudien gir en indikasjon på at en kombinasjon av CBT og ACT fører til noe større bedring når det gjelder smerteintensitet, fysisk fungering og angst enn det optimalisert medikamentell smertebehandling gir. På grunn av den relativt beskjedne effekten av CBT/ACT tilnærmingen, tror vi likevel det er rom for betydelige forbedringer når det gjelder denne type intervensjon overfor eldre med kroniske smerter.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Lunde Linn-Heidi, Nordhus Inger Hilde, Pallesen Ståle
The effectiveness of cognitive and behavioural treatment of chronic pain in the elderly: a quantitative review.
J Clin Psychol Med Settings 2009 Sep;16(3):254-62. Epub 2009 mai 8
PMID: 19424781

1 forskningspublikasjon i 2009

Linn-Heidi Lunde, Inger Hilde Nordhus.
Combining acceptance and commitment therapy and cognitive behavioral therapy for the treatment of chronic pain in older adults.
Clinical case studies, 2009, 8: 296-308

Forskerutdanning - dr.grad 911454

Behandling og resultater ved trokantære og subtrokantære brudd - margnagle eller glideskrue?

Prosjektansvarlig: **Kjell Matre** (kjell.matre@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Studien sammenligner bruken av den tradisjonelle "glideskruen" med en ny nagle (Intertan margnagle) ved spesielle brudd i øvre ende av lårbenet ved 5 norske sykehus .Spørsmålet er om den nye naglen representerer et bedre alternativ ved denne typen brudd, enn det som er den etablerte metoden brukt ved de samme sykehusene i dag.

Det er prinsipielt 2 ulike metoder å operere de aktuelle hoftebruddene med, enten en "glideskrue" eller en margnagle. Denne studien, som er den største i sitt slag, tar sikte på å avklare om den nye Intertan margnaglen har bedre resultater og mindre komplikasjoner sammenlignet med den tradisjonelle glideskruen. Så langt har vi hatt fokus på "tidlige" resultater slik som smerte og funksjonsnivå i den umiddelbare postoperative fasen. Komplikasjonsfrekvensen er også studert i detalj. Det kan synes som den nye naglen ved utvalgte bruddtyper gir mindre smerter enn ved den tradisjonelle måten å operere disse bruddene med, men forskjellene er ikke store. Komplikasjonsfrekvensen er lik mellom implantatene (operasjonsmetodene) i den tidlige postoperative fasen.
Studien er i ferd med å avsluttes, i det siste inkluderte pasient er fulgt opp i ett år ved utgangen av februar 2010. Parallelt med dette arbeidet analyseres data og første artikkel er p.t. til intern evaluering blant medforfatterne.

Arbeidet med studien (og publiseringen) ble noe forsinket pga utenforliggende årsaker dette året, men progresjonen er likevel tilfredsstillende. Jeg begynte først med forskningspermisjon 1.oktober 2009 og deler av den 50 % stillingen som var øremerket forskningen søkes overført til neste år (2 mnd) og 2011 (1 mnd). Foruten publisering på en nasjonal og en nordisk kongress, er det også påmeldt et abstrakt til en større europeisk kongress, men dette abstraktet er foreløpig ikke antatt. Innsendte abstrakt til 2 større amerikanske kongresser ble ikke akseptert dette året.

Resultatene så langt har gitt nyttig informasjon ved bruk av det nye implantatet, og også vår "gamle" metode har blitt grundig analysert og evaluert gjennom denne studien. Dette er informasjon som kan komme fremtidige pasienter med hoftebrudd til gode.

3 forskningspublikasjoner i 2009

Matre K, Vinje T, Havelin LI, Gjertsen JE, Furnes O, Espehaug B, Fevang J
The Norwegian Intertan Study
Smith & nephew Nordic Trauma symposium , Oslo, høsten 2009

Matre K, Vinje T, Havelin LI, Gjertsen JE, Furnes O, Espehaug B, Fevang J
Smerte, funksjon og livskvalitet 3 måneder postoperativt hos pasienter operert med "glideskrue" eller Intertan margnagle, – en p
Kirurgisk høstmøte, Oslo Høsten 2009

Matre K, Vinje T, Havelin LI, Gjertsen JE, Furnes O, Espehaug B, Fevang J
Smerte og tidlig funksjon hos pasienter operert med glideskrue eller Intertan margnagle – en prospektiv randomisert multisenters
Kirurgisk høstmøte, Oslo Høsten 2009

Forskerutdanning - dr.grad 911370

Tumor oxygenation. An integreated anatomic, physiologic, genomic and proteomic approach

Prosjektansvarlig: **Ingrid Moen** (Ingrid.moen@student.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Kreftsvulster liker ikke oksygen

Vi har studert påvirkningen oksygen kan ha på utviklingen av brystkreftsvulster. Oksygen-tilførsel ved hjelp av hyperbar oksygenbehandling har vist seg å både hemme veksten av svulsten og påvirke viktige parametere som fremmer kreftutviklingen.

Kreftsvulster er kjent for å være hypoksiske, det vil si at de har lite oksygen i vevet. Dette skyldes at blodkarsystemet deres er underutviklet og ufunksjonelt. Dessverre har kreftcellene tilpasset seg dette uvennlige miljøet, og evner å vokse og spre seg til tross for lite tilførsel av oksygen. I tillegg er det vist at oksygenmangelen reduserer effekten av både cellegift og strålebehandling.

Vår tanke var derfor at man kunne påvirke kreftutviklingen ved å tilføre oksygen til svulsten, ved å utsette dem for rent oksygen under økt omgivelsestrykk (hyperbar behandling). Denne behandlingen vil øke mengden løst oksygen i blodplasma og oksygenet kan da nå ut til kreftceller som ellers ikke får tilført oksygen via de røde blodcellene.

I gruppen vår har vi vist at hyperbar oksygenbehandling av brystkreftsvulster hos rotte krymper disse svulstene. Videre så vi at blodårene som kreftcellene er avhengig av ble redusert i antall, kreftcellene delte seg ikke lenger i like stor grad og et større antall av dem døde. Alle disse faktorene støttet opp om utsagnet at ”kreftsvulster ikke liker oksygen”. Det mest interessante var likevel at oksygenbehandlingen førte til at hele grupper av gener som er viktige i kreftutviklingen ble endret, og gjorde disse behandlede kreftcellene mindre aggressive.

Ut fra denne studien kunne vi konkludere med at økt tilførsel av oksygen via hyperbar oksygenbehandling hindret utvikling av kreftsvulsten.

For mer informasjon: Se artikkelen i sin helhet i tidskriftet PLoS ONE.
http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0006381

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Moen Ingrid, Tronstad Karl J, Kolmannskog Odd, Salvesen Gerd S, Reed Rolf K, Stuhr Linda E B
Hyperoxia increases the uptake of 5-fluorouracil in mammary tumors independently of changes in interstitial fluid pressure and tumor stroma.
BMC Cancer 2009;9():446. Epub 2009 des 17
PMID: 20017908

Moen Ingrid, Øyan Anne Margrete, Kalland Karl-Henning, Tronstad Karl Johan, Akslen Lars Andreas, Chekenya Martha, Sakariassen Per Øystein, Reed Rolf Kåre, Stuhr Linda Elin Birkhaug
Hyperoxic treatment induces mesenchymal-to-epithelial transition in a rat adenocarcinoma model.
PLoS One 2009;4(7):e6381. Epub 2009 jul 28
PMID: 19636430

3 forskningspublikasjoner i 2009

Moen I
Hyperoxic Treatment induces Mesencymal-to-Epithelial Transition in a Rat Adenocarcinoma Model.
BCCR, Solstrand, Norway.

Jevne AC, Moen I, Reed RK, Bjerkvig R, Stuhr LEB
An eGFP-expressing immunodeficient mouse model with dsRed expressed mammary tumors and the effect of hyperbaric oxygen.
Tumor Microenvironment: Progression, Therapy and Prevention, Versilles, France

Moen I, Øyan AM, Kalland KH, Tronstad KJ, Akslen LA, Chekenya M, Sakariassen PØ, Reed RK, Stuhr LEB
Hyperoxic Treatment induces Mesenchymal-to-Epithelial Transition in a Rat Adenocarcinoma Model.
Tumor Microenvironment: Progression, Therapy and Prevention, Versilles, France

Forskerutdanning - dr.grad 911163

Spilleavhengighet. Måling, personlighet og behandling

Prosjektansvarlig: **Helga Myrseth** (helga.myrseth@psysp.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Psykopatologi og personlighetstrekk hos spilleavhengige

Hele 80 % av den norske befolkningen deltar i pengespill, men bare en liten andel (1-3 %) blir så hektet på spill at de kvalifiserer for diagnosen spilleavhengighet. Hva er det som gjør at enkelte blir så hekta på spill at de ikke klarer å la være å spille? Hva motiverer folk til å spille selv om spillet bidrar til negative konsekvenser?

Spilleavhengighet er ofte assosiert med store negative konsekvenser som økonomiske problem, problemer i jobb og familieliv, samt dårligere fysisk og psykisk helse. Mange spilleavhengige lider også samtidig av andre lidelser, og det har blitt funnet spesielt høy komorbiditet mellom spilleavhengighet og andre lidelser som angst, depresjon, annen avhengighet, ADHD og personlighetsforstyrrelser.

Det har blitt hevdet at man kan dele inn spillere i ulike kategorier, hvor noen spiller hovedsaklig for å tilføre noe positivt (f.eks. spenning) mens andre spiller hovedsaklig for å flykte fra/fjerne negative følelser som angst, depresjon, håpløshet. I tillegg til at det kan være forskjeller i motivasjonen til å spille, har det vært foreslått at det eksisterer ulike subgrupper av spillere som skiller seg fra hverandre både med tanke på spillpreferanse og personlighetstrekk.

I en studie ved Universitetet i Bergen har vi undersøkt hva som kjennetegner spilleavhengige som søker behandling, samt om de kan deles inn i subgrupper basert på psykopatologi og personlighetstrekk. 66 Spilleavhengige har blitt testet med Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 (MMPI-2). Resultatene viser at gruppen som en helhet er karakterisert av angst, depresjon, bekymringer og spenninger. De er ofte passiv-avhengig i relasjoner, og viser rigide tanke-mønster og problemløsningsstil.

Sudien viste også at spilleavhengige kunne deles inn i 4 grupper basert på MMPI-2 profiler. Ca halvparten av utvalget hadde MMPI-profiler innenfor normalområdet, og var ikke karakterisert av høyt nivå av psykopatologi eller avvikende personlighetstrekk. Den andre halvparten av utvalget bestod av 2 grupper som begge skåret høyt på angst og depresjon, men den ene gruppen hadde mer alvorlig patologi og viste dårligere tilpasning. Den dårlige tilpasningsevnen samt andre tilleggsproblem kan være årsaker til at disse gruppene spiller, og spillet blir således en flukt fra en ellers uhåndterlig hverdag.

Resultatene viser at spilleavhengige er en sammensatt gruppe med ulike nivå av tilleggsproblematikk, og dette må tas hensyn til i utviklingen av behandlingstilbud. Spilleavhengige med mange andre tilleggsproblemer trenger sannsynligvis lenger behandling og det kan også være nødvendig å fokusere spesifikt på håndtering av andre problemer i behandlingen.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Myrseth Helga, Litlerè Irene, Støylen Inge Jarl, Pallesen Ståle
A controlled study of the effect of cognitive-behavioural group therapy for pathological gamblers.
Nord J Psychiatry 2009;63(1):22-31.
PMID: 18991158

1 forskningspublikasjon i 2009

Myrseth H, Pallesen S, Molde H, Johnsen BH, Lorvik IM
Personality factors as predictors of Pathological Gambling
Personality and Individual Differences, Volume 47, Issue 8, pp 933-937

Forskerutdanning - dr.grad 911324

Anstrengelsesutløst pustebesvær på grunn av larynxdysfunksjon, utredning og behandling

Prosjektansvarlig: **Robert Maat** (robm@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Exercise-induced laryngeal obstruction (EILO) er en tilstand som kan gi respirasjonsbesvær under anstrengelse og blir ofte forvekslet med exercise-induced asthma. Prosjektet går ut på å kartlegge fenomenet og forske på eventuelle behandlingsmuligheter.

Viktig er å få avklart diagnosen slik at unødvendig medisinering kan seponeres. I 2009 har en oversiktsartikkel om vårt materiale blitt publisert. Den handler om de første 166 pasienter med anstrengelsesutløst pustebesvær, som ble undersøkt med laryngoskopie under anstrengelse på tredemølla. Anstrengelsesutløst larynx obstruksjon ser ut å følge et mønster; det begynner ovenfor stemmebåndene med en kollaps av de aryepiglottiske fold og tubercluli cuneiforme, som blir etterfulgt av en paradoksal adduksjon av stemmebåndene. I tillegg har vårt studie om gradering av obstruksjon i strupen under anstrengelse blitt publisert.

Vi har fullført en oppfølgingsstudie av pasienter med EILO etter 4 år hvor 15 pasienter ble retestet med skopie under anstrengelse for å se på det naturlige forløpet, sammenlignet med de 24 pasienter som ble kirurgisk behandlet. Resten av populasjonen fikk tilsendt et spørreskjema som gikk ut på symptomer, aktivitetsnivå og hvordan plagene påvirker (det sportslige)hverdagslivet. Foreløpige resultater viser at fenomenet ikke forsvinner etter hvert og at de som har blitt kirurgisk behandlet har både mindre symptomer og har blitt mer aktiv.

Pasienter blir fortløpende inkludert i det de blir undersøkt med laryngoskopi under anstrengelser. Metoden er nå velkjent, den blir brukt i flere norske sykehus etter hvert. Også internasjonalt har den fått anerkjennelse, både i Sverige, Danmark og i Nederland. Det har blitt opprettet en skandinavisk arbeidsgruppe på EILO som møtes jevnlig (to ganger i året). Inklusjonskriterier, undersøkelsesprotokoller og protokoller til behandlingsstudier er noen få saker som blir diskutert.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Røksund Ola Drange, Maat Robert Christiaan, Heimdal John Helge, Olofsson Jan, Skadberg Britt Torunn, Halvorsen Thomas
Exercise induced dyspnea in the young. Larynx as the bottleneck of the airways.
Respir Med 2009 Dec;103(12):1911-8. Epub 2009 sep 26
PMID: 19782550

Maat Robert Christiaan, Røksund Ola D, Halvorsen Thomas, Skadberg Britt T, Olofsson Jan, Ellingsen Thor A, Aarstad Hans J, Heimdal John-Helge
Audiovisual assessment of exercise-induced laryngeal obstruction: reliability and validity of observations.
Eur Arch Otorhinolaryngol 2009 Dec;266(12):1929-36. Epub 2009 jul 8
PMID: 19585139

Forskerutdanning - dr.grad 911178

Livskvalitet hjå eldre kvinner med gjennomgått hjerteinfarkt

Prosjektansvarlig: **Tone Merete Norekvål** (tmno@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Koronar hjertesjukdom er framleis den vanlegaste dødsårsaka blant både kvinner (22%) og menn (21%). Imidlertid har andelen som overlever auka betydeleg grunna både betre behandlingsmetodar og førebygging. Det er derfor mange som i dag skal leve med sin hjertesjukdom. Hovudmålet med studien var å kartlegge korleis kvinner opplever sin livskvalitet og meistrar kvardagen etter infarktet, samt å sjå på om eigenrapportert helse og livskvalitet kan predikere nye sjukdomshendingar og død.

Få studiar er gjort på kvinners opplevingar etter hjerteinfarkt. I denne studien deltok 145 kvinner som svarte på spørjeskjema om livskvalitet, fysiske og psykiske helseplager, mestringskapasitet og mogelege positive konsekvensar av gjennomgått hjerteinfarkt. Svara blei samanlikna med kvinner på same alder frå normalbefolkninga. Kvinnene blei så fulgt opp i 10 år.

Resultata viste at kvinner med hjerteinfarkt har lågare fysisk funksjon, men opplever å ha like god livskvalitet relatert til psykiske og sosiale aspekt. Dei rapporterer engstelse og nedstemtheit, men ikkje i større grad enn andre kvinner på same alder. Grad av mestringskapasitet, subjektive symptom og objektive sjukdomsmål bidreg til å forklare grad av eigenrapportert livskvalitet. Eit overraskande funn var at 65 % av kvinnene også såg noko positivt ved å ha gjennomgått hjerteinfarkt. Dette innebar at dei sette meir pris på livet, fekk helsehjelp, endra livsstil og tok meir vare på seg sjølv og andre. Saman med allereie kjende risikofaktorar, som redusert nyre- og hjertefunksjon, var eigenvurdert helse og psykiske sider ved livskvaliteten med på å predikere fatale hendingar. Å bu åleine var ein faktor som tydeleg auka risikoen for både tidlegare død og nye sjukdomshendingar.

Avhandlinga kan bidra til at pasientperspektivet i større grad blir innlemma i både klinisk praksis og i framtidig forsking, samt legge grunnlag for utprøving av rehabiliteringsopplegg for kvinner.

Doktorarbeidet består av 4 artiklar publisert i internasjonale tidsskrift, er utført ved Hjerteavdelingen, Haukeland Universitetssjukehus og utgår frå Institutt for samfunnsmedisinske fag, UIB. Hovudrettleiar har vore professor Berit Rokne, med professor Bengt Fridlund og professor Jan Erik Nordrehaug som birettleiarar.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Norekvål Tone M, Fridlund Bengt, Moons Philip, Nordrehaug Jan E, Sævareid Hans I, Wentzel-Larsen Tore, Hanestad Berit R
Sense of coherence-a determinant of quality of life over time in older female acute myocardial infarction survivors.
J Clin Nurs 2009 Sep. Epub 2009 sep 3
PMID: 19732247

3 forskningspublikasjoner i 2009

Norekvål, T. M.
Macro-Level Interventions: The European Heart Health Charter.
Invited speaker at The American Heart Association Scientific Sessions, Orlando 14-18 November.

Norekvål TM, Fridlund B, Rokne B, Wentzel-Larsen T, Nordrehaug JE.
Living alone predicts long-term mortality in older women after myocardial infarction.
The American Heart Association Scientific Sessions, Orlando 14-18 November. Circulation 2009.

Norekvål TM, Fridlund B, Moons P, Nordrehaug JE, Wentzel-Larsen T, Rokne B
Determinants of quality of life in older female acute myocardial infarction survivors.
Nordic Baltic Congress on Cardiology, Reykjavik 3-6 June. Cardiology, 113 (suppl 1) 2009: 118.

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Tone Merete Norekvål
Patient-reported outcomes in women after myocardial infarction - a longitudinal study of quality of life, sense of coherence and
Disputert: Oktober 2009
Hovedveileder: Berit Rokne

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
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Dette året har jeg jobbet med å finne nye autoantigener i pasienter med autoimmunt polyendokrint syndrom type I (APS I) og etablere metoder for autoantistoffmålinger.

Identifisering av nye autoantigener ved APS I
Jeg har benyttet screening av cDNA bibliotek fra milt, tenner og hjerne. Så langt har jeg identifisert fire kandidatproteiner som trenger videre verifisering ved hjelp av radioimmunoassay, og eventuell optimalisering av dette.

Nye autoantistoffanalyser
I tillegg til disse kandidatgenene har jeg arbeidet med å utvikle radioimmunoassay for å detektere autoantistoffer mot ulike interleukiner; IL17A og IL17F, IL15 og IL22. Disse har vist seg å være potensielle autoantigener i cellebaserte assay. Dette arbeidet er ikke ferdig enda, og vil forsette i 2010.

Jeg har også sett på ulikheter i genuttrykk i perifert blod mellom APS I-pasienter og friske kontroller ved å bruke mikromatrise som metode. Dataene er blitt verifisert med kvantitativt PCR. Dessverre medfører bruk av RNA fra blod mye bakgrunnsstøy, og det er vanskelig å skille ut signifikante endringer. Dette vil det bli arbeidet med utover i 2010.

Endringer i immunceller ved APS I
I samarbeid med post.doc Anette S. B Wolff har jeg studert det relative antallet av ulike immuncelletyper og frekvens av autoantistoffer mot organspesifikke proteiner i pasienter med APS I og nære slektninger til disse pasientene. Vi har konkludert med at APS I pasienter, men ikke slektninger, har dysfunksjon i flere immuncelle-subtyper. Slektningene har heller ikke autoantistoffer mot vanlige ”APS I-autoantigener”. Resultatene er innsendt for publisering i desember 2009.

Kurs og formidling
I denne perioden har jeg tatt 2 studiepoeng, med kurset ”Fish as model for medical research 2009”. Jeg har dessuten deltatt på ”hands-on training” ved EMBL-EBI og kurset ”Transcriptomics” fra 19. til 22. januar 2009. I tillegg har jeg presentert poster på en internasjonal konferanse, ”Immune tolerance in cancer and autoimmune disease” på Antigua, 6.-9. mai 2009. Jeg har også hatt 3 dobbetimer undervisning i MOL212, ”Immunology”, ved molekylærbiologisk institutt.

Publikasjoner i doktorgraden:

1. Bøe Wolff AS, Oftedal B, Johansson S, Bruland O, Løvås K, Meager A, Pedersen C, Husebye ES, Knappskog PM
   AIRE variations in Addison's disease and autoimmune polyendocrine syndromes (APS): partial gene deletions contribute to APS I.
   Genes Immun. 2008 Mar; 9(2):130-6. Epub 2008 Jan 17.

2. Oftedal BE, Wolff AS, Bratland E, Kämpe O, Perheentupa J, Myhre AG, Meager A, Purushothaman R, Ten S, Husebye ES
   Radioimmunoassay for autoantibodies against interferon omega; its use in the diagnosis of autoimmune polyendocrine syndrome type I.
   Clin Immunol. 2008 Oct;129(1):163-9. Epub 2008 Aug 16.

Forskerutdanning - dr.grad 911169

Hjerteaffeksjon ved myasthenia gravis

Prosjektansvarlig: **Jone Furlund Owe** (jfow@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Hjerte-sykdom og kreftforekomst ved myasthenia gravis

Pasienter med myasthenia gravis (MG) har autoantistoffer mot acetylkolinreseptoren i skjelettmuskulatur, og vanlige symptomer ved MG er muskulær trettbarhet. Vi har undersøkt komorbiditet hos MG-pasienter, med vekt på dødsårsaker, hjertefunksjon og kreftforekomst.

Ved hjelp av dødsårsaksregisteret undersøkte vi dødsårsaker hos MG-pasienter over en 50-års periode (1951-2001). Hovedfunn fra studien var en økt forekomst av luftveissykdom hos MG-pasienter sammenlignet med kontrollindivider. Forekomst av kreft som dødsårsak var signifikant mindre hos MG - pasienter enn hos kontrollene. I artikkel 2 undersøkte vi derfor forekomst av organspesifikk kreftsykdom som dødsårsak, og fant at den reduserte forekomsten av kreft som rapportert dødsårsak hos MG-pasienter var til stede for alle typer kreftsykdom. For å videre undersøke om MG (immunologiske mekanismer eller behandling) kan ha en beskyttende effekt på kreftutvikling, identifiserte vi alle thymom-pasienter registrert i kreftregisteret, og delte disse inn i to grupper, thymom med MG og thymom uten MG. Deretter undersøkte vi forekomsten av ekstrathymisk kreftsykdom og sammenlignet de to gruppene med hverandre, og med den kreftforekomst i den generelle befolkningen. Disse analysene viste at thymompasienter har en signifikant høyere risiko for kreftutvikling enn den generelle befolkningen - innen 10 år etter thymomdiagnosen hadde 10 % av thymompasienter utviklet en ekstrathymisk kreftsykdom. Der var imidlertid ingen forskjell i kreftfrekvens mellom MG og non-MG thymom-pasienter. Dette betyr at MG i seg selv trolig ikke har en beskyttende effekt på kreftutvikling.

Den siste studien var en klinisk studie der vi undersøkte 22 MG - pasienter og 22 matchede kontroller med vevsDoppler, før og etter symtpomatisk MG-behandling med acetylkolinesterasehemmeren pyridostigmin. Resultatene viser at MG-pasienter synes å ha redusert systolisk strain og bevegelse av atrioventrikulær-planet. Ved administrasjon av pyridostigmin fremviste MG-gruppen resultater som lå nær kontrollene. Vi konkluderer derfor med at MG-pasienter har en subklinisk pyridostigmin-responsiv endring i hjertefunksjon. Den kliniske betydningen av dette er usikker.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Owe Jone Furlund, Cvancarova Milada, Romi Fredrik, Gilhus Nils Erik
Extrathymic malignancies in thymoma patients with and without myasthenia gravis.
J Neurol Sci 2009 Dec. Epub 2009 des 22
PMID: 20034637

Forskerutdanning - dr.grad 911239

Effekterna av HIV-infektion på mykobakteriers tillväxt i monocytoida celler

Prosjektansvarlig: **Sharad Pathak** (sharad.pathak@gades.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

HIV-infeksjon og mykobakteriers tilvekst i monocytoide celler

Samtidig infeksjon med tuberkulose bakterier og HIV gir ofte et mye alvorligere sykdomsforløp enn hver infeksjon gir hver for seg og uten behandling vil de fleste dø innen kort tid. I denne studien ønsket vi å kartlegge samspillet mellom tuberkulose og HIV, og finne ut om hvordan de påvirker hverandre ved samtidig infeksjon i kroppens immun celler.

Tuberkulose og HIV/AIDS er globale helseproblem, og rammer mennesker i fattige deler av verden særlig hardt da både forekomsten av sykdommene er høy og tilgangen til optimal behandling begrenset. Samtidig infeksjon med tuberkulose bakterier og HIV er spesielt farlig og uten adekvat behandling vil de fleste dø innen kort tid.

I denne studien ønsket vi å kartlegge samspillet mellom HIV og tuberkulose ved samtidig infeksjon i noen av kroppens immun celler, såkalte makrofager. Makrofager er viktige celler og er blant de første som forsvarer kroppen mot bakterier og virus.

Vi har funnet ut at tuberkulose bakterier vokser mye bedre i makrofager når de også er infisert med HIV, samtidig som mengden av HIV øker i makrofager som er infisert med tuberkulose. Både tuberkulose bakterier og HIV synes derfor å gjensidig fremme hverandres vekst i makrofager, og samtidig infeksjon synes å være særs uheldig for makrofagers evne til bekjempe sykdom. Vi har også sett på samspillet mellom HIV og andre mindre farlige mykobakterier enn tuberkulose og funnet at HIV også fremmer veksten av disse.

I forskningsprosjektet har det vært et spesielt fokus på hvordan HIV påvirker makrofager og hvorfor de blir mere mottagelig for bakterie infeksjon. Våre resultater viser at HIV nedsetter makrofagers evne til å gjenkjenne bakterier som uønskede inntrengere.

Alle eksperimenter er nå avsluttet og vi er i ferd med utarbeidelse av manuskripter til publisering. Prosjektet er planlagt avsluttet og doktorgradsavhandling innlevert i løpet av første halvdel av 2010.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Pathak S, De Souza G A, Salte T, Wiker H G, Asjö B
HIV induces both a down-regulation of IRAK-4 that impairs TLR signalling and an up-regulation of the antibiotic peptide dermcidin in monocytic cells.
Scand J Immunol 2009 Sep;70(3):264-76.
PMID: 19703016

Forskerutdanning - dr.grad 911321

What works for whom? Motivation, beliefs, psychological problems, and subjective health complaints in a population of low back pain patients

Prosjektansvarlig: **Silje Endresen Reme** (Silje.Reme@unifob.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Psychiatric comorbidity and predictors of treatment outcome in low back pain and irritable bowel syndrome

Interventions with cognitive and/or behavioural components have been found to be effective for functional somatic disorders, including chronic LBP and IBS. Less is however known about which patients that benefits from what treatment. The brief cognitive intervention of Indahl and Hagen (BI) are clinically and cost efficient treatments for low back pain, but only for a proportion of the patients. My first paper investigates predictors of BI outcome in order to identify the patients who benefit from BI and those in need of a more extensive treatment (e.g. cognitive behaviour therapy). The results showed that cognitive factors such as expectations and perceptions were stronger predictors than psychological and demographic factors. A surprising finding of the study was that previous treatment by physiotherapists (PT) predicted a poor treatment outcome at both follow-ups. My second paper investigates in a similar way predictors of treatment outcome in IBS patients after a CBT treatment that proved to be effective with reduction of symptoms and increased function. The findings result in recommendations about which patients that will be expected to benefit from CBT and hence should be recommended this treatment. The findings from the two papers will be compared with regards to common prognostic factors and characteristics of the two patient groups. The third and final paper investigates the prevalence of psychiatric comorbidity in a large group of chronic LBP patients through a structured diagnostic interview.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Reme Silje E, Hagen Eli M, Eriksen Hege R
Expectations, perceptions, and physiotherapy predict prolonged sick leave in subacute low back pain.
BMC Musculoskelet Disord 2009;10():139. Epub 2009 nov 13
PMID: 19912626

Forskerutdanning - dr.grad 911317

Demensprosjektet på Vestlandet

Prosjektansvarlig: **Arvid Rongve** (arvid.rongve@gmail.com), Helse Fonna HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

20 % av personene med demens som henvises til spesialisthelsetjenesten på Vestlandet har Demens med Lewylegemer (DLB). I denne pasientgruppen har 89 % en søvnforstyrrelse og etter ett års oppfølging er 25 % av de med DLB innlagt i sykehjem. En klyngeanalyse av de typiske startsymptomene ved denne typen demens peker på nye diagnostiske undergrupper.

Demensstudien på Vestlandet (DemVest-studien) startet opp i 2005, og hovedmålet er å følge opp personer med ulike former for demens over hele sykdomsforløpet for å studere utviklingen av funksjonssvikt og svikt i ulike hjernefunksjoner. Slike plager og symptomer knyttes til ulike biologiske markører på hjernesykdom som magnetrøntgen (MR), spinalvæskeundersøkelse, genetiske undersøkelser og hjerneundersøkelse.

I DemVest-studien følges nå årlig en gruppe på 220 personer som hadde mild demens ved starten av studien. Vi har i løpet av det siste året undersøkt normale friske eldre kontrollpersoner for å kunne sammenligne med personer med demens i DemVest-studien.

Vi er spesielt interessert i en nyere form for demens, Demens med Lewylegemer (DLB), som har vært kjent de siste 13 årene. Personer med DLB har demens med synsforstyrrelser der de kan se personer, dyr eller lys som ikke er til stede og mange får symptomer på Parkinsons sykdom med skjelving, stivhet og gangvansker. Disse personene kan varierer i våkenhet og forvirringsgrad i løpet av dagen og mange har ulike søvnforstyrrelser.

I første del av DemVest-studien fant vi at 20 % av personene med demens som henvises til spesialisthelsetjenesten på Vestlandet har DLB. 65 % hadde Alzheimers demens og 7 % Parkinsons demens, 7 % hadde vaskulær demens og 4 % hadde frontotemporallappsdemens.

Vi har i løpet av det siste året studert hyppighet av ulike søvnforstyrrelser ved de ulike formene for demens ved å bruke et skjema utviklet ved Mayoklinikken i USA. Vi finner at i gruppen personer med Lewylegemedemens,(LBD) som her innbefatter både DLB og Parkinsons demens, har hele 89 % en søvnforstyrrelse sammenlignet med 64 % av personer med Alzheimers demens og 56 % av normale friske eldre kontrollpersoner. De vanligste søvnvanskene ved LBD var søvnløshet (insomni) som vi fant hos 47 %. Smertefulle kramper i beina under søvn hadde 42 % og 40 % hadde overdreven søvnighet på dagtid.

Vi har gjennomført en klyngeanalyse som inkluderer personer med alle typer demens basert på de typiske symptomene ved DLB, og vi finner da at disse fordeler seg i 4 undergrupper; En gruppe består utelukkende av personer med DLB og Parkinsons demens, en gruppe neste utelukkende av personer med Alzheimers sykdom og to grupper består av en blanding av personer med ulike typer demens. Denne analysen underbygger gyldigheten av å bruke DLB som en egen demensdiagnose, og vi peker videre på 2 nye diagnostiske undergrupper av mild demens. Disse personene kan ha både Lewylegeme-forandringer og Alzheimer - forandringer i hjernen samtidig.

Forløpet ved DLB i forhold til Alzheimers sykdom er uavklart fordi tidligere studier spriker med hensyn til hvilken av de to som utvikler seg raskest. Analyser fra DemVest-studien viser at allerede etter 1 års oppfølging er 25 % av personene med DLB innlagt i sykehjem sammenlignet med kun 10 % av Alzheimerpasientene.

I løpet av det siste året har vi også ønsket velkommen 2 nye stipendiater i DemVest-studien. De skal studere svikt i det autonome nervesystemet og forandringer på magnetrøntgenbilder(MR).

Utenlandsopphold for stipendiaten Arvid Rongve gjennomføres ved Clinical Aging Research Unit ved Universitetet i Newcastle under ledelse av professor David Burn i 4 måneder fra oktober 2009.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Mattsson Niklas, Zetterberg Henrik, Hansson Oskar, Andreasen Niels, Parnetti Lucilla, Jonsson Michael, Herukka Sanna-Kaisa, van der Flier Wiesje M, Blankenstein Marinus A, Ewers Michael, Rich Kenneth, Kaiser Elmar, Verbeek Marcel, Tsolaki Magda, Mulugeta Ezra, Rosén Erik, Aarsland Dag, Visser Pieter Jelle, Schröder Johannes, Marcusson Jan, de Leon Mony, Hampel Harald, Scheltens Philip, Pirttilä Tuula, Wallin Anders, Jönhagen Maria Eriksdotter, Minthon Lennart, Winblad Bengt, Blennow Kaj
CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment.
JAMA 2009 Jul;302(4):385-93.
PMID: 19622817

Sonnesyn Hogne, Nilsen Dennis W, Rongve Arvid, Nore Sabine, Ballard Clive, Tysnes Ole B, Aarsland Dag
High prevalence of orthostatic hypotension in mild dementia.
Dement Geriatr Cogn Disord 2009;28(4):307-13. Epub 2009 okt 14
PMID: 19828952

7 forskningspublikasjoner i 2009

Rongve A, Skogseth R and Aarsland D
Risk of nursing home placement in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Dementia
Oral presentation at ICAD Wien July 12th 2009 Presentation Number: O1-02-01.

Breitve M, Hynninen M, Rongve A, Aarsland D and Nordhus IH
Clinical consequences of anxiety in mild Alzheimer's disease and Dementia with Lewy bodies.
The 19th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, July 5-9, 2009, Paris

Hynninen M, Breitve M, Rongve A, Aarsland D and Nordhus IH
The frequency of anxiety in patients with a first time diagnose of mild dementia.
The 19th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, July 5-9, 2009, Paris

Ragnhild Skogseth, Arvid Rongve, Kolbjørn Bronnick, Dag Aarsland
Progression of cognitive impairment in mild Alzheimer‘s disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson’s disease with dementia
The Clinicopathological Conference on Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease Dementia (DLB-PDD) Kassel, Germany, 8 - 10 March 2009

Rongve A, Skogseth R, Kurz M, Vefring H, Larsen JP, Tysnes OB and Aarsland D
Frequency of APOE-alleles in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer’s disease
The Clinicopathological Conference on Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease Dementia (DLB-PDD) Kassel, Germany, 8 - 10 March 2009

Rongve A, Brønnic K, Ballard C and Aarsland D
Core and suggestive symptoms of Lewy Body Dementias clustering in mild dementia.
Submitted for publication December 2009

Rongve A, Boeve BF, Aarsland D
Frequency and Correlates of Caregiver-Reported Sleep Disturbances in a Sample of Persons with Early Dementia.
Accepted for publication in Journal of the American Geriatrics Society October 2009

Forskerutdanning - dr.grad 911447

Apoptose og post-iskemisk myokardfunksjon

Prosjektansvarlig: **Pirjo-Riitta Salminen** (piri@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Programmert celledød og hjertefunksjon

Gjenoppretting av blodsirkulasjonen til hjertemuskelen medfører en irreversibel celleskade og stimulerer programmert celledød. I dette dyreeksperimentelle prosjektet vil vi undersøke om behandling med insulin og insulinlignende vekstfaktorer reduserer hjerteskaden og derved bedrer hjertets pumpefunksjon.

Åpning av tette blodårer og gjenoppretting av blodsirkulasjonen til hjertemuskelen inngår i behandlingsrutinene ved akutt hjerteinfarkt. Ved ustabil angina pectoris kan sirkulasjonen til deler av hjertet, særlig i indre vegglag, være redusert og bedres ved utblokking og innsetting av stent eller ved bypassoperasjon. Ved alle hjerteoperasjoner der en gjør bruk av hjerte-lunge-maskin, vil hjertet under deler av operasjonen stanses og være uten sirkulasjon i kortere eller lengre tid før sirkulasjonen og funksjonen gjenopprettes. I denne tiden må hjertemuskelen beskyttes mot skade. I alle disse tre situasjonene vil det være et mål å forhindre eller redusere graden av irreversibel skade og infarktutvikling samt unngå eller redusere graden av varig eller forbigående funksjonsnedsettelse i hjertet. Dette danner bakgrunnen for prosjektet.

I dyreeksperimentelle studier er det vist at gjenoppretting av sirkulasjon og oksygentilførsel i seg selv kan medføre vevsskade (eng.: reperfusion injury). I isolerte rottehjerter har en funnet at lavdose insulin og insulinlignende vekstfaktorer IGF-I og IGF-II gitt ved gjenoppretting av blodstrømmen etter forbigående mangel på sirkulasjon og oksygen, reduserer infarktutvikling og graden av programmert celledød (apoptose). Dette er assosiert med påvirkning av enzymer som er viktig for regulering av celledød.

I tre forskjellige dyreeksperimentelle modeller ønsker vi å undersøke om behandling med IGF-II/insulin bedrer hjertefunksjonen globalt og lokalt og reduserer utvikling av celledød og infarkt. I løpet av 2009 har vi gjennomført den første forsøksserien, der vi har simulert en åpen hjerteoperasjon med hjerte-lunge-maskin og en time hjertestans. Resultatene er interessante og viser tegn til at i gruppen behandlet med IGF-II er hjertets funksjon bedret og det forekommer mindre apoptotisk celledød i venstre ventrikkels indre vegglag. Samtidig er hjertemarkøren troponin-T lavere i denne gruppen, som tyder på mindre skade på hjertet. Foreløpige resultater ble presentert i et innlegg på Kirurgisk høstmøte og et abstrakt er sendt til det årlige skandinaviske møtet innen thoraxkirurgisk forskning i februar 2010 på Geilo. En artikkel er under utarbeidelse. Vi planlegger å gjennomføre en tilsvarende serie med lavdose insulin. I forsøksprotokollen som omhandler akutt hjerteinfarkt har vi allerede gjennomført en del forsøk og har tenkt å fokusere på denne studien i løpet av våren 2010.

Disse dyremodellene vil derved kunne belyse betydningen av tilleggsbehandling med IGF-II/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.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Fannelop Tord, Dahle Geir Olav, Salminen Pirjo-Riitta, Moen Christian Arvei, Matre Knut, Mongstad Arve, Eliassen Finn, Segadal Leidulf, Grong Ketil
Multidose cold oxygenated blood is superior to a single dose of Bretschneider HTK-cardioplegia in the pig.
Ann Thorac Surg 2009 Apr;87(4):1205-13.
PMID: 19324152

Forskerutdanning - dr.grad 911258

V1a-receptor and genetic hypertension

Prosjektansvarlig: **Elisabeth Vaagen Samsøe** (elisabeth.samsoe@student.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Vi undersøker virkningsmekanismene hormonet vasopressin har gjennom dens reseptorer på blodkar i ulikt vev hos rotte, og hvordan dette vil påvirke utviklingen av høyt blodtrykk. Prosjektet omfatter også en videreutvikling av en metode for isolering av blodkar i ulike vev.

Høyt blodtrykk representerer et alvorlig helseproblem både i Norge og resten av verden. Som et resultat av at befolkningen stadig blir eldre og fetere, øker også hyppigheten av tilfellene av høyt blodtrykk. Resultatet av denne negative utviklingen vil være flere tilfeller av hjerte og kar sykdommer, nyresvikt, og større risiko for en tidelig død.

- Vann og saltbalansen i kroppen og den evnen blodkarene har til å trekke seg sammen er viktige faktorer for blodtrykket, og reguleres blant annet av hormonet vasopressin. Hormonet Vasopressin blir fanget opp av et mottaker/reseptor protein ”V1a-R” som dermed får blodkarene til å trekke seg sammen. Mengden av V1a-R vil dermed kunne være med på å regulere blodtrykksutviklingen.

- Forskningsprosjektet er gjort på rotter som pga arv utvikler høyt blodtrykk. Tidligere arbeid har vist et høyere nivå av reseptoren for vasopressin i små motstandskar i nyren hos disse rottene sammenlignet med kontroll rotter. Denne forskjellen er derimot kun synelig i ung alder hos dyrene, noe som kan tyde på et forhøyet nivå av reseptor proteinet, bidrar til utviklingen av det kronisk høye blodtrykket. I det pågående forskningsprosjektet undersøker vi om dette også er gjeldene for andre motstandskar i kroppen, eller er spesifikt for nyren. Selve forsøket omfatter isolering av blodkar i nyre, hjerte, tarm, hjerne, hale og føtter. Prøvene blir videre analysert for å finne total mengde av vasopressin reseptor i de ulike prøvene.

- Metoden for å isolere kar går ut på å injisere jernpartikler inn i blodsystemet. Jernpartiklene vil samle seg i de minste motstandskarene ettersom blodkarstørrelsen hindrer dem i å passere inn i venesystemet. Karene blir så videre renset gjennom flere trinn hvor man tilslutt kan trekke ut motstandskarene ved hjelp av en magnet. Denne metoden er tidligere bare benyttet til å isolere blodkar i nyrebarken hos rotter.

Frem til desember 2009 har stipendiaten vært i fødselspermisjon. Vi er nå i skrivefasen av prosjektet. Det ble funnet ulike nivå av reseptor proteinet i enkelte organ. Dette vil kunne bidra til klargjøring av V1a reseptorens rolle i utviklingen av hypertensjon, hos rotter som er genetisk disponert for høyt blodtrykk.

Med dette forskningsprosjektet håper vi å klargjøre noen av årsakene til at så mange av oss er disponert for å utvikle høyt blodtrykk på bakgrunn av arv.

Forskerutdanning - dr.grad 911265

Functional genomics and molecular typing of Mycobacterium tuberculosis

Prosjektansvarlig: **Ruth Stavrum** (rst063@student.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

TB er en infeksiøs sykdom som årlig smitter 10 millioner mennesker. Utfallet av infeksjonen påvirkes av samspillet mellom bakterien og vertens immunforsvar. Gjennom dette prosjektet har vi kartlagt diversiteten og frekvensen av M. tuberculosis (Mtb) stammer fra land med høy forekomst av TB og avdekket variasjoner mellom Mtb-familier på genomnivå.

TB kan behandles med antibiotika, men det har i den senere tid blitt registrert en alarmerende økning i forekomsten av resistente bakterier. En Mtb familie, Beijing, som har vist seg å være mer virulent enn andre familier, sprer seg raskere og har høyere frekvens av antibiotikaresistens. Gjennom våre studier har vi vist at Beijing-familien er svært utbredt i Yangon, Myanmar (31.9 %) og i Sør-Afrika (10.3 %), mens den i New Delhi, India kun utgjorde 4.6 % av alle stammene. Blant stammene fra Yangon fant vi at Beijing-familien har en høyere frekvens av multiresistente stammer enn ikke-Beijing familier, mens en stor andel av Mtb stammene i New Delhi har mutasjoner i gener som koder for resistens mot anti-TB antibiotika. En sammenligning av Beijing og ikke-Beijing stammer viste at to høyfrekvente stammer, ST1 (Beijing) og ST42 (Latin American Mediterranean) hadde flere av de samme delesjonene og ekstra regionene på genomet i forhold til laboratoriestammen. Videre ble det påvist flere gener i de kliniske stammene som laboratoriestammen har fått deletert.
Tidligere var man av den oppfatning at man bare kunne bli smittet av én Mtb stamme. Men i den senere tid har man påvist mer enn én Mtb stamme hos både HIV+ og HIV- pasienter i høyendemiske land. I våre studier, fra Sør-Afrika, fant vi at over halvparten av pasientene som var smittet med den mest vanlige stammen i Sør-Afrika, ST53, var smittet med to ulike Mtb stammer.

Gjennom våre studier har vi vist at frekvens og diversitet av de forskjellige Mtb familiene/stammene til en viss grad er geografisk betinget noe som kan ha betydning for lokale tiltak for å bekjempe denne sykdommen. Samtidig kompliseres behandlingen av TB pga høy frekvens av dobbelinfeksjon samt mutasjoner i gener som koder for resistens.

Jeg ønsker å takke Helse Vest for finansieringen av dette doktorgradsprosjektet som ble fullført innenfor normert tid. En videreføring av deler av dette arbeidet er gjort mulig gjennom tildelingen av et personlig postdocstipend fra Norges Forskningsråd (2010-2012).

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Phyu Sabai, Stavrum Ruth, Lwin Thandar, Svendsen Øyvind S, Ti Ti, Grewal Harleen M S
Predominance of Mycobacterium tuberculosis EAI and Beijing lineages in Yangon, Myanmar.
J Clin Microbiol 2009 Feb;47(2):335-44. Epub 2008 nov 26, PMID: 19036933

Stavrum Ruth, Myneedu Vithal Prasad, Arora Virendra K, Ahmed Niyaz, Grewal Harleen M S
In-depth molecular characterization of Mycobacterium tuberculosis from New Delhi--predominance of drug resistant isolates of the 'modern' (TbD1) type.
PLoS One 2009;4(2):e4540. Epub 2009 feb 23, PMID: 19234602

Stavrum Ruth, Mphahlele Matsie, Ovreås Kristi, Muthivhi Tshilidzi, Fourie P Bernard, Weyer Karin, Grewal Harleen M S
High diversity of Mycobacterium tuberculosis genotypes in South Africa and preponderance of mixed infections among ST53 isolates.
J Clin Microbiol 2009 Jun;47(6):1848-56. Epub 2009 apr 22, PMID: 19386854

Valvatne Håvard, Syre Heidi, Kross Martijn, Stavrum Ruth, Ti Ti, Phyu Sabai, Grewal Harleen M S
Isoniazid and rifampicin resistance-associated mutations in Mycobacterium tuberculosis isolates from Yangon, Myanmar: implications for rapid molecular testing.
J Antimicrob Chemother 2009 Oct;64(4):694-701. Epub 2009 aug 26, PMID: 19710078

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Ruth Stavrum
Genotypic characterisation of Mycobacterium tuberculosis isolates from high TB-burden countries
Disputert: April 2009
Hovedveileder: Harleen Grewal

Forskerutdanning - dr.grad 911268

Prevention of over- and undertreatment of endometrial hyperplasia

Prosjektansvarlig: **Anita Steinbakk** (sant@sir.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Ugunstig profil av biomarkører indikerer aggressiv utvikling

I tidlig stadium livmorkreft, såkalt FIGO 1, vil en ugunstig profil av p21, survivin og p53 indikerr dårlig prognose og utvidet behandling og oppfølging av denne pasientgruppen er indisert.

Kreft i livmorslimhinnen er den vanligste gynekologiske kreftform i den vestlige verden og den fjerde vanligste type kreft blant kvinner i Norge, med ca 600 nye tilfeller pr år, forekomsten er økende. De fleste tilfeller, ca 80 %, oppdages på et relativt tidlig stadium, der sykdommen fremdeles er begrenset til livmorveggen, uten spredning til naboorganer, såkalt FIGO 1. Likevel ser vi at ca 10-15 % av disse tross behandling etter vanlig regime, dvs. fjerne livmor, eggstokker og lymfeknuter, progredierer og fører til død. Det foreligger i dag få og lite pålitelige markører for å oppdage de potensielt aggressive krefttilfellene på et tidlig stadium.

Vi har analysert vevsprøver fra tilsamen 258 kvinner med kreft i livmorslimhinnen. Vi vet i dag at en rekke proteiner er med på å regulere vekst og deling av cellene og dersom det oppstår genetiske feil i dette komplekse maskineriet kan en celle utvikle seg i ondartet retning og videre kan ytterligere feil gi kreftceller med spesielt godt vekstpotensial og evne til invasjon og spredning. Vi har ved hjelp av immunhistokjemi analysert en rekke proteiner som er kjent å regulere vekst og kontroll av cellene, blant annet p21, Survivin og p53. Vi fant at lav p21, protein som kontrollerer delingshastighet av cellen i kombinasjon av høy survivin, protein som hindrer cellen i å gjennomgå programmert død og høy p53, protein som hemmer delingshastigheten til cellen ga pasienten en svært ugunstig profil og kvinner med denne ugunstige kombinasjonen i sine kreftceller hadde en åtte ganger høyere risiko å dø a sin sykdom enn kvinner med kreftceller uten denne profilen.

Immunhistokjemi er en kostnadseffektiv metode som i dag i stor grad benyttes i kreftdiagnostikk. Dersom planlagte kontrollstudier bekrefter våre svært lovende funn er det et lite skritt å innføre disse testene i klinikken på preoperativt vevsmateriale og slik kunne tilby kvinner med en ugunstig profil av disse proteinene, en utvidet behandling og eventuelt tilleggsbehandling i form av stråling eller cellegift. Samtidig vil vi unngå over behandling av de langt fleste av kvinnene som i dag får denne kreftformen. Mange yngre kvinner med en lavrisiko profil ville kunne beholde sine eggstokker og slik sin hormonproduksjon og kun kvinnene med høyrisikoprofil vil måtte fjerne lymfeknutene i bekkenet som er en behandling der i mange tilfeller fører til plagsomt lymfødem, væskeansamling i beina. Det er under planlegging oppfølgingsstudier og ytterligere proteiner vil bli analysert for før denne metoden eventuelt kan tas i bruk i den vanlige rutinen.

Forskerutdanning - dr.grad 911440

Å leve med arvelig kreft i familien

Prosjektansvarlig: **Nina Strømsvik** (nina@tbt.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Studiens hensikt er å belyse hvordan det oppleves å leve med arvelig kreft i familien både hos høyrisiko- og lavrisikogrupper.

Hovedmålet med prosjektet er å få økt kunnskap om hvordan det oppleves å leve med arvelig kreft i familien. Studien belyser hvordan det oppleves å leve med arvelig kreft i familien både hos personer som har høy og lav risiko for kreftutvikling. Resultatene fra studien vil kunne implementeres direkte ved de regionale kompetansesentra for arvelig kreft, og vil kunne benyttes i sammenheng med genetisk veiledning og utredning. Kunnskapen vil også kunne være overførbar til andre pasientgrupper som lever med økt risiko for kreftutvikling.

Prosjektet er en kvalitativ studie som består av to delstudier og tar for seg ulike problemstillinger. Delstudie 1 retter seg mot en høyrisikogruppe Multiple Endocrine Neoplasia type 1(MEN1) der nesten alle som har genfeilen vil utvikle tumorer som ubehandlet oftest utvikles til kreft. De følger derfor et omfattende livslangt kontrollopplegg kanskje allerede fra 15 års alder. Studien omfatter kvalitative forskningsintervjuer med 29 svenske kvinner og menn, og dataene er gjort tilgjengelige via forskningsnettverket fra Universitetet i Uppsala. Dette studiet er avsluttet, og en artikkel er publisert.

Delstudie 2A er en oversiktsartikkel som belyser hvilken kunnskap som finnes om menn i familier med arvelig bryst og eggstokkreft. Dette delstudiet er fullført, og en artikkel er publisert i 2009.

Delstudie 2B tar for seg norske menn som har fått påvist en genfeil i brystkreftgenene BRCA1 eller BRCA2, som gir lav kreftrisiko for menn, og høy risiko for bryst og eggstokkreft hos kvinner. Det er foretatt dybdeintervjuer med 15 menn og syv av deres partnere. Analyse av dataene ble fullført våren 2009. Datamaterialet i dette delstudiet er omfattende, og det er derfor naturlig å skrive to artikler fra dette materialet for å kunne gi en helhetlig framstilling av prosjektet. En artikkel i dette delstudiet ble sendt til "Journal og Genetic Counseling i oktober 2009. Arbeidet med den fjerde artikkelen er kommet godt i gang i 2009, og planlegges sendt til et internasjonalt tidsskrift innen utgangen av februar 2010.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Strømsvik Nina, Råheim Målfrid, Oyen Nina, Gjengedal Eva
Men in the women's world of hereditary breast and ovarian cancer--a systematic review.
Fam Cancer 2009;8(3):221-9. Epub 2009 jan 23
PMID: 19165626

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@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Comparison between ovalbumin and OVA 323-339 responses in allergic mouse model

OVA 323-339 induced a Th2-like response in the mouse model as did OVA, OVA 323-339 has clearly limited immunogenic potency to activate OVA-sensitized and challenged mice splenocytes, unlike OVA.

Ovalbumin (OVA) is widely used in allergy research. OVA peptide 323-339 has been reported to be responsible for 25-35% of isolated BALB/c mouse T cell response to intact OVA. Objectives: An investigation of whether OVA and OVA 323-339 molecules can induce equivalent in vivo and in vitro immune responses was conducted. Methods: Eight-week BALB/c mice were randomly divided into 3 groups: OVA, OVA 323-339 and saline. On days 0, 7, 14, mice were intraperitoneally injected with 25 μg OVA or OVA 323-339 absorbed on 300 μg Alum, or saline; on days 21-23 all groups were challenged intranasally with either 20 μl of 1 % OVA, 1% OVA 323-339 or saline. On day 28, after sacrifice, splenocytes were isolated and cultured under stimulus of each allergen or medium.

Results: Evaluated by hematoxylin/eosin and major basic protein immunohistochemical stainings, OVA and OVA 323-339 induced similar lung inflammation. Interestingly, significant serum total IgE and OVA-specific IgE were observed in OVA mice when compared to saline control. OVA 323-339 mice showed higher serum OVA-specific IgE, OVA 323-339-specific IgE, IL-4 and lower IFN-γ similar to OVA mice. The proliferative response to OVA was found in cultured splenocytes of both OVA and OVA 323-339 mice, while the similar proliferative response to OVA 323-339 was only observed in the splenocytes of OVA 323-339-sensitized and challenged mice. Conclusion: Although OVA 323-339 induced a Th2-like response in the mouse model as did OVA, OVA 323-339 has clearly limited immunogenic potency to activate OVA-sensitized and challenged mice splenocytes, unlike OVA.

Forskerutdanning - dr.grad 911181

Mekanismer for ødemdannelse ved akutt inflammasjon - rollen til den ekstracellulære matrix

Prosjektansvarlig: **Øyvind Sverre Svendsen** (oysv@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Ødemdannelse ved akutt betennelse: bindevevets rolle

Hevelse (ødem) er et av de klassiske kjennetegn på betennelse. I vår forskningsgruppe er det beskrevet en tidligere ukjent ødemmekanisme, hvor bindevevet spiller en avgjørende rolle. Dette gir nye potensielle angrepspunkter for behandling av ødem.

Ved akutte sykdomstilstander og kirurgi ser vi ofte opphopning av vevsvæske i hud og organer. Dette gir utfordringer, både for å opprettholde væskebalansen og for å beholde normal organfunksjon.

Forklaringsmodellene for ødemutvikling tar ofte utgangspunkt i blodkarenes egenskaper. Vi sier gjerne at disse ”lekker” når pasientene utvikler ødem i forbindelse med skader og sykdommer. Imidlertid ble det ganske tidlig påpekt at dette ikke kunne gi den fullstendige forklaringen. Ved brannskader var ødemutviklingen så stor og rask, at det måtte finnes andre mekanismer. I vår forskningsgruppe klarte man på 80-tallet å påvise at bindevevet genererte et ”sug” ved brannskader, som sterkt bidrar til å trekke væske ut fra blodbanen. Senere har man påvist at denne ødemmekanismen også gjør seg gjeldene ved andre typer skader og sykdomstilstander. Det er også påvist molekylære mekanismer som kan forklare bindevevets rolle. Avgjørende for moduleringen av bindevevets over- eller undertrykk, er en type proteiner som finnes i cellemembranene, og som kalles integriner. Disse utgjør ”fortøynings-punkter” mellom bindevevsceller og vevet mellom cellene. Man tenker seg at vevet sveller opp og fylles med ødem, når disse fortøyningene blir slakke eller ryker.

Vi har mulighet til å studere integrinenes rolle i ødemutviklingen ved å bruke celler og dyremodeller. Samarbeidspartnere ved institutt for biomedisin har kartlagt det sist oppdagede av proteinene i integrin-familien (alfa11beta1 integrinet). De har også utviklet genetisk modifiserte mus som mangler dette integrinet. Fram til nylig har det eksistert lite kunnskap om dette proteinets funksjon. Vi har gjort forsøk som viser at bindevevet i disse musene reagerer forskjellig i forhold til bindevevet i vanlige mus, under inflammasjon. Cellestudier og dyrestudier utført ved vårt laboratorium tyder på at dette proteinet bidrar til å opprettholde normal væskebalanse over kapillærene. Disse resultatene beskrives i en av våre publikasjoner (se publikasjoner).

Tidligere publikasjoner har vist at insulin kan påvirke bindevevstrykket under inflammasjon. Sammen med samarbeidspartnere i Sverige, har vi gjort celleforsøk og dyreforsøk som viser at alfavbeta3 integrinet er sentralt i denne sammenheng. Vi har også funnet at dette integrinet spiller en rolle for proteintransporten over blodkar i hjertet. Disse resultatene er publisert i løpet av 2009 (se publikasjoner).

Lymfesystemet er avgjørende for å opprettholde den normale væskebalansen i bindevevet. På Yale universitet i USA jobber man med en dyremodell, som pga mangel på signalproteinene lymfotoxin alfa og beta, ikke utvikler lymfeknuter som normalt. Vi har vist at dette også gir seg utslag i endret væskebalanse. I samarbeid med forskere i USA, under ledelse av Prof. N Ruddle (Yale University), er våre funn beskrevet i et manuskript som i nåværende øyeblikk er under revisjon. I samarbeid med doktorgradsstudent Carl Erik Markhus, har vi også studert væskebalanse og væskedynamikk i en musemodell som har medfødt lymfødem grunnet en genetisk modifikasjon. Resultatene fra disse studiene er nå klare, og et manuskript klar for innsendelse til et tidsskrift foreligger. I november ble avhandlingen "Microvascular fluid and protein exchange in inflammation and lymphedema" innlevert til vurdering for PhD.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Svendsen Ø S, Barczyk M M, Popova S N, Lidén A, Gullberg D, Wiig H
The alpha11beta1 integrin has a mechanistic role in control of interstitial fluid pressure and edema formation in inflammation.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009 Nov;29(11):1864-70. Epub 2009 sep 3
PMID: 19729609

Svendsen O S, Lidén A, Rubin K, Reed R K
Lowered albumin extravasation rate in heart but not in other organs in beta3-integrin-deficient mice.
Acta Physiol (Oxf) 2009 Dec;197(4):305-11. Epub 2009 jul 23
PMID: 19645751

Forskerutdanning - dr.grad 911372

Novel methods for the diagnosis and drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis

Prosjektansvarlig: **Heidi Syre** (heidi.syre@hotmail.com), Helse Fonna HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Resistensbestemmelse av Mycobacterium tuberculosis

Tuberkulose (TB) er en av de infeksiøse sykdommene som dreper flest mennesker i verden. TB rammer årlig 9 millioner mennesker, hvorav 2 millioner dør. Tradisjonelt påvises og resistensbestemmes Mycobacterium tuberculosis, bakterien som forårsaker TB, ved hjelp av dyrkning. Dette er tidkrevende. Målet med prosjektet er å utvikle hurtige tester for bestemmelse av resistens hos M. tuberculosis.

TB er en svært smittsom sykdom som spres via luftsmitte. Til tross for omfattende tiltak for å begrense utbredelsen av TB, stiger antall syke i flere områder i verden. TB er mest utbredt i Afrika, Asia og i land fra det tidligere Sovjetunionen, men også i den vestlige verden er TB et problem. Resistente M. tuberculosis stammer forverrer situasjonen, og multiresistente og ekstremt resistente (resistens mot 1.-og 2. linje tuberkulostatika) M. tuberculosis stammer er påvist i alle deler av verden. Diagnose og resistensbestemmelse av M. tuberculosis er tidkrevende. Tradisjonelt dyrkes ekspektorat prøver, og det kan ta inntil 2 måneder før man har diagnosen og vet hvordan pasienten skal behandles.

Vi har utviklet en ny, hurtig og billig test (CONRAS test) for resistensbestemmelse av M. tuberculosis. CONRAS testen er basert på en biokjemisk test; nitrat reduktase test. M. tuberculosis har et enzym, nitrate reductase, som reduserer nitrat til nitritt. De fleste andre mykobakterier mangler dette enzymet. I testen påviser man nitritt ved å tilsette 3 reagenser og det utvikles en rosa farge som indikerer at M. tuberculosis stammen er resistent mot det antibiotikum som er tilsatt vekstmediet. Forblir vekstmediet fargeløst ved testing, er stammen følsom for antibiotikumet. Testen er enkel å utføre og resultatet er lett å lese. Gjennomsnittlig tid for prøvesvar er 5 dager. I studien har vi sammenlignet CONRAS testen med BACTEC 460TB (automatisk dyrkningsmaskin) system, som regnes som referansetesten innen resistensbestemmelse av mykobakterier. CONRAS testen viser seg å være like god og hurtig som referansetesten for fem 1.linje tuberkulostatika (rifampin, isoniazid, streptomycin, ethambutol og pyrazinamid). Vi mener CONRAS testen er et godt alternativ til den langt mer kostbare BACTEC 460TB maskinen i land med høy forekomst av TB og begrensede helsemidler. Vi håper at CONRAS testen kan bidra til å bedre kartlegge frekvens av M. tuberculosi stammer som er resistente mot 1.linje tuberkulostatika i verden, samt gi den enkelte pasient mulighet til en mer individuelt tilpasset behandling.

Pyrazinamid er et viktig 1.linje tuberkulostatika som også brukes ved residivbehandling av TB. Resistensbestemmelse av M. tuberculosis for pyrazinamid er vanskelig å utføre da det kreves lav pH i mediet for aktivering av legemiddelet. M. tuberculosis vokser dårlig i medium med lav pH. Det utføres derfor sjelden resistensbestemmelse av pyrazinamid og det er lite kunnskap om andel av M. tuberculosis stammer som har resistens for pyrazinamid. For å bedre veksten av M. tuberculosis i medium med lav pH, har vi testet ut 3 vekstfremmende midler. Videre har vi undersøkt 130 M. tuberculosis stammer fra Sør Afrika for pyrazinamid følsomhet. Sør Afrika har en svært høy forekomst av TB samt en stigende forekomst av resistente M. tuberculosis stammer. Vi testet stammene ved hjelp av BACTEC 460TB, Waynes test (en biokjemisk test for påvisning av pyrazinamid resistens) samt sekvenserte pyrazinamid genet (pncA) for påvisning av mutasjoner som gir resistens. Studien viste at 52 % av de multiresistente stammene (stammer resistente mot minst rifampin og isoniazid) og 10 % av stammene som var følsomme for andre 1.linje tuberkulostatika var resistente mot pyrazinamid. Studien foreslår en revurdering av pyrazinamids rolle i behandlingen av pasienter fra Sør Afrika som er smittet med multiresistente M. tuberculosis stammer.

I det siste har molekylære metoder for resistensbestemmelse av M. tuberculosis fått økende oppmerksomhet da de gir raske og presise svar. Ved utvikling av nye molekylære tester for resistensbestemmelse av M. tuberculosis er det viktig å kartlegge natur og frekvens av mutasjoner i gen som er relaterte til resistens i ulike deler av verden siden dette varierer. Særlig viktig er dette for de to tuberkulostatika som definerer multiresistens; isoniazid og rifampin. I den siste studien kartlegges nettopp dette blant M. tuberculosis stammmer fra TB pasienter i Yangon, Myanmar.

Studien gir nyttig informasjon for utvikling av nye molekylære tester for resistensbestemmelse av M. tuberculosis.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Valvatne Håvard, Syre Heidi, Kross Martijn, Stavrum Ruth, Ti Ti, Phyu Sabai, Grewal Harleen M S
Isoniazid and rifampicin resistance-associated mutations in Mycobacterium tuberculosis isolates from Yangon, Myanmar: implications for rapid molecular testing.
J Antimicrob Chemother 2009 Oct;64(4):694-701. Epub 2009 aug 26
PMID: 19710078

Syre H, Myneedu V P, Arora V K, Grewal H M S
Direct detection of mycobacterial species in pulmonary specimens by two rapid amplification tests, the gen-probe amplified mycobacterium tuberculosis direct test and the genotype mycobacteria direct test.
J Clin Microbiol 2009 Nov;47(11):3635-9. Epub 2009 sep 30
PMID: 19794042

2 forskningspublikasjoner i 2009

Syre H, Øvreås K, Grewal HMS.
Pyrazinamide susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis in liquid and solid media by the nitrate reduction assay.
40th Union World Conference on Lung Health, 3-7 December 2009, Cancun, Mexico.

Syre H, Øvreås K, Grewal HMS.
Drug susceptibility testing of pyrazinamide
in the nitrate reduction test.
5th Congress of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 27-30 May 2009, Dubrovnik, Croatia.

Forskerutdanning - dr.grad 911452

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.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Bukspyttkjertelsvikt ved diabetes og andre sykdommer

Bukspyttkjertelen har to hovedfunksjoner. Den ene er produksjon av blodsukkerregulerende hormoner, blant annet insulin som svikter ved diabetes. Videre skiller den også ut fordøyelsesvæsken bukspytt til tarm. Denne oppgaven kan svikte ved diabetes og andre sykdommer i bukspyttkjertelen. Vårt prosjekt går ut på å kartlegge denne svikten.

Det er kjent at mange pasienter med diabetes er plaget med magebesvær, og flere undersøkelser kan tyde på at en betydelig andel av disse har svikt i fordøyelsesfunksjonen til bukspyttkjertelen i tillegg til svikten de har i hormonregulering. Med utgangspunkt i en arvelig diabetesform, CEL-MODY, der det ser ut til å være betydelig svikt i bukspyttproduksjon i tillegg til diabetes, ønsker vi å bruke ny metodikk til å kartlegge omfanget av svikt i bukspyttproduksjonen ved forskjellige diabetesformer og andre forstyrrelser i bukspyttkjertelen.

Analyser av bukspyttproduksjon har tidligere vært svært vanskelig å få til, og ubehagelig for pasienten. Det har blant annet innebåret at pasienten har måttet ligge med sonde eller gastroskop i tolvfingertarmen over en til to timer. Med ny metodologi kan vi få kvalitativ bestemmelse av bukspyttet med en gastroskopiundersøkelse som tar 15 minutter. Bukspyttet kan så analyseres på fordøyelsesenzymer og bikarbonat. Samtidig kan ny magnettomografiteknikk brukes til å bestemme volumet av bukspyttet som produseres. Ved disse to metodene kan vi stimulere bukspyttkjertelen ved å gi det kroppsegne hormonet Sekretin til pasienten som blir undersøkt. Kombinert kan vi dermed få målt volum og sammensetning av bukspytt fra pasienter, og sammenligne med friske kontroller. Inkretiner er hormoner som skilles ut fra tarm ved inntak av næringsstoffer. Inkretinene har en stimulerende effekt på insulinproduksjon i bukspyttkjertelen. Ved CEL-MODY starter pasientene ut med svikt i produksjon av bukspytt i barndommen, før de vanligvis får diabetes i ung voksen alder.

Ved å lage en tidsprofil av inkretiner og andre metabolske hormoner i forbindelse med et måltid, kan vi få et indirekte mål på svikten i fordøyelsesfunksjonen hos disse pasientene før de får diabetes. Vi kan så sammenligne med profilen de får etter å ha fått kapsler med bukspyttkjertelenzymer sammen med måltidet. Igjen kan disse profilene sammenlignes med friske kontroller. Inkretinmålingene kan både si noe om tilførte bukspyttkjertelhormoner kan ha en beskyttende effekt mot utvikling av diabetes hos CEL-MODY pasienter, samtidig som inkretiner kan være en nyttig, non-invasiv biomarkør for svikt i bukspyttkjertelen ved å bruke metoden som skissert over. Fra prosjektoppstart november 2009 har denne metoden blitt utviklet og sendt til REK.

1 forskningspublikasjon i 2009

Tjora E, Ræder H, Aksnes L, Molven A, Njølstad P
Association of CEL-MODY with abnormalities in fatty acid metabolism
Oral presentation. SSSD 44th meeting, Solstrand, Os. Internasjonalt møte.

Forskerutdanning - dr.grad 911161

Autoantistoffer ved paraneoplastisk nevrologisk sykdom

Prosjektansvarlig: **Cecilie Totland** (ctot@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Paraneoplastisk nevrologisk sykdom opptrer som en fjerneffekt av kreft i ca 1 % av alle krefttilfeller. Pasienter med paraneoplasi uttrykker antistoffer mot antigener i kreftsvulsten. Disse antistoffene kan benyttes som markører for tidlig kreftdiagnostisering.

Anti-Yo er et av de vanligste paraneoplastiske antistoffene. Det er assosiert med eggstokk- og brystkreft, men kan også detekteres hos pasienter med andre kreftformer. Anti-Yo gjenkjenner cerebellar degeneration-related protein 2, CDR2. mRNA studier har vist at CDR2 mRNA uttrykkes i de fleste vev, men CDR2 protein har tidligere kun vært påvist i Purkinjeceller i hjernen og i ovariekreftvev. En har antatt at posttranslasjonelle mekanismer regulerer proteinuttrykk av CDR2. En mulig teori for paraneoplastiske syndromer har vært at immunsystemet danner antistoff mot CDR2 i kreftsvulsten. Disse antistoffene krysser så blood-hjerne-barrieren og angriper Purkinjecellene i hjernen. Våre studier viser at CDR2 protein uttrykkes i en rekke vev, både normalt og kreftvev i tillegg til en rekke cellelinjer. Dette tyder at det ikke er noen posttranslasjonell regulering av CDR2-uttrykk, og at immunregulering av Yo antistoffsyntese er relatert til antistoffpresentasjon og T-celleregulering.

Vi har vist at Yo-antistoff er korrelert til et annet antistoff, anti-CCDC104, som er rettet mot et ukjent protein. Dette er som CDR2 et koilet protein, men med ulike transkripter som finnes i forskjellig vev. Vi har også påvist CCDC104 antistoffer hos pasienter uten kreft og PCD slik at dette antistoffet ikke er direkte knyttet til paraneoplasi

CDR2 tilhører CDR-familien som består av CDR1, CDR2 og CDR2L. Lite er kjent om disse proteinene, men både CDR1 og CDR2 er involvert i cerebellær degenerasjon. CDR2 og CDR2L har svært høy sekvenslikhet og kan derfor ha overlappende funksjoner. Vi ønsker å se nærmere på funksjonen til disse proteinene for å bedre kunne forstå deres rolle i cerebellær degenerasjon. Vi vil kartlegge hvilke pasientgrupper som har antistoff mot de ulike CDR-proteinene. Videre vil vi studere proteinekspresjon i ulike vev samt lokalisering av de ulike proteinene i cellekultur. Med dette ønsker vi å få bedre forståelse for mekanismene bak paraneoplastisk nevrologisk sykdom.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Totland Cecilie, Bredholt Geir, Haugen Mette, Haukanes Bjørn Ivar, Vedeler Christian A
Antibody to CCDC104 is associated with a paraneoplastic antibody to CDR2 (anti-Yo).
Cancer Immunol Immunother 2009 Aug. Epub 2009 aug 14
PMID: 19680650

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.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Mål: Kartlegge og validere klinisk nytte av tumormarkører i utskrap og primærtumor som predikerer lymfeknutemetastaser og prognose ved kreft i livmorslimhinnen. Molekylære endringer i endometriesvulster kan ha relevans for, mindre risikofylt, bedre, målrettet og individuelt tilpasset behandling samt utprøving av ny molekylær behandling.

Professor Helga Salvesens forskergruppe med overbyggingsprosjektet ”Studies of pathogenesis, prognostic factors and treatment in gynecologic cancer” har tidligere studert en rekke tumormarkører i et retrospektivt populasjonsbasert pasientmateriale. Vi validerer nå kliniske nytten av slike markører i en prospektiv multisenterstudie med tanke på klinisk anvendelse.
Prosjektet inngår i et langvarig forskningssamarbeid mellom Kvinneklinikken og Avdeling for Patologi, som har resultert i en rekke publikasjoner og flere doktorgrader. Prosjektet inngår i et lokalt, regionalt, nasjonalt og internasjonalt (Harvard) forskningsnettverk der flere institusjoner og avdelinger i Helse Vest er aktive i tillegg til ulike institutter ved medisinsk fakultet, Universitetet i Bergen. Prosjektet inngår i Personverngodkjenning 15501.

Prosjektets hovedmål: Kartlegging av molekylære mekanismer involvert i endometriecarcinogenesen i forhold til klinisk fenotype, lymfeknutespredning og sykdomsforløp. Delmål: 1. Validere nytten av prognostiske tumormarkører i en prospektiv multisenterstudie i preoperativt utskrap fra endometriecancerpasienter med tanke på bedre, målrettet og individuelt tilpasset behandling. Delmål 2: Studere tumor-stroma interaksjon og angiogenetiske faktorer i primærsvulstene i relasjon til lymfeknutespredning. Delmål 3. Kartlegging av molekylære endringer i primære endometriesvulster med relevans for utprøving av ny målrettet behandling basert på svulstenes molekylære profil.

Styrkeberegning ved initiering av studien tilsa at 500 pasienter var nødvendig. Pga lavere forekomst av lymfeknutemetastaser enn antatt har revidert styrkeberegning nødvendiggjort inkludering av 1000 pasienter, det er oppnådd pr. 31.12.09

Den prospektive pasientserien omfatter nå kliniske data fra 1000 pasienter og vevsprøver fra utskrap foreligger analyseklare for vel 700.

Vi har i år analysert tumormarkørene Stathmin, AKT og Phospho-AKT i 271 primærtumores fra en retrospektiv serie som Salvesens gruppe har gjort omfattende klinisk patologisk kartlegging av tidligere, samt i utskrap fra de 76 første pasienter i den prospektive serien. Dette er sammenholdt med analyse fra ferskt frosset tumorvev av de samme 76 pasienten hvor man har estimert grad av aktivering av PIK3Kinase signalvei. Dette har vært fremlagt som presentasjon ved Bergen Cancer Research Congress mai-09 og som poster ved European Society Gynecologic Oncology kongress Beograd okt-09. Artikkelmanus er under arbeid og vil straks bli submittert.

De kliniske data fra den prospektive serien er analysert mht lymfeknutestatus og overlevelse og er blitt presentert ved Norsk Gynekologisk Forenings årsmøte september -09 og som poster ved European Society Gynecologic Oncology kongress Beograd okt-09.

De 700 utskrap laget til i TMA er immunhistokjemisk farget mht tumormarkøren p53, samt ER(Østrogenreseptor) og PR (Progesteronreseptor), resultatene analyseres nå. Februar 2010 startes farging mht Stathmin og p16 i utskrap samt Stathmin i tumor.

PhD kandidaten (Jone Trovik) har i løpet av 2009 gjennomført Statistikkurs del 1 og 2 og skal da være ferdig med den formelle del av opplæringsdelen av PhD programmet.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Salvesen H B, Carter S L, Mannelqvist M, Dutt A, Getz G, Stefansson I M, Raeder M B, Sos M L, Engelsen I B, Trovik J, Wik E, Greulich H, Bø T H, Jonassen I, Thomas R K, Zander T, Garraway L A, Oyan A M, Sellers W R, Kalland K H, Meyerson M, Akslen L A, Beroukhim R
Integrated genomic profiling of endometrial carcinoma associates aggressive tumors with indicators of PI3 kinase activation.
Proc Natl Acad Sci U S A 2009 Mar;106(12):4834-9. Epub 2009 mar 4
PMID: 19261849

Ni Bhriain Hannah, Trovik Jone, Wik Elisabeth, Stefansson Ingunn M, Akslen Lars A, Salvesen Helga B, Staff Anne Cathrine
Plasma calprotectin concentrations in women with endometrial carcinoma.
Gynecol Oncol 2009 Sep;114(3):491-5. Epub 2009 jul 3
PMID: 19577278

Wik Elisabeth, Trovik Jone, Iversen Ole E, Engelsen Ingeborg B, Stefansson Ingunn M, Vestrheim Liv C, Haugland Hans K, Akslen Lars A, Salvesen Helga B
Deoxyribonucleic acid ploidy in endometrial carcinoma: a reproducible and valid prognostic marker in a routine diagnostic setting.
Am J Obstet Gynecol 2009 Dec;201(6):603.e1-7. Epub 2009 okt 3
PMID: 19800606

3 forskningspublikasjoner i 2009

Trovik J, Wik E, Helland H, MoMaTec studiegruppe, Stefansson I, Akslen LA, Salvesen HB
Lymfadenektomi bidrar til identifikasjon av høy- og lavrisiko endometriecancer i en prospektiv multisentersetting
Norsk Gynekologisk Forenings årsmøte, september -09

Trovik J, Wik E, Helland H, Vandenput I, Stefansson I.M, Marcickiewicz J.Tingulstad S, Staff A.C, Amant F, MoMaTEC study group*, Akslen L.A, Salvesen H.B
Lymphadenectomy contributes to identification of high and low risk endometrial cancer in a prospective multicentre settin
European Society Gynecologic Oncology okt-09

Trovik J, Wik E, Stefansson I.M, Engelsen,I.B, Øyan A.M, Kalland K.H, Akslen L.A, Salvesen H.B
Stathmin is superior to
AKT and pAKT staining to detect PI3Kinase activation and aggressive endometrial cancer
Bergen Conference on Cancer Research, Solstrand, Mai2009

Forskerutdanning - dr.grad 911374

Clinical and molecular studies of mitochondrial DNA polymerase gamma (POLG) associated disease.

Prosjektansvarlig: **Charalampos Tzoulis** (tzou@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Studier av POLG assosiert sykdom

Mitokondriesykdommer er en stadig voksende gruppe arvelige tilstander som er assosiert med alvorlig sykdom og invaliditet og affiserer en betydelig andel av befolkningen. Våre forskningsprosjekter sikter mot å belyse de biologiske mekanismene som ligger bak mitokondriesykdom og, basert på dette, designe potensielle behandlingsmetoder.

Mitokondria er et nettverk av membranbundet strukturer som finnes i alle dyreceller. De er hovedkilden til biologisk energiproduksjon og er dermed vesentlig for liv og funksjon. Mitokondria inneholder sitt eget arvestoff (mtDNA), som er vesentlig for energiproduksjon i kroppen. Selv om mitokondria har sin egen DNA, er de fult avhengig av cellenes hoved-DNA kilde, cellekjernen og disse to arvestoffene må samarbeide tett for å oppnå optimal cellefunksjon i kroppen.

Vår gruppe har høy klinisk og forskningskompetanse innen mitokondriesykdom. Mitt hovedfokus er sykdom forårsaket av mutasjoner i DNA-polymerase gamma (POLG), som er en molekyl som vedlikeholder mtDNA. POLG mutasjoner forårsaker diverse sykdommer hos mennesker inklusivt mitokondriell spinocerebellær ataksi og epilepsi syndrom (MSCAE), Alper's sykdom og progressiv ekstern ophthalmoplegi (PEO). Vi har vist at to av de hyppigste POLG mutasjoner (p.A467T og p.W748S) har kombinert bærerfrekvens 1:50 i den norske befolkning og utgjør en av de hyppigste årsaker til arvelig ataksi (balanse/koordinasjonssvikt) og encephalopati (hjernelidelse med epilepsi, etc) i Norge.

Min forskning består av:
1. Kliniske studier av pasienter med POLG-relatert sykdom og andre mitokondriesykdommer. Disse inkluderer klinisk oppfølging, epidemiologi, bruk av elektrofysiologiske og radiologiske metoder for å undersøke sykdomsmekanismer.
2. Molekylære studier av biologisk material fra pasienter, som hjelper oss å belyse sykdomsmekanismer et mikroskopisk nivå. Altså hvordan fører POLG mutasjoner til menneskelig sykdom, hvorfor er noen organer som hjerne og lever, mer affisert enn andre, etc
3. Dyremodell. Vi har, i samarbeid med Norsk Transgen Senter, laget transgene mus som bærer en av de hyppigste POLG mutasjoner i befolkningen (p.A467T). Foreløpig jobber vi med avling og tilbakekryssing av musene med mål å generere dyr som vil utrykke sykdom. Disse vil da fungere som modell for å studere sykdomsmekanismen og forsøke behandling.

Våre resultater hittil har vist bl.a. at MSCAE starter vanligvis i tenårene og er preget av bevegelseskoordinasjonsforstyrrelse, behandlingsresistent epilepsi, og lammelse av øyemusklene. Pasienter kan få leversvikt, spesielt når de får et bestemt epilepsi medikament. Forløpet er alltid gradvis tiltagende og mange får i tillegg akutte forverringsepisoder som kan vare i opp til flere måneder. Mange dør i løpet av slike episoder av epilepsi og/eller leversvikt. Bruk av epilepsimedisinen natrium-valproat kan forårsake alvorlig leversvikt og må aldri brukes når POLG-relatert sykdom kan foreligge.

Våre molekylære og histologiske studier viser at POLG mutasjoner fører til skade av mtDNA, som er vesentlig for energiproduksjon i kroppen. Videre har vi ved bruk av avanserte radiologiske metoder vist at energisvikt i cellene av pasienter med POLG-relatert sykdom spiller sentral rolle i sykdomsutvikling og progresjon over tid.

Samtidig med hovedfokuset i MSCAE har vi fullført studier av andre mitokondriesykdommer inklusivt mitokondriell encephalomyopati laktacidose og slaglignende episoder (MELAS), hvor vi bl.a. studerte karakteristika av billeddiagnostikk.

Vi driver innovativ og produktiv forskning innefor en ny og stadig voksende bransje av medisin: mitokondriemedisin. Vi er opptatt av både pasient behandling og forskning som kan gi oss en bedre forståelse av mitokondriesykdom og føre til utvikling av behandlingsmetoder.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Tzoulis Charalampos, Bindoff Laurence A
Serial diffusion imaging in a case of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes.
Stroke 2009 Feb;40(2):e15-7. Epub 2008 des 18
PMID: 19095975

Gramstad Arne, Bindoff Laurence A, Lillebø Atle, Tzoulis Charalampos, Engelsen Bernt A
Neuropsychological performance in patients with POLG1 mutations and the syndrome of mitochondrial spinocerebellar ataxia and epilepsy.
Epilepsy Behav 2009 Sep;16(1):172-4. Epub 2009 jan 28
PMID: 19435586

Tzoulis C, Papingji M, Fiskestrand T, Røste L S, Bindoff L A
Mitochondrial DNA depletion in progressive external ophthalmoplegia caused by POLG1 mutations.
Acta Neurol Scand Suppl 2009.
PMID: 19566497

Forskerutdanning - dr.grad 911446

Matallergi og –intoleranse: Betydningen av det enteriske alarmsystem

Prosjektansvarlig: **Jørgen Valeur** (jorgen.valeur@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Selvrapportert matoverfølsomhet: Et fermenteringsproblem?

Selvrapportert matoverfølsomhet er et stort og økende helseproblem. Siden 2001 har en tverrfaglig gruppe ved Haukeland Universitetssjukehus utredet pasientene på en systematisk måte. I dette prosjektet undersøkes mekanismer for symptomer etter inntak av tungt fordøyelige karbohydrater hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet.

Rundt 20 % av karbohydratene vi spiser passerer normalt tynntarmen uten å bli absorbert. Denne «fysiologiske» malabsorpsjonen tåles vanligvis godt av friske, men kan skape problemer hos pasienter med funksjonelle tarmlidelser. Alle mennesker vil ved overdrevet inntak av tungt fordøyelige karbohydrater oppleve ubehag fra magen, i form av oppblåsthet, rumling, flatulens, smerter og diaré, men av ukjent årsak er toleransegrensen lavere hos pasienter med funksjonelle tarmlidelser.

Hypotesen i dette prosjektet er at pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet og irritabel tarm-lignende plager har problemer knyttet til fermenteringen - den mikrobielle gjæringen - av tungt fordøyelige karbohydrater. Hovedfunnene kan oppsummeres i 4 arbeider, som viser at:

I: Inntak av en lav dose av det ufordøyelige disakkaridet laktulose reproduserer hverdagsplagene til pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet, mens friske forsøkspersoner ikke utvikler symptomer (Scand J Gastroenterol 2009).

II: Symptomene som oppstår hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet ved malabsorpsjon av fruktose og sorbitol ikke har sammenheng med avvik i utskillelsen av de ileale bremsehormonene GLP-1 og PYY (Scand J Gastroenterol 2008).

III: Tynntarm fra mat-allergiske mus reagerer dårlig på stimulering med carbacholin i organbad, forenlig med at allergisk tarm mister tonus og får dårlig peristaltikk. Det kan gjøre at væske og gass blir stående i tynntarmen og forårsake smerter, romling og følelse av oppblåsthet. Når større mengder uabsorbert innhold plutselig tømmer seg til tykktarmen, kan fermenteringskapasiteten overbelastes og typiske irritabel tarmlignende symptomer kan oppstå (BMC Gastroenterol 2009).

IV: Pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet har avvik i såkalte MACs (Microflora Associated Characteristics) tydende på forstyrrelser i tykktarmens bakterieflora (arbeidet er innsendt til vurdering med tanke på publikasjon).

Artiklene I-IV er sammen med en sammenfatning planlagt ferdigstilt som en doktorgradsavhandling som skal leveres innen prosjektets sluttfrist.

7 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Valeur Jørgen, Morken Mette Helvik, Norin Elisabeth, Midtvedt Tore, Berstad Arnold
Carbohydrate intolerance in patients with self-reported food hypersensitivity: comparison of lactulose and glucose.
Scand J Gastroenterol 2009;44(12):1416-23.
PMID: 19883270

Valeur Jørgen, Lappalainen Jani, Rita Hannu, Lin Aung Htun, Kovanen Petri T, Berstad Arnold, Eklund Kari K, Vaali Kirsi
Food allergy alters jejunal circular muscle contractility and induces local inflammatory cytokine expression in a mouse model.
BMC Gastroenterol 2009;9():33. Epub 2009 mai 18
PMID: 19450258

Morken Mette H, Lind Ragna A, Valeur Jørgen, Wilhelmsen Ingvard, Berstad Arnold
Subjective health complaints and quality of life in patients with irritable bowel syndrome following Giardia lamblia infection: a case control study.
Scand J Gastroenterol 2009;44(3):308-13.
PMID: 19031266

Morken Mette Helvik, Valeur Jørgen, Norin Elisabeth, Midtvedt Tore, Nysaeter Gunnar, Berstad Arnold

Antibiotic or bacterial therapy in post-giardiasis irritable bowel syndrome.
Scand J Gastroenterol 2009;44(11):1296-303.
PMID: 19821794

Lind R, Lillestøl K, Valeur Jørgen, Eriksen H R, Tangen T, Berstad A, Arslan Lied G
Job stress and coping strategies in patients with subjective food hypersensitivity.
Scand J Psychol 2009 Dec. Epub 2009 des 2
PMID: 19961557

Valeur Jørgen
[Napoleon's stomach]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Jan;129(2):122-3.
PMID: 19151808

Valeur Jørgen, Berstad Arnold
["Five a day"--tough for the stomach?]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Nov;129(22):2388-9.
PMID: 19935947

10 forskningspublikasjoner i 2009

Puaschitz N
Effekt av havregrynsgrøt på tykktarmens bakterieflora - en eksplorativ studie av beta-galaktosidase og urease hos friske
Universitetet i Bergen (mastergradsoppgave i human ernæring)

Vik NS
Symptomer etter inntak av karbohydrater. Sammenligning av laktulose og glukose hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet
Universitetet i Bergen (mastergradsoppgave i human ernæring)

Valeur J, Morken MH, Nordin E, Midtvedt T, Berstad A
Irritable bowel syndrome - an enterometabolic disorder?
Scandinavian Journal of Gastroenterology 2009; 44 (Suppl. 246): 28.

Valeur J, Lillestøl K, Morken MH, Norin E, Midtvedt T, Berstad A
Symptoms and rectal fermentation products in response to lactulose challenge in patients with irritable bowel syndrome
Neurogastroenterology and Motility 2009; 21 (Suppl. 1): 83.

Valeur J, Berstad A
Inspeksjon av feces. En praktisk tilnærming
Oslo: Den norske legeforening 2009 (ISBN 978-82-8070-073-5)

Valeur J
Matoverfølsomhet - hvorfor er det så vanskelig?
Internsidene til Institutt for indremedisin, UiB

Lillestøl K, Helgeland LI, Florvaag E, Lied GA, Lind R, Valeur J, Berstad A
Indications of "atopic bowel" in patients with irritable bowel syndrome
Neurogastroenterology and Motility 2009; 21 (Suppl. 1): 7

Lillestøl K, Helgeland LI, Florvaag E, Lied GA, Lind R, Valeur J, Berstad A
Indications of "atopic bowel" in patients with irritable bowel syndrome
Gut 2009; 58 (Suppl. II): A20.

Lied GA, Lillestøl K, Valeur J, Berstad A
Potential role of B-cell activating factor in non-IgE-mediated hypersensitivity reactions to food
Gut 2009; 58 (Suppl. II): A116.

Landsvik HS, Valeur J, Berstad A
Helseeffekter av probiotika - en kritisk vurdering
Norsk tidsskrift for ernæring 2009; 7(2): 22-26.

Forskerutdanning - dr.grad 911451

Helserelatert livskvalitet hos ekstremt for tidlig fødte barn

Prosjektansvarlig: **Bente Johanne Vederhus** (bente.vederhus@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Hensikten med studien er å undersøke helserelatert livskvalitet hos barn, ungdom og voksne som er født ekstremt for tidlig. Helserelatert livskvalitet defineres som fysisk, psykisk og sosialt velvære. Vi ønsker å se om livskvalitet er en stabil funksjon fra barn til ung voksen, og om det er det å være født for tidlig eller andre faktorer som påvirker deres livskvalitet.

Med avtagende svangerskapsalder og fødselsvekt øker risikoen for funksjonsnedsettelse og sykdom. Barn med alvorlige handikap blir tidlig identifisert og fulgt opp, mens lettere handikap kan være vanskeligere å identifisere. Vi vet fortsatt lite om hvordan de små for tidlig fødte barna utvikler seg fysisk og psykisk og hvordan vi kan forutsi barnas behov for oppfølging i skolealder og senere i livet. En stor utfordring er å forstå langtidskonsekvensene av å være født veldig for tidlig, hvilke faktorer som påvirker utviklingen og hvordan avvik kan forebygges og begrenses.

Vi følger to grupper barn med svangerskapsalder under eller lik 28 uker eller under eller lik 1000 gram født i Hordaland eller Sogn & Fjordane i 1982-85 (51 barn) og 1991-92 (35 barn), første gang ved 10 og 17 års alder og andre gang ved henholdsvis 17 og 25 års alder. Hvert for tidlig født barn har en fullbåren kontroll av samme kjønn som er født nærmest den premature i tid. Det er en populasjonsbasert langtidsstudie.

Delstudie 1. Health related quality of life in children born extremely preterm.
(Bente J. Vederhus, Trond Markestad, Geir Egil Eide, Marit Graue, Thomas Halvorsen)
I den første artikkelen vår sammenlignet vi forelderrapportert livskvalitet ved 10 års alder hos de for tidlig fødte barna med barn som var født etter normal svangerskapslengde med samme kjønn og alder. Barna som var født veldig for tidlig hadde betydelig lavere livskvalitet i flere underdomener knyttet til generell og mental helse, sosial fungering, atferd og belastning for foreldrene og familien. Men de hadde ikke dårligere selvbilde eller mer kroppslig smerte enn sine jevnaldrende og familiesamholdet var tilsvarende i de to gruppene. Lavere livskvalitet var i hovedsak forklart med den betydelig lavere livskvaliteten som ble rapportert for prematurguttene. Flertallet av prematurforeldrene, 70 %, rapporterte lære- og konsentrasjonsproblemer mot 20 % av foreldrene til barna født til vanlig tid. Det var sammenheng mellom helserelatert livskvalitet og lære- og konsentrasjonsproblemer for begge gruppene, men det hadde sterkere betydning for prematurgruppen hva angikk den generelle helsen og forelderbyrden. En tredel av prematurforeldrene hadde ikke fått tilstrekkelig hjelp under barnets oppvekst. Vi undersøkte på flere faktorer rundt fødsel og nyfødtperiode, men fant ikke at det dette hadde noen sammenheng med livskvaliteten. Heller ikke lungefunksjon eller deltagelse i fysisk aktivitet.
- Innsendt tidsskriftet Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine

2 forskningspublikasjoner i 2009

Vederhus Bente J, Halvorsen Thomas, Eide Geir Egil, Graue Marit, Markestad Trond, Natvig Gerd Karin
Health related quality of life and behaviour after extreme preterm birth - from childhood to adult life.
EANS (European Academy of Nursing Science) sommerskole 2009

Vederhus Bente J, Halvorsen Thomas, Eide Geir Egil, Graue Marit, Markestad Trond
Health-related quality of life reported by parents of children born extremely premature
16th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research, 2009

Forskerutdanning - dr.grad 911325

Maternal neurological disease as a risk factor for pregnancy, delivery and adverse perinatal outcome

Prosjektansvarlig: **Gyri Veiby** (gyri.veiby@hotmail.com), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Outcome for children born to mothers with epilepsy

Epilepsi hos mor innebærer økt risiko for barnet. Risiko for medfødte misdannelser samt andre og mer langsiktige utfall hos barnet må kartlegges bedre slik at klare anbefalinger kan gis til gravide med epilepsi. Vi ønsker i dette prosjektet å benytte data fra norske populasjonsbaserte registre til å belyse problemstillingen.

Nevrologisk sykdom hos kvinner kan påvirke svangerskap og fødsel. Bakenforliggende årsaker kan være en kombinasjon av genetiske faktorer, sykdomsutvikling, symptomer og behandling. Nevrologisk sykdom hos mor kan innvirke på fosterlivet, fødselsforløp, perinatal helse, samt senere utvikling og forekomst sykdom hos barnet.

Vi har i dette prosjektet kartlagt svangerskap, fødsel og senere utvikling hos barn av mødre med epilepsi. Vi har spesielt fokus på nevropsykologisk utvikling i barneår, samt senere forekomst av nevropsykiatriske tilstander i skolealder.

Det foreligger lite internasjonal forskning vedrørende langtidsutfall hos barn av mødre med epilepsi. Epilepsi hos mor medfører multiple risikofaktorer for barnet under svangerskap, både i form av mulig eksposisjon for antiepileptisk medikasjon, gjennombrudd av krampanfall, samt sosiale og hereditære faktorer. Risiko for medfødte misdannelser ved antiepileptika under svangerskap er velkjent. Vår hypotese er at risikoprofilen samlet også vil kunne medføre hjernedysfunksjon hos noen av barna, som først senere gir seg utslag innenfor det nevropsykiatriske spekteret av sykdomsdiagnoser, enten i form av utviklingsforstyrrelser (forsinket psykomotorisk utvikling, lærevansker, ADHD, autisme) eller psykiske lidelser.

For å kunne vurdere slike effekter av, er det nødvendig å undersøke representative kohorter som inkluderer pasienter fra hele sykdomsspekteret (fra mild til alvorlig sykdom), og der seleksjonsbias som sosiale underklasser eller geografisk tilhørighet i minst mulig grad påvirker resultatet. Nasjonale og regionale helseregistre introduserer muligheten for en systematisk måte å samle inn relevante data.

Våre resultater fra Medisinsk fødselsregister viser at det generelt sett i liten grad er økt misdannelsesrisiko knyttet til epilepsi og bruk av antiepileptika under svangerskapet, med unntak av medikamentet valproat der vi fant klart økt misdannelsesrisiko. Barn med epilepsimødre har lavere fødselsvekt og kortere svangerskapslengde, men dødeligheten er ikke økt.

I den norske Mor og Barn undersøkelsen har mødre registrert helseproblemer hos sine barn. Mødre med epilepsi i denne undersøkelsen rapporterer oftere forsinket utvikling av motorikk og språk frem mot 3 års alder, samt oftere autistiske trekk hos barna. Dette gjelder også barn uten medfødte strukturelle misdannelser. Slik risiko kan ikke påvises når far har epilepsi.

Konklusjonen så langt er at barn født av mødre med epilepsi også synes å ha økt risiko for langtidseffekter. Dette vil bli kartlagt videre ettersom barna når skolealder.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Borthen I, Eide M G, Veiby G, Daltveit A K, Gilhus N E
Complications during pregnancy in women with epilepsy: population-based cohort study.
BJOG 2009 Dec;116(13):1736-42. Epub 2009 sep 8
PMID: 19781049

Veiby Gyri, Daltveit Anne K, Engelsen Bernt A, Gilhus Nils E
Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy.
Epilepsia 2009 Sep;50(9):2130-9. Epub 2009 jun 1
PMID: 19490036

Forskerutdanning - dr.grad 911254

Health related quality of life related to respiratory symptoms and COPD

Prosjektansvarlig: **Marianne Voll-Aanerud** (marianne.aanerud@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Sammenheng mellom luftveissymptomer og livskvalitet

Prosjektet har vist at lungesymptomer har betydning for livskvalitet i hele befolkningen, ikke bare hos personer som har fått diagnostisert astma/KOLS. Dette er med på å understreke at lungesymptomer er vanlig, men allikevel ikke trivielle. Å forstå og diagnostisere lungesymptomer er fremdeles en viktig utfordring.

Helserelatert livskvalitet er et mål på hvordan fysisk og mental helse påvirker graden av velbefinnende. Ved siden av sykelighet og død er helserelatert livskvalitet et av de viktigste målene på helse i befolkningen.

Målet med prosjektet er å studere sammenhengen mellom symptomer fra lungene (hoste, oppspytt, piping i brystet og tungpust), lungefunksjon og helserelatert livskvalitet i normalbefolkningen. Vi vet fra tidligere studier at lungesymptomer er relativt vanlig. I tverrsnittsundersøkelser fra Norge har over halvparten av den voksne befolkningen angitt at de har ett eller flere lungesymptomer.

Prosjektet er basert på to store befolkningsundersøkelser, Hordalandsundersøkelsen fra 1985-1997, og Europastudien (European Community Respiratory Health Survey) fra 1991-2002. Begge studiene har undersøkt lungefunksjon, helserelatert livskvalitet og forekomst av luftveissymptomer.

Vi fant at lungesymptomer er forbundet med dårlig livskvalitet. Lav lungefunksjon var også relatert til dårlig livskvalitet, men ikke i like stor grad som lungesymptomer. Tungpust var det symptomet som så ut til å være tettest forbundet med redusert livskvalitet. Det å få eller å ha tungpust vedvarende var forbundet med dårlig livskvalitet, mens de som hadde blitt kvitt tungpusten hadde like god livskvalitet som personer som aldri hadde hatt tungpustsymptomer. Videre så vi at personer med lungesymptomer hadde dårligere livskvalitet enn gjennomsnittet, enten de hadde diagnosene astma/KOLS eller ikke.

Prosjektet har vist at lungesymptomer har betydning for livskvalitet i hele befolkningen, ikke bare hos personer som har fått diagnostisert astma/KOLS. Dette er med på å understreke at lungesymptomer er vanlig, men allikevel ikke trivielle. Å forstå og diagnostisere lungesymptomer er fremdeles en viktig utfordring.

2 forskningspublikasjoner i 2009

Voll-Aanerud M, Eagan TML, Plana E, Omenas ER, Svanes C, Bakke PS, Anto JM, Leynaert B
The relationship between respiratory symptoms, obstructive lung disease, and health-related quality of life in the ECRHS
American Thoracic Society, San Diego 2009

Voll-Aanerud M, Eagan TML, Plana E, Omenas ER, Svanes C, Bakke PS, Siroux V, Pin I, Anto JM, Leynaert B
Respiratory symptoms are associated with impaired Health-related Quality of Life in subjects without Asthma and COPD
European respiratory society, Wien 2009

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Marianne Voll-Aanerud
The Association of Respiratory Symptoms and Health-related Quality of Life in the General Population
Disputert: Juni 2009
Hovedveileder: Per Sigvald Bakke

Forskerutdanning - dr.grad 911375

Kognitiv atferdsterapi ved behandling av angstforstyrrelser hos barn og ungdom

Prosjektansvarlig: **Gro Janne Henningsen Wergeland** (gjwergeland@gmail.com), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Hovedmålet med studien er gjennom en randomisert, kontrollert studie å evaluere effektiviteten av en kognitiv atferdsterapeutisk behandlingsmodell, FRIENDS, gitt som gruppe- og 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 overlege/forsker Einar R. Heiervang, Helse Vest RHF. Stipendiatet er finansiert av Det regionale samarbeidsorganet, Helse Vest RHF. Hovedveileder er Einar Heiervang.

Epidemiologiske og kliniske studier viser at angsttilstander er blant de vanligste psykiske lidelsene i samfunnet. Livstidsprevalensen anslås til 25-30%, og punktprevalensen i alderen 4-20 år er 3-12 %. En norsk undersøkelse (Barn i Bergen undersøkelsen) viste en forekomst på 3,4 % hos 8-10 år gamle barn. 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. En Cochrane-review av effekten av kognitiv atferdsterapi for angstlidelser hos barn og unge anbefaler bruk av terapiformen, men etterlyser studier utført i kliniske settinger hvor terapeuter og pasienter er mer representative for vanlig klinisk praksis (effectiveness studies). Det er heller ikke avklart om gruppebehandling kan gi like god effekt som den mer ressurskrevende individuell behandling.

Metode
200 barn og ungdom i alderen 8-15 år vil randomiseres til enten 10 ukers venteliste (kontrollgruppe) eller 10 ukers intervensjon (FRIENDS) med oppfølgingstimer 4 og 12 uker etter endt intervensjon. Intervensjonsgruppen gis enten individuell terapi eller gruppeterapi. Ventelistegruppen vil etter 10 uker randomiseres til en av de aktive terapiformene. Ved hjelp av det diagnostiske intervjuet ADIS-C/P vil det bli undersøkt hvorvidt pasientene oppfyller DSM-IV diagnosekriteriene for sosial angst, separasjonsangst eller generalisert angst ved inklusjon og behandlingsslutt samt etter 12 måneder. Symptomnivå vil bli undersøkt ved hjelp av et spørreskjema om angstsymptomer, SCAS. Bakgrunnsinformasjon og informasjon om komorbide lidelser vil hentes fra DAWBA. Effektmål er tilstedeværelse og alvorlighet av eventuell angst diagnose (ADIS-C/P) og alvorlighetsgrad av symptomer målt ved SCAS, både ved behandlingsslutt og ved 12-måneders oppfølging.

Progresjon
Inklusjon i studien startet mars 2008, og avsluttes i august 2010. Til nå (01.01.10) er 130 pasienter inkludert i studien. Foreløpige resultater fra de 80 første pasientene skal presenteres på World CBT Congress i Boston, USA, i juni 2010. Databearbeiding og analyse starter etter endt inklusjonsperiode.

Vitenskapelig betydning
Det har til nå ikke blitt gjennomført større kliniske studier som har vurdert effekt av kognitivatferdsterapi 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. Det gjelder spesielt effekten av terapiformat (individ vs gruppe), terapeutenes etterlevelse og kompetanse i bruk av terapimanualene, samt betydningen av faktorer ved foreldrene og barn for behandlingsresultatene.

1 forskningspublikasjon i 2009

Fjermestad K, Wergeland GJ, Havik OE, Heiervang ER, Bjaastad J
Therapeutic alliance and improvement in symptom levels in child anxiety treatment
39th EABCT Annual Congress, Dubrovnik, 2009. Muntlig presentasjon

Forskerutdanning - dr.grad 911445

Påvisning og kvantifisering av de- og remyelinisering ved bruk av magnetisk resonanstomografi i Cuprizone-modellen for multippel sklerose

Prosjektansvarlig: **Stig Wergeland** (stig.wergeland@gmail.com), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

MRI basert in vivo semi-kvantifisering av myelin

Multippel sklerose er en sykdom som rammer sentralnervesystemet hos unge voksne. Tap av myelin, et stoff sentralt for nervecellenes struktur og funksjon, er et av sykdommens karakteristiske trekk. Prosjektets formål er å etablere en MR-basert teknikk for å måle innholdet av myelin i hjernen til mus.

Prosjektets hovedmål er å undersøke demyeliniserings- og remyeliniseringsprosessen ved multippel sklerose (MS), ved hjelp av magnetisk resonans (MR)-undersøkelser. Magnetization transfer imaging (MTI) vil bli brukt til å undersøke utbredelsen av demyelinisering og remyelinisering både i tid og omfang i Cuprizone-modellen for demyelinisering. Cuprizone induserer en nær komplett reversibel toksisk demyelinisering i dyreforsøk. Vi vil forsøke å finne MR/MT baserte diskriminanter for tidlige tegn til demyelinisering, både i hvit substans og i cortex. MR-funnene vil korreleres til histokjemiske og immunhistokjemiske undersøkelser. Dette vil danne grunnlagsdata for å studere ulike intervensjoners effekt på de- og remyelinisering. Prosjektets delmål er å undersøke effekten av clozapin, quetiapin og vitamin D på de- og remyelinisering i Cuprizone-modellen. I forsøket vil mus gis normalkost (kontroller), cuprizone alene, eller sammen med intervensjonskost. Det vil bli gjort gjentatte MR-undersøkelser før, under og etter administrering av cuprizone/intervensjonskost. Histopatologiske undersøkelser vil bli foretatt på et utvalg av musene. Å etablere metode for å gjøre MTI-opptak, samt tolkning av resultater fra denne, vil være en hovedoppgave i prosjektet. Metoden vil kunne brukes til evaluering av sykdomsutvikling og som effektmål på intervensjon hos MS-pasienter.

Til nå har vi lykkes med å etablere metoden for MTI i MR-skanneren ved Molecular Imaging Center, Institutt for Biomedisin. Vi har gjennomført de første pilotundersøkelser for videreutvikling av sekvensen og utvikling av programvare for å kvantifisere myelininnholdet i musehjernene. I tillegg har vi gjennomført en intervensjonsstudie i Cuprizone-modellen, hvor vi har undersøkt effekten av ulike mengder vitamin D tilsatt ordinært musefor på de- og remyelinisering. Resultatene av denne studien forventes å være klare i løpet av våren 2010.

2 forskningspublikasjoner i 2009

Wergeland S, Torkildsen Ø, Myhr K-M, Mørk SJ, Bø L
Histopathology of the Murine Cuprizone Model for Multiple Sclerosis (MS)
NEUROLOGY Volume: 72 Issue: 11 Pages: A378-A378

Wergeland S, Torkildsen Ø, Myhr K-M, Mørk SJ, Bø L
Histopathological characterisation of the cuprizone model for demyelination
MULTIPLE SCLEROSIS Volume: 15 Issue: 9 Pages: S177-S177

Forskerutdanning - dr.grad 911316

Urininkontinens under svangerskap og etter fødsel

Prosjektansvarlig: **Stian Langeland Wesnes** (stian.langeland@isf.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Vektøkning i svangerskapet og urininkontinens

Vektøkning under svangerskapet påvirker urininkontinens i svangerskapet lite. Vektreduksjon etter fødsel er imidlertid viktig for både å unngå og behandle urininkontinens 6 måneder etter fødsel.

Der er antatt at vektøkning under svangerskapet er en viktig årsak til at ca 50 % av alle gravide har urininkontinens. Ingen studier har imidlertid undersøkt dette på en adekvat måte.

Vi har benyttet data fra Mor og Barn undersøkelsen: en spørreundersøkelse som sender ut spørreskjema til gravide kvinner i Norge. De som velger å bli med i studien får tilsendt totalt 6 spørreskjema fra begynnelsen av svangerskapet til barnet er 3 år. I denne studien har vi benyttet spørreskjema besvart i uke 15 og 30 i svangerskapet og 6 måneder etter fødsel. For å få et best mulig innblikk i hvordan svangerskapet påvirker urininkontinens, har vi valgt å kun se på førstegangsfødende kvinner som var kontinent før svangerskapet.

Vi finner at vektøkning i første del av svangerskapet påvirker risikoen for urininkontinens i svangerskapet noe. Vektøkning i begynnelsen av svangerskapet påvirker imidlertid ikke risikoen for urinlekkasje etter fødsel.

Risikoen for urininkontinens 6 måneder etter fødsel blir ikke påvirket av hvor mye kvinnen går opp i vekt under svangerskapet. Imidlertid er det en tydelig sammenheng mellom vektoppgang fra før svangerskap til 6 måneder etter fødsel og risikoen for urininkontinens 6 måneder etter fødsel. Viss kvinnen mao veier mer 6 måneder etter fødsel enn da hun ble gravid, har hun økt risiko for å bli inkontinent 6 måneder etter fødsel.

Vi finner også at sjansen for å bli kontinent etter fødsel øker jo mer kvinnen går ned i vekt etter fødsel. Tidligere har man stort sett fokusert på bekkenbunnstrening og knipeøvelser for å hjelpe kvinner som er inkontinent etter svangerskapet. Nå ser det ut til at vekttap også kan hjelpe denne gruppen kvinner.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Wesnes S L, Hunskaar S, Bo K, Rortveit G
The effect of urinary incontinence status during pregnancy and delivery mode on incontinence postpartum. A cohort study.
BJOG 2009 Apr;116(5):700-7. Epub 2009 feb 10
PMID: 19220234

1 forskningspublikasjon i 2009

Wesnes, SL, Hunskaar S, Bo K, Rortveit G
How does weight gain during pregnancy affect risk of urinary incontinence?
International Continence Society Meeting, October 2. 2009

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

- Nyfødtmedisinsk kvalitetsregister (Registeret gir kun supplerende opplysninger)

Forskerutdanning - dr.grad 911439

Management of benign external hydrocephalus (BEH) – surgical treatment or expectation? What are the consequenses?

Prosjektansvarlig: **Sverre Morten Zahl** (sverre.zahl@gmail.com), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

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 antydet 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 uopererte, 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.

Forskerutdanning - dr.grad 911315

Molecular profiling of human benign intracranial tumors

Prosjektansvarlig: **Mads Aarhus** (madj@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Meningiomer og vestibularisschwannomer er blant de hyppigste godartete hjernesvulstene. I dette forskningsprosjektet kartlegger vi de bakenforliggende molekylærbiologiske mekanismene. Målet er å avdekke gener med betydning for svulstenes dannelse, vekst og invasivitet.

Internasjonalt samarbeid
I samarbeid med Nevrokirurgisk avdeling ved Universitetssykehuset i Umeå, Sverige, har vi kartlagt proteomikkprofilen til et utvalg på 42 intrakranielle meningiomer operert ved våre institusjoner. Ved hjelp av surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight (SELDI-TOF)-teknikk identifiserte vi unike spektra som skiller invasive fra non-invasive meningiomer, samt påviste at slike spektra også var unike for histologiske subtyper. Dette støtter tidligere funn vi har gjort med mikromatrisebasert teknologi, der vi har sett lignende mønstre på gennivå. Dette kan være med på å forklare hvorfor meningiomer av samme histologiske grad kan ha ulikt vekstpotensiale, eller respons på kjemoterapi eller bestråling. Resultatene ble publisert i Journal of Neurooncology i september 2009.

Meningiomer
Vi har tidligere kartlagt ekspresjonen av cyklooksygenase-2 i en vevsblokk bestående av 61meningiomer ved hjelp av immunhistokjemiske metoder. I 2009 har vi arbeidet med ytterligere studier av dette ved hjelp av western blot. Grunnet metodologiske problemstillinger er ikke arbeidet ferdigstilt ennå, og vil derfor kontinueres i 2010.

Vestibularisschwannomer
I august 2009 ferdigstilte vi en stor global genekspresjonsanalyse av 25 vestibularisschwannomer. Studien viste flere nye signalveier og kandidatgener som tidligere ikke er kjent ved denne tilstanden. Videre avdekket vi uniform nedregulering av genet CAV1 både ved mRNA- og protein-studier. Funnet av dette tumor-suppressorgenet respresenterer helt ny viten i fagfeltet. Resultatene er sammenfattet i en artikkel som for tiden er under vurdering i et internasjonalt tidsskrift.

Øvrige transkripsjonsstudier
Vi har undersøkt transkriptomet til intrakraniale araknoidale cyster, da vi har brukt slikt vev som kontroller i genekspresjonsstudiene på meninigomer. To artikler som sammenfatter resultatene ble fullført i 2009, og begge er sendt inn til internasjonale tidsskrifter med tanke på publikasjon.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Wibom Carl, Mörén Lina, Aarhus Mads, Knappskog Per Morten, Lund-Johansen Morten, Antti Henrik, Bergenheim A Tommy
Proteomic profiles differ between bone invasive and noninvasive benign meningiomas of fibrous and meningothelial subtype.
J Neurooncol 2009 Sep;94(3):321-31. Epub 2009 apr 7
PMID: 19350207

Forskerutdanning - dr.grad 911165

Forekomst av n-3 fettsyrer i cellemembraner og risiko for plutselig hjertedød

Prosjektansvarlig: **Hildegunn Aarsetøy** (hildegunn.aarsetoey@lyse.net), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter (RAKOS).
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Økt risiko for hjertestans ved lavt inntak av omega-3

Etter mangeårig forskning på omega-3, er det nå stadig flere holdepunkter for at et høyt inntak kan ha en beskyttende effekt mot plutselig død. Mekanismen antas å være en reduksjon i forekomsten av ventrikkelflimmer (VF). Vi vil i vår studie å se nærmere på sammenhengen mellom omega-3 innholdet hos hjertestanspasienter og risiko for VF.

Gjennom forsøk på dyr har man kommet frem til at omega-3 sannsynligvis har en direkte effekt på hjertemuskelcellene slik at disse i forbindelse med et hjerteinfarkt, i mindre grad utløser ventrikkelflimmer (VF) som så gir opphav til hjertestans. Det er de senere år utviklet en metode som gjør det mulig å beregne hjertets fettsyreprofil basert på en enkel blodprøve. Grunnlaget for denne metoden er oppdagelsen av at fettsyreinnholdet i hjertemuskelcellene er svært likt det man finner i cellemembranen av sirkulerende røde blodceller. De to antatt viktigste omega-3 fettsyrene i denne sammenheng er EPA og DHA. Ved en blodmåling angis mengden av disse som prosent av det totale fettsyreinnholdet i cellemembranen, et forhold som har fått betegnelsen omega-3 indeks.

I 2008 viste vi i et mindre pilotprosjekt at det hos 10 infarkt pasienter med hjertestans på grunnlag av VF som oppstod i løpet av de første 6 timene etter smerte debut, var en klart lavere omega-3 index enn hos 185 tilsvarende infarktpasienter uten hjertestans (Resuscitation 2008; 78: 258-64). I følge våre analyser ville 1 % økning av omega-3 indeks kunne redusere risikoen for hjertestans med hele 48 %.

Vi er nå i ferd med å kartlegge denne sammenhengen nærmere ved å foreta måling av omega-3 indeks hos et større antall pasienter med hjertestans utenfor sykehus. Dette gjøres i et samarbeid med ambulansetjenesten i Rogaland ved at ambulansepersonalet tar en blodprøve under pågående gjenoppliving. I de tilfeller hvor dette ikke er praktisk mulig, blir det tatt blodprøve umiddelbart ved ankomst sykehus av de som transporters inn for videre behandling. Så langt foreligger det prøver fra 140 pasienter, disse lagres nedkjølt ved -70 C i påvente av analyse.

I forbindelse med dette prosjektet har det vært noe usikkerhet vedrørende stabiliteten av fettsyrene etter en gjennomgått hjertestans, og hvorvidt første prøver faktisk kan gjenspeile nivået i kroppen før hjertestansen oppsto. Å få tatt prøve i forkant er så å si praktisk umulig, da man ikke kan forutsi hvem som vil bli rammet av hjertestans. Vi har imidlertid gjentatt prøvetakning på 3 tidspunkt innenfor 48 timer hos de som innlegges etter en slik hendelse. Analyse av disse prøvene fra 25 pasienter med VF er utført i løpet av høsten 2009 og viser at det ikke skjer noen endring i omega-3 innholdet i de røde blodcellene over tid. Tilsvarende stabile forhold er funnet hos 15 infarktpasienter uten hjertestans og hos friske kontroller. Av disse 25 VF-pasienten, er omega-3 indeks hos 14 pasienter med førstegangs infarkt på nytt sammenlignet med de 185 kontrollene fra vår tidligere studie. Resultatet bekrefter en lavere omega-3 indeks hos hjertestanspasientene og en risiko reduksjon på nærmere 60 % ved 1 % økning av omega-3 indeks.
Inklusjon av pasienter vil fortsette frem til sommeren 2010, samtidig som det arbeides med å innhente samtykke fra overlevende og informere pårørende til avdøde.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Aarsetoey Hildegunn, Pönitz Volker, Grundt Heidi, Staines Harry, Harris William S, Nilsen Dennis W T
(n-3) Fatty acid content of red blood cells does not predict risk of future cardiovascular events following an acute coronary syndrome.
J Nutr 2009 Mar;139(3):507-13. Epub 2009 jan 21, PMID: 19158216

1 forskningspublikasjon i 2009

Aarsetoey H, Aarsetoey R, Lindner T, Staines H, Harris WS, Nilsen DWT.
Stability of red blood cell membrane n-3 fatty acids after sudden cardiac arrest and relation to risk of VF.
Submitted.

Forskerutdanning - dr.grad 911262

Livets grunnvilkår i medisinsk praksis

Prosjektansvarlig: **Margrethe Aase** (maggiaase@hotmail.com), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Å bli ramma av alvorleg sjukdom samt å vere behandlar for desse pasientane kan rokke ved mange sider av livet. I dette prosjektet undersøkjer vi korleis hjartepasientar og legar opplever eksistensielle utfordringar, som til dømes døden, og korleis dei snakkar saman om slike tema før høgrisikoprosedyrar.

Betre helsetenester for pasientar med alvorleg kronisk sjukdom krev kunnskap om korleis sjukdomen heng saman med dei ulike livsområda deira. Den medisinske kulturen har blitt mykje kritisert for einsidig naturvitskapeleg forankring og tilkortkomenheit i ivaretaking av "det heile mennesket". Dette prosjektet spring ut frå Filosofisk Poliklinikk, eit debattforum for medisinsk filosofi og etikk i Bergen, og er eit samarbeid mellom Seksjon for allmennmedisin ved UiB og Hjarteavdelinga ved Haukeland Universitetssjukehus. Det inngår òg i forskarnettverket "Sårbarhet som styrke – hvordan kan avmaktserfaringer bli til helseressurser", som vart etablert i 2002.

Det overordna målet med prosjektet er å vere med å auke forståinga og ivaretakinga av eksistensielle erfaringar hjå pasientar og legar i medisinske situasjonar der liv/død-aspektet i særleg grad er nærverande. Vi har intervjua hjartepasientar og legar om slike tema, og analysert samtalar dei har hatt før høgrisiko hjarteoperasjon eller blokking.

Legane skildra ein prosess der dei utvikla ei evne til å hanskast med eksistensielle utfordringar på jobben. Etter tøffe og rystande opplevingar tidleg i karrieren, opplevde dei at dei stort sett kunne stille seg til døden og halde den på avstand. Dei kjende seg meir sårbare og tynga av det profesjonelle ansvaret, men dette blei vege opp av å oppleve arbeidet sitt som meiningsfylt og det å kunne utgjere ein viktig og positiv forskjell for pasientane. Å tilhøyre eit fellesskap av forståingsfulle kollegar var ein viktig føresetnad for å meistre einsemd og maktesløyse knytt til yrkesrolla.

I samtalane mellom pasientar og legar før høgrisiko prosedyrar fann vi at hovudtemaa var å overleve trass usikkerheit, tilliten til legens dyktigheit og å forhandle ansvar. Når dei hanskast med usikkerheit, formidla legane komplisert informasjon om risiko, åtvaring og anbefaling, medan pasientane bad om og stolte på legens råd. Sjølv om avgjerslene blei tatt i asymmetriske maktrelasjonar, var dei basert på eit delt ansvar som blei diskutert og definert gjennom samtalane. Pasientane uttrykte ein djup tillit til legens evne til å få dei igjennom høgrisikobehandlinga og gje best mogleg hjelp.

Artikkelen om intervjua med pasientane er under arbeid og snart klar for publisering.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Schaufel M A, Nordrehaug J E, Malterud K
"So you think I'll survive?": a qualitative study about doctor-patient dialogues preceding high-risk cardiac surgery or intervention.
Heart 2009 Aug;95(15):1245-9. Epub 2009 apr 29
PMID: 19406735

Forskerutdanning - korttidsstipend 911162

Biomechanics of the Oesophagus in Patients with Functional Chest Pain studied by a multi-modal device

Prosjektansvarlig: **Dag Arne Lihaug Hoff** (dag.hoff@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Brystsmerter, meir enn hjartesjukdom

Årsaka til funksjonelle brystsmerter er ukjent. Vi har utvikla ein metode for å studere spiserøyret (øsofagus) si rolle som kjelde til smerte hjå personar med brystsmerter utan kjent årsak. Vi har særskilt studert biomekaniske parameter (stress/strain) og ischemi, for å vurdere kven av dei som spelar størst rolle i smerte-trigging i øsofagus.

Smerter frå brystkassen vart fyrst studert hjå frisk og så hjå pasientar/friske for å sjå kva rolle spiserøyret (øsofagus) spelte. Pasientane hadde det vi kallar funksjonelle brystsmerter. Denne smerte er uforklarleg, sitt midt i brystet, og er av ikkje brennande karakter. Å stimulere øsofagus med å blåse opp ein ballong (*bag*) fylt med vatn/luft hjå pasientar med brystsmerter er ein gammal diagnostisk test. Metoden illudere ein passasje av væske, ei utviding eller ei rørsle i organet. Vi har vidare utvikla metoden. Hypotese: Pasientar, i motsetnad til friske, har endra biomekaniske og / eller reduksjon i blodfløde (iskemi) i øsofagusveggen når den vert utvida. Dette gjer det sannsynleg at mekanosensitive lekamar i veggen vert stimulerte og / eller at iskemi vert trigga med derpå oppleving av smerte.

Biomekanikk gjev ein matematisk forklaring av den mekaniske framferda til eit organ. Vi har studert relasjonar mellom dei biomekaniske parametra stress/strain (kraft - deformasjon)i organet øsofagus. Målet med prosjektet var m.a. å forstå dei biomekaniske forholda i øsofagus, og relatere desse til smertemekanismar i øsofagus. For å kunne registrere dei parametra vi ynskte vart det såkalla multimodal instrument utvikla. Det er bygd opp kring ein mjuk bøyeleg plastslange (kateter) som har 8 røyr i røyret med ulik diameter. Kateteret har ein ytre diameter på 6-6.5 mm. Kring den enden som vart plassert i øsofagus, festa vi ein *bag*. Utan innhald var storleiken (6x5.9) cm og den kunne utvidast til 3 cm når den vart fylt med inntil 60 ml vatn. Inne i *baggen* vart det plassert ein ultralyd- og ein laser Doppler- registrator. *Baggen* når den gradvis vart fylt med vatn stimulerte øsofagusveggen og ført til den mekaniske / sirkulatoriske responsen vi vil studere, samt at den gav veggkontakt for laser Doppler proben. Vi kunne måle trykket inne i *baggen*. Symptoma vart kontinuerleg rapportert av den undersøkte person. Vi nytta ein symptom score med skala frå 0-10 kor 5 var smerteterskel og 10 var maksimal smerte, Vi stoppa på 7 (moderat smerte) på skalaen.

I 2003-4 studerte vi øsofagus hjå gris og nokre få friske frivillige. Artikkel publisert med tittel; A multimodal laser Doppler and endosonographic distension device for studying mechanosensation and mucosal blood flow in the oesophagus. Konklusjon: Metoden kunne nyttast. I 2005-6 vart 29 friske frivillige i aldersgruppe 25-67 år undersøkte. Publikasjon med tittel; Mechanosensation and Mucosal Blood Perfusion in the Esophagus of Healthy Volunteers Studied with a Multimodal Device Incorporating Laser Doppler Flowmetry and Endosonography. Konklusjon: ubehaget og smerte som respons på *bag* distensjon i øsofagus har mest truleg ein mekanisk årsak heller enn ein iskemisk årsak.Frå juni 2007 til juni 2008, vart pasientstudie gjennomført og data analysert 2008/2009. Manuskript er under sendt inn til eit internasjonalt tidskrift, er under vurdering, tittel; Sensation evoked by esophageal distension in functional chest pain patients depends on mechanical stress rather than on ischemia. Konklusjon: Smerter provosert fram av *bag* distensjon i øsofagus hjå pasientar med funksjonelle brystsmerter er avhengig av stress (kraft) og ikkje av sirkulasjonsendringar (iskemi). Øsofagus hjå pasientar har ein større muskeltonus i samband med distensjonen, eit uttrykk for hyperreaktivitet. Prosjektet er no avslutta og underteikna vil disputere for den medisinske Ph.D. graden 26 februar 2010.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Hoff Dag Arne Lihaug, Gregersen Hans, Hatlebakk Jan Gunnar
Mucosal blood flow measurements using laser Doppler perfusion monitoring.
World J Gastroenterol 2009 Jan;15(2):198-203.
PMID: 19132770

3 forskningspublikasjoner i 2009

Hoff DA, Gregersen H, Odegaard S, Liao D, Hatlebakk JG
Mechanosensation and mucosal blood perfusion in the esophagus of healthy volunteers studied with a multimodal device incorpor...
PMID: 1924116 Dig Dis Sci. 2010 Feb;55(2):312-20. Epub 2009 Feb 25

Hoff DAL, Gregersen H, Oedegaard S, Hatlebakk JG
Mechanosensation and mucosal blood perfusion during bag distension in the esophagus in patients with functional chest pain
Scandinacian Journal of Gastroenterology; Vol 44, Supplement 246, 2009

Hoff DAL, Gregersen H, Oedegaard S, Hatlebakk JG
Sensation elicited during distension in the oesophagus in patients with functional chest pain is caused by mechanical factors...
Gut Nov. 2009 Gut nov 2009 Vol 58 Supplement II

Forskerutdanning - korttidsstipend 911070

Molekylære mekanismer og stamcellemarkører ved kreft i bukspyttkjertelen

Prosjektansvarlig: **Heike Immervoll** (heike.immervoll@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Svulster i bukspyttkjertelen forårsaker årlig 5-600 dødsfall i Norge. Hensikten med dette prosjektet er å fremskaffe mer kunnskap om de molekylære mekanismene bak denne sykdommen med tanke på at dette på sikt kan bidra til å bedre diagnostikk og behandling.

Svulst i bukspyttkjertelen (pankreas) er en fryktet kreftsykdom. Den vanligste typen, kalt duktalt adenokarsinom, er svært alvorlig. Mange pasienter kommer sent til behandling og leveutsiktene er dårlige, selv hos dem som kan opereres. Sykdommen er på tolvte plass når det gjelder krefthyppighet i Norge, men på grunn av alvorlighetsgraden er den på femte plass som årsak til at mennesker dør av kreft her i landet. Flere genetiske forandringer er påvist ved pankreaskreft, men hittil har denne kunnskapen ikke ført til gevinster i form av mer treffsikker diagnostikk eller mer effektiv behandling.

Målet med prosjektet er å undersøke om en kan knytte nye molekylære markører til pankreaskreft. Slike markører kan være både mutasjoner i arvestoffet og bestemte proteiner som arvestoffet koder for, og markørene skal brukes til studier av svulstenes vekst og differensiering. I prosjektet er det bygget opp en biobank av pankreassvulster og blodprøver fra pasienter operert ved Kirurgisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus og diagnostisert ved Avdeling for patologi, Gades institutt gjennom de siste fem årene. Dette materialet har blitt undersøkt for mutasjoner i tre gener (KRAS, BRAF, EGFR) som alle er involvert i kontroll av celleveksten. Vi fant en meget høy frekvens av KRAS-mutasjoner, mens de to andre genene ikke viste forandringer. Videre er proteinet CD133, som er karakteristisk for mange celler med stamcelleegenskaper, blitt studert. CD133 ble påvist både på cellenes overflate og inni cellene. Den subcellulære fordelingen så ut til å variere alt etter hvordan cellene var organisert i vevet. CD133 ble uttrykt i normal pankreas og i over 80 % av pankreassvulstene, men pasientenes overlevelse var uavhengig av mengden CD133 i kreftvevet. På bakgrunn av våre resultater er det lite trolig at CD133 alene kan fungere som en stamcellemarkør, hverken i normalt vev eller i svulster. Vi har derfor undersøkt proteinet CD44, som også har vært rapportert brukt til isolering av kreftceller med stamcelle-egenskaper fra pankreassvulster. Vi fant at en gruppe celler samtidig uttrykker både CD44 og CD133, og disse kan være gode kandidater for kreftstamceller.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Huszthy P C, Immervoll H, Wang J, Goplen D, Miletic H, Eide G E, Bjerkvig R
Cellular effects of oncolytic viral therapy on the glioblastoma microenvironment.
Gene Ther 2009 Oct. Epub 2009 okt 15
PMID: 19829315

Røsland Gro Vatne, Svendsen Agnete, Torsvik Anja, Sobala Ewa, McCormack Emmet, Immervoll Heike, Mysliwietz Josef, Tonn Joerg-Christian, Goldbrunner Roland, Lønning Per Eystein, Bjerkvig Rolf, Schichor Christian
Long-term cultures of bone marrow-derived human mesenchymal stem cells frequently undergo spontaneous malignant transformation.
Cancer Res 2009 Jul;69(13):5331-9. Epub 2009 jun 9
PMID: 19509230

Forskerutdanning - korttidsstipend 911472

Eksperimentelle og kliniske studier for reduksjon av væskelekkasje og ødemdannelse under bruk av hjerte/lunge maskin ved ulike grader av nedkjøling

Prosjektansvarlig: **Venny Lise Kvalheim** (vkva@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Experimental and clinical studies on the use of colloids and hyperosmolar additives during CPB: effects on perioperative total fluid load, edema generation and organ function

Overvæsking og vevsødem er vanlige funn etter hjerte-lunge maskin kjøring ved åpne hjerteoperasjoner. Flere studier har vist at overvæsking kan påvirke organsystemer på en negativ måte. Forlenget intensivopphold, forlenget sykehusopphold og økt antall komplikasjoner har vært vist. Arbeidet omhandler forskjellige tilnærminger for å redusere dette væskeoverskuddet.

Det er i det første arbeid brukt colloidale tilsetninger i primen (væsken i hjerte-lunge-maskinen). Ved å opprettholde COP (colloid osmotisk trykk) intravaskulært fikk en redusert væskeoverskuddet signifikant. I de resterende arbeidene er det brukt en kombinasjonsvæske som inneholder hyperosmolart saltvann i tillegg til colloider.

Væsken er gitt som infusjon under hjerte-lunge maskin kjøring eller som tilskudd i primen.
De første arbeidene er utført i Vivariet hvor gris er brukt som forsøksdyr. Vi har da funnet at tilskudd av colloidale og hyperosmotiske væsker reduserer væskeoverskudd etter hjerte-lunge maskin bruk. I tilegg ble det funnet redusert væskeinnhold i flere organer.

Disse funnene er translantert til en klinisk studie som omfatter den siste artikkelen. Elektive pasienter innlagt for coronarkirurgi ble inkludert i studien. Vi fant også her at tilskudd av hyperosmotisk/colloidal væske reduserte væskeoverskuddet, og bidro til bedret hjertefunksjonen de første timene postoperativt.

Samtlige arbeider som inngår i doktorgraden er nå publisert.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Kvalheim V L, Farstad M, Steien E, Mongstad A, Borge B A, Kvitting P M, Husby P
Infusion of hypertonic saline/starch during cardiopulmonary bypass reduces fluid overload and may impact cardiac function.
Acta Anaesthesiol Scand 2009 Oct. Epub 2009 okt 29
PMID: 19878097

Forskerutdanning - korttidsstipend 911430

Regionalisert invasiv kardiologi-Diagnose, behandling og prognose ved stabil og ustabil koronarsykdom

Prosjektansvarlig: **Tor Melberg** (meto@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Background Improvements in the percutaneous coronary intervention (PCI) technique have dramatically reduced the risk for procedural complications, and increased the success-rate in patients with both stable and unstable coronary artery disease (CAD). This have extended the indications for PCI to patients with complex CAD previously treated with coronary artery bypass grafting (CABG), and also reduced the need for emergent CABG due to failed PCI. Consequently, PCI are now performed at many centre without on-site cardiac surgical back-up. However, a number of unresolved issues regarding PCI without on-site surgical back-up remain.

Aims, methods and results While PCI has outnumbered CABG as the preferred revascularisation mode, it is still disputed whether the outcomes are comparable after long-term follow-up. We extracted from our interventional database 1234 CAD patients from the Hordaland County, Norway first-time revascularised (594 CABG and 640 PCI) and followed-up for a median 10.8 years. After adjustment for differences in baseline features and competing risks of death, the probability of cardiac death was comparable in the two groups of patients. These findings support the use of PCI as the preferred initial mode of revascularisation in the majority of CAD patients. The need for CABG centres in Norway is covered, and the increasing utilisation of PCI could be amended by PCI centres without onsite cardiac surgery support.

In the present era, serious periprocedural PCI complications are difficult to predict in the individual patient. However, if we could pre-specify patients unlikely to need emergent CABG if PCI failed, this could facilitate initiation of a non-surgical centre. By delivering efficient PCI service at a local hospital the under-capacity in the region would be reduced, and access to emergency PCI would be increased. We therefore developed and prospectively tested a set of procedural angiographic low-risk criteria. The aim of the study was to test whether the procedural safety and efficacy after PCI in a non-surgical teaching hospital were comparable to treatment at a surgical tertiary hospital in the region of Western Norway. After inclusion of 609 randomised largely stable CAD patients we showed that the procedural outcomes were comparable at the two hospitals. Additionally, at six months follow-up substantial gains in health status (exercise capacity, symptoms and health-related quality of life) were achieved, and the effects were not dependant on treating hospital.

In patients with ST elevation AMI (STEMI) revascularisation with primary PCI (PPCI) has in randomised trials performed at tertiary hospitals been shown to be superior to thrombolysis. The majority of STEMI patients presents however outside the primary catchment area for tertiary hospitals, and thrombolysis at non-surgical community hospitals has been the only option available. After initiating an elective PCI programme at our non-surgical hospital, we gradually extended our PPCI service to 24 hour seven days a week, eliminating the use of thrombolysis in a primary population of 400 000. We compared the 30 days outcomes for all STEMI patient admitted in 2000 (n= 197, only thrombolysis available) and in 2004 (n= 175 , only PPCI used). The 30 days mortality after PPCI compared to thrombolysis was 19.3% versus 8.6%, p=0.003. There was no need for emergent transfer to CABG.

Conclusions The safety and efficacy of PCI at hospitals without on-site surgical can be comparable to surgical hospital. An elective programme treating selected procedural low-risk patients is the basis for delivering efficient PPCI service 24 hours a day, seven days a week. The cath lab must be state of the art equipped; the personnel must be well trained and safety protocols must be developed. Guideline recommended institutional and operator minimum procedural volumes must be maintained. A procedure database should track indications, outcomes and complications.

Prosjektet er fullført. Alle 4 papers er akseptert (3) eller i siste review (1). Ph.D arbeidet innleveres i februar 2010.

Forskerutdanning - korttidsstipend 911259

Inflammasjonsmarkører i vevsvæske fra trachea

Prosjektansvarlig: **Elvira Semaeva** (Helge.wiig@biomed.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Vi har studert mekanismer som er ansvarlige for utvikling av inflammatorisk ødem i trachea, og har arbeidet med identifisering av signalstoffer i interstitiell væske.

I dette prosjektet har vi studert utveksling av vann og protein mellom blodbanen og kroppens organer som finner sted ved akutte betennelsestilstander. De dramatiske væskeforflytningene ved akutte betennelser fører meget raskt til hevelser som er lokalisert utenfor blodbanen og mellom kroppens celler, såkalt ødem. Vi håper å kunne bidra til ny kunnskap når det gjelder ødemutvikling i luftveiene ved å analysere den interstitielle væsken fra trachea.

Vi har brukt trachea i rotte som vår eksperimentelle modell for å studere luftveisinflammasjon. Et svært sentralt element i prosjektet var å få tilgang til væskefasen i mikromiljøet i trachea, og dette ble gjort gjennom utvikling av en sentrifugeringsteknikk for isolering av interstitiell væske. Vi validerte at denne væsken kommer fra den ekstracellulære væskefasen, og fant at kolloidosmotisk trykk i trachea interstitiell væske var relativt høyt. Dette trykket vil således være sentralt i beskyttelse mot ødemdannelse. Et svært viktig funn i vår studie var at en akutt betennelsestilstand resulterer i produksjon av små proteiner kalt cytokiner i luftveiene. Således viste vi at IL-1ß, IL-6 er lokalt produsert i trachea ved inflammasjon indusert med lipopolysakkarid (LPS). For å studere fordelingen av proteiner i interstitiell væske brukte vi væskekromatografi (HPLC) og disse undersøkelsene tydet på at det finnes noen proteiner i interstitiell væske som ikke finnes i plasma. Vi foretok videre undersøkelser og identifikasjon av disse proteinene ved hjelp av HPLC kombinert med tandem massespektrometri, som er en proteomisk teknikk. Vi klarte med denne teknikken å identifisere proteiner som var spesifikke for trachea.

Interstitiell væske representer mikromiljøet i vevet, dvs. den væsken som bader cellene i et vev, og funnet vårt av at det er en lokal produksjon av inflammatoriske mediatorer i trachea har gjort at vi også vil studere om dette skjer i et organ som er sentralt i en systemisk inflammatorisk reaksjon som også kan gi luftveissymptomer, nemlig milten. Dette arbeidet utføres sammen med forskere på Avdeling for indremedisin, HUS. Vi har studert miltlymfe med HPLC-metoden, målt kolloidosmotisk trykk og målt cytokiner. Det ser ut at noen av mediatorer (IL-10, IL-6 og TNF - α) er lokalprodusert i milt og nivået er dramatisk redusert etter splenektomi, som viser miltens sentrale rolle i den inflammatoriske responsen.

Vi har studert miltlymfens celletyper i kontroll og LPS situasjon ved hjelp av flow cytometri og har studert lymfecellenes intracellulære signalrespons på LPS. Resultater fra denne studien er innsendt til publisering. Videre har vi i samarbeid med forskere ved Ullevål Universitetssykehus studert betydningen av signalstoffer for utviklingen av leukemi.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Iversen Per O, Semaeva Elvira, Sorensen Dag R, Wiig Helge, Sioud Mouldy
Dendritic Cells Loaded with Tumor Antigens and a Dual Immunostimulatory and Anti-Interleukin 10-Specific Small Interference RNA Prime T Lymphocytes against Leukemic Cells.
Transl Oncol 2009 Dec;2(4):242-6.
PMID: 19956385

1 forskningspublikasjon i 2009

Semaeva, E, Tenstad, O, Skavland, J, Enger, M, Iversen, PO, Gjertsen, BT and Wiig, H.
Access to the spleen microenvironment through lymph shows local cytokine production, increased cell flux and altered signaling
In revision.

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Elvira Semaeva
Studies on the tissue microenvironment and secretion of signalling substances with special focus on trachea and spleen
Disputert: Juni 2009
Hovedveileder: Helge Wiig

Forskerutdanning - korttidsstipend 911469

Climate Influence on Physiotherapy in Multiple Sclerosis (CIOPIMS)

Prosjektansvarlig: **Tori Smedal** (tori.smedal@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Fysioterapi i varmt klima var positivt for personer med MS

Behandlingsreiser til utlandet er et tilbud til pasientgrupper med dokumentert nytte av behandling i varmt klima. I studien sammenlignet vi effekt av fysioterapi i varmt klima med fysioterapi i kaldere klima for personer med multippel sklerose (MS). Bedringen varte lengst etter behandling i varmt klima sier prosjektleder og stipendiat Tori Smedal.

- Deltakerne i studien var personer med gangproblemer som følge av MS, og som ikke hadde varmeintoleranse. Seksti personer ble inkludert og tilfeldig fordelt til et 4 ukers behandlingsopphold med fysioterapi basert på Bobath konseptet, ved Clinica Vintersol på Tenerife i Spania (subtropisk klima), eller MS-senteret Hakadal i Norge. Gruppene fikk behandling på motsatt sted året etter.
- Deltakerne ble testet flere ganger før oppstart av behandling, umiddelbart etter behandling, samt etter 3 og 6 måneder. For å fange opp en eventuell endring av fysisk funksjon etter fysioterapi, ble 6-minutters gangtest (6MWT) benyttet som hovedeffektmål. Opplevd anstrengelse rett etter å ha gjennomført 6MWT ble registrert. Fire andre tester for fysisk funksjon ble også brukt. I tillegg ble det benyttet egenrapportering (spørreskjema) for helserelatert livskvalitet, fatigue (utmattelse) og mestring av aktiviteter i dagliglivet.

- Det var en klar bedring på alle testene rett etter sammenlignet med før behandling ved begge behandlingsstedene. For hovedeffektmålet, som registrerte hvor langt deltakerne kunne gå i løpet av seks minutter, var bedringen klart større 6 måneder etter behandling i varmt klima sammenlignet med kaldere klima, i gjennomsnitt henholdsvis 43m mot 20m, og med samme tendens rett etter behandling (henholdsvis 70m mot 49m). Grad av opplevd anstrengelse målt etter gangtesten, var dessuten klart lavere etter behandling i Spania sammenlignet med i Norge ved alle måletidspunkt. For de andre fysiske testene var det ikke klare forskjeller i endring.

- For egenrapporterte spørreskjema var bedringen klart større etter behandling i Spania sammenlignet med i Norge rett etter behandling, med unntak av fatigue, noe som tyder på at deltakerne har opplevd behandling i varmt klima som godt og positivt. Det ble imidlertid ikke funnet langtidseffekt. Større fokus på mestringsstrategier og en mer helhetlig tilnærming under behandlingsoppholdene vil kanskje kunne gi bedre effekt også av disse aspektene på lengre sikt.

- Studien varte i 19 måneder. De fleste personer med MS opplever en gradvis forverring av fysisk funksjon over tid. Vi fant ikke en slik negativ utvikling. Fysisk funksjon var noe bedre for gruppen som helhet ved avslutning av studien, noe som tyder på at deltakerne har hatt god nytte av begge behandlingsoppholdene.
- Vi konkluderer med at bedringen varte lenger etter behandling i varmt klima sammenlignet med i Norge. Resultatene samlet tyder på at behandlingsopphold med fysioterapi i varmt klima er et godt behandlingstilbud og et verdifullt supplerende tilbud for personer med MS som ikke har varmeintoleranse.

Deltakerne ble rekruttert fra de nevrologiske avdelingene ved henholdsvis Haukeland- og Akershus universitetssykehus. Seksjon for Behandlingsreiser til utlandet, Oslo universitetssykehus HF, Rikshospitalet har initiert og finansiert studien etter oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet. Studien er gjennomført ved Nasjonalt kompetansesenter for multippel sklerose, Haukeland Universitetssykehus i samarbeid med Universitetet i Bergen. Tildelingen av Helse Vests forskningsmidler 2009 - korttidsstipend, for fullføring av dr. grad ble hovedsakelig benyttet til analysearbeid og skriving av hovedartikkel, samt ferdigstillelse av to andre artikler som inngår i avhandlingen.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Smedal T, Johansen H H, Myhr K-M, Strand L I
Psychometric properties of a Norwegian Version of Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29).

Acta Neurol Scand 2009 Nov. Epub 2009 nov 23
PMID: 19951267

2 forskningspublikasjoner i 2009

Smedal T, Beiske AG, Glad SB, Myhr KM, Aarseth JH, Svensson E, Gjelsvik B, Strand LI
The impact of health related quality of life and physical performance on fatigue in multiple sclerosis
Submitted

Smedal T, Strand LI, Aarseth JH, Gjelsvik B, Myhr KM
Evaluering av behandling med fysioterapi i varmt klima for pasienter med multippel sklerose
Forskningsrapport. Oslo universitetssykehus HF, Rikshospitalet, Revmatologisk avdeling, Seksjon for Behandlingsreiser til utlandet. 2009.

Forskerutdanning - korttidsstipend 911471

Utvikling av ny behandlingsmetode av atrieflimmer: Elektrisk isolasjon av lungevenene med kateterablasjon

Prosjektansvarlig: **Eivind Solheim** (eivn@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Flerregional funksjon: Kateterbasert ablasjonsbehandling av hjertearytmier.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Behandling av hjerteflimmer med radiobølgeenergi

Forkammerflimmer er den vanligste hjerterytmeforstyrrelsen, med over 50 000 med diagnosen i Norge. I løpet av det siste tiåret har radiobølgeablasjon av forkammerflimmer blitt utviklet som metode for utvalgte pasienter. På tross av stadig forbedring og utvikling, får fortsatt mange pasienter tilbakefall etter behandlingen.

Arytmisenteret ved Haukeland i Bergen er senteret i Norge med lengst erfaring - og er også det klart største senteret - for ablasjonsbehandling av komplekse arytmier og forskning på dette. Forkammerflimmer oppstår i forskjellige former. Noen pasienter har arytmi som kommer anfallsvis og disse er ofte de som er mest plaget. Fra starten har det vært disse pasientene som har hatt størst nytte av ablasjonsbehandlingen, og så mange som 80 % av disse kan bli friske. De siste få årene har man også begynt å prøve ut behandlingen hos enkelte pasienter med vedvarende (kronisk) forkammerflimmer. Også mange av de kroniske pasientene kan bli kurerte, men tilbakefall er betydelig høyere i denne gruppen.

En av hovedutfordringene ved behandling av langvarig forkammerflimmer, er at mekanismene bak rytmeforstyrrelsen ofte er annerledes en hos pasienter med anfallsvis arytmi. I tillegg ser man at hjertemuskelen forandrer seg ved langvarig sykdom. For å kunne tilby en best mulig behandling til pasientene, trenger vi større forståelse rundt disse mekanismene. Gruppen i Bergen har derfor konsentrert mye av sin forskningsvirksomhet rundt komplekse elektriske signaler i forkammeret, som vi tror er viktig for opprettholdelsen av denne rytmeforstyrrelsen.

En annen utfordring er oppfølgingen av pasientene etter de er operert. Flertallet blir mye bedre av sine plager, og mange blir altså helt friske. Imidlertid betyr ikke det at man føler seg frisk nødvendigvis at man er kurert for anfallene. Mange blir nemlig bare symptomfrie etter behandling, men har fortsatt anfall de ikke merker. Det er viktig å vite om pasienten faktisk har fortsatt atrieflimmer. En av komplikasjonene til rytmeforstyrrelsen er at den gir en betydelig høyere risiko for hjerneslag, man må derfor bruke blodfortynnende for å motvirke dette.

Gruppen i Bergen prøver også å finne ut mer om tilbakefall etter behandling. Spørsmål man stiller seg er: Kan vi forutse hvem som får tilbakefall? Og er det enkle metoder som kan hjelpe oss å plukke ut pasienter som faktisk har fått (asymptomatiske) tilbakefall?

Spørsmålene er nok foreløpig flere enn svarene, men utviklingen gjør at stadig flere pasienter kan bli kurert for sin hjerterytmeforstyrrelse. Og gruppen i Bergen prøver å være med i front.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Solheim Eivind, Off Morten Kristian, Hoff Per Ivar, Ohm Ole-Jørgen, Chen Jian
Electroanatomical mapping and radiofrequency catheter ablation of atrial tachycardia originating from the donor heart after orthotopic heart transplantation in a child.
J Interv Card Electrophysiol 2009 Jun;25(1):73-7. Epub 2009 jan 16
PMID: 19148717

Chen Jian, Off Morten Kristian, Solheim Eivind, Hoff Per Ivar, Schuster Peter, Ohm Ole-Jørgen
Spatial relationships between the pulmonary veins and sites of complex fractionated atrial electrograms during atrial fibrillation.
Pacing Clin Electrophysiol 2009 Mar;32 Suppl 1():S190-3.
PMID: 19250091

Off Morten K, Solheim Eivind, Hoff Per I, Schuster Peter, Ohm Ole-Jørgen, Chen Jian
Atrio-pulmonary vein conduction delay during pulmonary vein isolation for atrial fibrillation is related to vein anatomy, age, and focal activity.
Pacing Clin Electrophysiol 2009 Mar;32 Suppl 1():S207-10.
PMID: 19250096

2 forskningspublikasjoner i 2009

Solheim E, Off MK, Schuster P, Hoff PI, Ohm O-J, Chen J
Biochemical Marker Levels After Ablation for Atrial Fibrillation: Difference between Remote Magnetic and Conventional Irrigated
Nordic-Baltic Congress of Cardiology

Solheim E, Off MK, Schuster P, Hoff PI, Ohm O-J, Chen J
There Is a Relation between Self-Reported Arrhythmia Burden, Atrial Size and Pro-Brain Natriuretic Peptide in Atrial Fibrillatio
Nordic-Baltic Congress of Cardiology

Forskerutdanning - korttidsstipend 911173

Kliniske og molekylærbiologiske studier av et nytt diabetessyndrom

Prosjektansvarlig: **Mette Vesterhus** (mette.vesterhus@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Diabetes og nedsatt produksjon av fordøyelsesenzymer

Bukspyttkjertelen har to hovedfunksjoner: Å regulere blodsukkeret ved utskilling av insulin og å produsere fordøyelsesenzymer. De insulinproduserende cellene og cellene som lager fordøyelsesenzymer (eksokrine celler), arbeider side om side i bukspyttkjertelen men har vært oppfattet å fungere som to adskilte systemer. Er det likevel en sammenheng?

Det er velkjent at sykdommer knyttet til den eksokrine delen av bukspyttkjertelen, slik som f.eks. cystisk fibrose, kan påvirke de insulinproduserende cellene negativt og føre til diabetes. I dette prosjektet har vi undersøkt det omvendte forholdet, om diabetes kan lede til nedsatt funksjon av de eksokrine cellene, og hvordan dette problemet oppstår.

Pasienter med ulike former for arvelig diabetes (MODY), type 1 og type 2 diabetes ble undersøkt. I vel 15 % av pasientene ble det påvist nedsatt funksjon av de eksokrine cellene ved en enkel avføringsprøve, fekal elastase. De fleste av pasientene med lav fekal elastase hadde også forhøyet utskillelse av fett i avføringen, noe som gir økt risiko for beinskjørhet og kan gi indikasjon for forbyggende behandling med fordøyelsesenzymer i kapsler. Funnene indikerer at leger bør være oppmerksomme på faren for redusert eksokrin funksjon hos pasienter med diabetes.

Røntgenstudier viste at noen pasienter med arvelig diabetes (MODY3; HNF1A-MODY) og type 1 diabetes hadde mindre bukspyttkjertelvolum enn friske individer. Det reduserte volumet kan skyldes nedsatt eller manglende insulinproduksjon, og kan være med å forklare fordøyelsesproblemene som mange diabetespasienter opplever. I pasienter med arvelig diabetes av typen MODY5 (HNF1B-MODY) manglet største delen av bukspyttkjertelen (såkalt dorsal pankreasagenesi), noe som er uhyre sjelden. Dette tyder på at en forstyrrelse under fosterutviklingen gir opphav til både diabetes og nedsatt eksokrin funksjon ved denne typen diabetes. En annen gruppe pasienter med arvelig diabetes av typen MODY8 (CEL-MODY) deltok i en behandlingsstudie med tilførte fordøyelsesenzymer. Resultatene viste at slik behandling gir redusert fettutskillelse, stigning i og eventuelt normalisering av vitamin E i blodet, og bedring av pasientenes fordøyelsesbesvær. Resultatene indikerte også at behandlingen trygt kunne brukes av pasienter med diabetes uten at blodsukkerverdiene ble negativt påvirket, noe som tidligere har vært omdiskutert.

Vi har også undersøkt ulike musemodeller for bedre å forstå hvorfor kombinasjonen av diabetes og fordøyelsesproblemer opptrer. Disse studiene ble delvis utført under et års forskningsopphold ved Harvard Medical School i Boston, og videreført ved Vivariet ved Haukeland Universitetssykehus. Blant annet ble genet CEL, som koder for et fordøyelsesenzym, slått av i musene, noe som i enkelte tilfeller ledet til unormal blodsukkerregulering.

1 forskningspublikasjon i 2009

Vesterhus M, Ræder H, Johansson S, Kurpad AJ, Kawamori D, Molven A, Kulkarni RN, Kahn CR, Njølstad PR
Endocrine and Exocrine Function in a Transgenic Mouse Model for CEL-MODY
Oral presentation at EASD-SGGD, Bergen, April 2009

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Mette Vesterhus
Monogenic diabetes and pancreatic exocrine dysfunction in mouse and man
Disputert: Desember 2009
Hovedveileder: Pål R. Njølstad

Forskerutdanning - korttidsstipend 911468

En etterundersøkelse av vietnamesiske flyktninger i Norge og deres barn

Prosjektansvarlig: **Aina Basilier Vaage** (aina.b.vaage@lyse.net), Helse Stavanger HF
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

Etterundersøkelsen er den tredje studien av en flyktninggruppe som kom til Norge i 1982. Flyktningenes ektefeller og barn født i Norge er også inkludert denne gangen. Målet for studien var å studere flyktningenes psykiske helse og sammenhengen mellom den psykiske helse hos vietnamesiske flyktningforeldre og deres barn født i Norge.

Bakgrunn
Vietnamesiske flyktninger er blant de flyktninggrupper i verden som er mest undersøkt. Det er imidlertid ingen langtidsstudier av den psykiske helse hos flyktninger, og ingen studier av forholdet mellom den psykiske helse hos flyktningforeldre og hos deres barn født i eksil. Den rapporterte studien er fra den tredje intervjufasen i en longitudinell prospektiv befolkningsundersøkelse av vietnamesiske flyktninger bosatt i Norge. De ble inkludert i studien ved ankomst til Norge i 1982 (T1) og fulgt opp i 1985 (T2). I 2005/2006 (T3) ble også ektefeller og barn født i Norge inkludert.

Målsetning
Målet med studien var å studere det langsiktige forløpet av og prediktorer for psykisk stress blant vietnamesisk flyktninger etter 23 år i eksil. Videre ønsket vi å måle den psykiske helse hos norskfødte barn av vietnamesiske flyktninger for sammenligning med deres norske jevnaldrende, å studere sammenhengen mellom den psykiske helse hos vietnamesiske flyktningforeldre og deres barn etter 23 års bosetting i Norge og å studere langtidseffekten av foreldrenes traumer, flukt og psykiske helse i den tidlige bosettingsfasen på den psykiske helse hos deres norskfødte barn.

Metode
Fokus for studien var den psykiske helse hos 80 flyktninger (57 % av den overlevende gruppen respondenter fra T1), 38 ektefeller og 106 barn i alderen 4-23 år. Psykisk stress ble målt med Symptom Check List-90-Revised (SCL-90-R, voksne og barn eldre enn 18 år) eller med ”Sterke og svake sider” (Strengths and Difficulties Questionnaire, SDQ, foreldre rapport for aldersgruppen 4-18 år, selvrapport for 10-18 år). Familiene ble intervjuet i sine hjem, de voksne på vietnamesisk, barna på norsk. I tillegg fylte de ut selvrapport spørreskjema på vietnamesisk eller norsk.
Den psykiske helse hos barna (alder 8-18 år) ble sammenlignet med data fra Helseprofiler for barn og unge i Akershus. Sammenligningsgruppen for de voksne var en representativ gruppe nordmenn 19 år og eldre.

Resultater
Den psykiske helse hos de voksne ble signifikant bedret fra T1 til T3, men det var ingen signifikant endring i prosent som nådde grenseverdier for ”caseness” (18 % ved T3). Traumerelatert psykisk stress ved ankomst og forløpet av symptomer i løpet av de første 3 års bosetting var av betydning for den psykiske helse etter 23 år.
Den selvrapporterte psykiske helse hos barna som var født i Norge var signifikant bedre enn hos deres norske jevnaldrende. Foreldreprediktorer for god psykisk helse hos barna var fravær av posttraumatisk stresslidelse (PTSD) hos fedrene ved ankomst og fedrenes deltakelse i et norsk nettverk etter 3 års bosetting.

Konklusjon
Til tross for at flyktningenes selvrapporterte psykiske stress hadde bedret seg over tid, var det fortsatt dårligere enn hos nordmenn, selv 23 år etter ankomst. Funn ved studies tredje fase støtter nødvendighet av å undersøke flyktningers psykiske helse i den første perioden etter ankomst, da forhøyet nivå av psykisk stress i denne fasen indikerer langtids risiko.
Funnet av bedre psykisk helse hos flyktningenes barn, sammenlignet med norske barn, var en overraskelse. Det kan på den ene siden være et resultat av lavere forekomst av psykiske vansker hos norsk-vietnamesiske barn og således illustrere resiliens og tokulturell kompetanse. På den andre siden kan det skyldes feilrapportering basert på kulturelle faktorer, som ulikheter i rapportering av følelsesmessige og atferdsmessige problemer.

Funn av lavt symptomnivå hos barna tyder på at det blant de undersøkte barn av flyktninger ikke er noen generell risiko for psykiske vansker. For en gruppe av barna kan imidlertid forekomst av PTSD hos fedre ved ankomst indikere en helserisiko.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Vaage Aina Basilier, Tingvold Laila, Hauff Edvard, Van Ta Thong, Wentzel-Larsen Tore, Clench-Aas Jocelyne, Thomsen Per Hove
Better mental health in children of Vietnamese refugees compared with their Norwegian peers - a matter of cultural difference?
Child Adolesc Psychiatry Ment Health 2009;3(1):34. Epub 2009 okt 21
PMID: 19845965

Forskerutdanning - postdoc 911273

Cancer thyroideae - molekylærbiologi og klinikk

Prosjektansvarlig: **Thomas Arnesen** (thomas.arnesen@mbi.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Nye proteiner involvert i celledød - mål for kreftbehandling

N-terminal acetylering er en vanlig modifisering av eukaryote proteiner. NATH-hARD1 var det første beskrevne humane N-terminal acetyltransferase komplekset og er funnet oppregulert i ulike krefttyper. NATH-hARD1 er viktig for overlevelse av kreftceller og vi arbeider nå med testing av hemmere til mulig bruk i kreftbehandling.

Protein N-terminal(N-alpha) acetylering er en vanlig modifisering av eukaryote proteiner. En slik modifisering vil kunne påvirke proteiners stabilitet, lokalisering og aktivitet. Imidlertid er de humane enzymene som katalyserer reaksjonen lite studerte. Vi har beskrevet det første humane komplekset med N-terminal acetyltransferase (NAT) aktivitet, NATH-hARD1 (NatA) (Arnesen, Biochem J, 2005) og vist at dette komplekset er viktig for normal cellevekst og beskyttelse mot apoptose (Arnesen, Oncogene, 2006). hARD1 er den katalytiske subenheten i komplekset, mens NATH trolig forankrer komplekset til ribosomer der proteinsyntesen foregår. NATH ble originalt funnet overuttrykt i papillære carcinomer relativt til non-tumour thyroidea vev (Fluge, Oncogene, 2002). Siden våre studier har vist at hemming av dette komplekset sensitiserer ulike kreftceller for cytostatikabehandling (Gromyko et al., submitted), samarbeider vi med eksterne forskere for å syntetisere spesifikke hemmere for NATH-hARD1.

Disse hemmerne er designet med utgangspunkt i nye data som viser substratspesifisiteten til NatA (Arnesen, Curr Cancer Drug Targets, 2008). Andre generasjons hemmere er testet in vitro med bra resultat. Disse testes nå videre blant annet på kreftceller i kultur for fenotypeundersøkelser.

For å undersøke mekanismen for den induserte celledøden ved nedregulering av NatA komplekset, har vi undersøkt nesten 1000 ulike proteiner i celler der komplekset er hemmet. Vi har i samarbeid med belgiske forskere funnet N-terminal acetyleringsstatus til alle disse proteinene i humane kreftceller og videre for første gang beskrevet cellulære substrater for NatA komplekset (Arnesen, Proc Natl Acad Sci USA, 2009). Vi har også undersøkt de prosesser som skjer i cellene ved knockdown av NATH-hARD1 og funnet at flere distinkte cellesignaleringsveier er aktiverte. Både p53-avhengige og p53-uavhengige mekanismer er involvert i cellesylusarresten og celledøden som oppstår etter NatA knockdown (Gromyko, submitted). NATH ble funnet involvert i 5-Fluoruracil toksisitet (Takubo, Antican Drugs, 2009).

NatA komplekset ble også funnet involvert i regulering av mutant-Huntingtin aggregering via et Huntingtin interagerende protein kalt HYPK (Arnesen, submitted). Mutant Huntingtin er underliggende årsak til Huntingtons sykdom.

I forhold til lavere organismer har menneskeceller et mer komplekst system for å acetylere N-terminalen til proteiner. Vi har vist at det finnes flere NATs i humane celler sammenlignet med gjær, blant annet hNAT2/hNaa16p som danner et alternativt NatA kompleks med hARD1 (Arnesen, BMC Biochem, 2009).
Andre nye humane NAT enzymer som de humane NatB og NatC kompleksene har en signifikant betydning i regulering av cellevekst/apoptose (Starheim, Biochem J, 2008, Starheim, Mol Cell Biol, 2009).
Human Naa50p (NatE) som er involvert i regulering av cellesyklus og kromosomsegregering ble presentert som et helt nytt og unikt enzym som både fungerer som NAT og KAT/HAT (lysine acetyltransferase) (Evjenth, J Biol Chem, 2009).
Et annet helt nytt enzym (NatF) involvert i regulering av anafase og apoptose er også biokjemisk og cellebiologisk kartlagt for første gang (Arnesen, unpublished).

Som en oppsummering av de internasjonale møter som er arrangert i feltet ble det i 2009 utgitt en samling artikler i BMC Proceedings.

Dette postdoktorprosjektet ble avsluttet i år.

9 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Arnesen Thomas, Van Damme Petra, Polevoda Bogdan, Helsens Kenny, Evjenth Rune, Colaert Niklaas, Varhaug Jan Erik, Vandekerckhove Joël, Lillehaug Johan R, Sherman Fred, Gevaert Kris
Proteomics analyses reveal the evolutionary conservation and divergence of N-terminal acetyltransferases from yeast and humans.
Proc Natl Acad Sci U S A 2009 May;106(20):8157-62. Epub 2009 mai 6
PMID: 19420222

Starheim Kristian K, Gromyko Darina, Evjenth Rune, Ryningen Anita, Varhaug Jan Erik, Lillehaug Johan R, Arnesen Thomas
Knockdown of human N alpha-terminal acetyltransferase complex C leads to p53-dependent apoptosis and aberrant human Arl8b localization.
Mol Cell Biol 2009 Jul;29(13):3569-81. Epub 2009 apr 27
PMID: 19398576

Målen Hiwa, Lillehaug Johan R, Arnesen Thomas
The protein Nalpha-terminal acetyltransferase hNaa10p (hArd1) is phosphorylated in HEK293 cells.
BMC Res Notes 2009;2():32. Epub 2009 mar 2
PMID: 19284711

Arnesen Thomas, Gromyko Darina, Kagabo Diane, Betts Matthew J, Starheim Kristian K, Varhaug Jan Erik, Anderson Dave, Lillehaug Johan R
A novel human NatA Nalpha-terminal acetyltransferase complex: hNaa16p-hNaa10p (hNat2-hArd1).
BMC Biochem 2009;10():15. Epub 2009 mai 29
PMID: 19480662

Takubo Kazuko, Tsuchiya Hiroyuki, Kurimasa Akihiro, Arnesen Thomas, Ryoke Kazuo, Shiota Goshi
Involvement of N-acetyltransferase human in the cytotoxic activity of 5-fluorouracil.
Anticancer Drugs 2009 Sep;20(8):668-75.
PMID: 19561488

Arnesen Thomas
Protein N-terminal acetylation: NAT 2007-2008 Symposia.
BMC Proc 2009;3 Suppl 6():S1. Epub 2009 aug 4
PMID: 19660094

Polevoda Bogdan, Arnesen Thomas, Sherman Fred
A synopsis of eukaryotic Nalpha-terminal acetyltransferases: nomenclature, subunits and substrates.
BMC Proc 2009;3 Suppl 6():S2. Epub 2009 aug 4
PMID: 19660095

Starheim Kristian K, Gromyko Darina, Velde Rolf, Varhaug Jan Erik, Arnesen Thomas
Composition and biological significance of the human Nalpha-terminal acetyltransferases.
BMC Proc 2009;3 Suppl 6():S3. Epub 2009 aug 4
PMID: 19660096

Evjenth Rune, Hole Kristine, Karlsen Odd A, Ziegler Mathias, Arnesen Thomas, Lillehaug Johan R
Human Naa50p (Nat5/San) displays both protein N alpha- and N epsilon-acetyltransferase activity.
J Biol Chem 2009 Nov;284(45):31122-9. Epub 2009 sep 10
PMID: 19744929

3 forskningspublikasjoner i 2009

Evjenth R, Hole K, Karlsen O, Ziegler M, Arnesen T, Lillehaug J
Human Nat5/San, a novel protein expressing both N-alpha and N-epsilon acetyltransferase activity
FASEB J. 2009 23:LB188

Starheim K, Arnesen T, Gromyko D, Ryningen A, Evjenth R, Varhaug J, Lillehaug J
Identification and characterization of the human N-acetyltransferase complexes hNatB and hNatC.
FASEB J. 2009 23:LB208

Wei W, Yi X, Arnesen T, Gao Y, Yu XD
Carboxyl terminus of Hsc70-interacting protein is required for ubiquitination and acetylation-mediated degradation of HIF-1 a
CLINICAL & EXPERIMENTAL METASTASIS 2009 26(7):905

Forskerutdanning - postdoc 911385

Phenotypic heterogeneity of human glucokinase (MODY2) mutations. Structure, function and regulatory mechanisms

Prosjektansvarlig: **Ingvild Aukrust** (Ingvild.aukrust@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Fenotypisk studie av diabetes-relaterte glukokinase mutasjoner

Glukokinase er et nøkkelenzym i leverens regulering av blodsukkernivået og i frisettingen av insulin fra beta-cellene i bukspyttkjertelen. Funksjonelle studier av normalt enzym og ulike mutante former som fører til en spesiell form av diabetes (MODY2), er et viktig grunnlag for å kunne gi disse pasientene best mulig behandling.

Blodsukkernivået er nøye regulert for at viktige funksjoner i kroppen skal ivaretas og for at det ikke skal utvikles sykdom. Lever og bukspyttkjertel står sentralt i denne reguleringen hvor deres felles enzym glukokinase omdanner glukose til glukose-fosfat. Glukokinase er et nøkkelenzym i leverens regulering av blodsukkernivået (normalt 4-8 mmol/l) og i reguleringen av beta-cellenes frisetting av insulin (”glukosesensor-funksjon”). Det meste av enzymet (95 %) finnes i leveren, der det er sentralt i lagringen av glykogen ved økt blodsukkernivå.

Det er kjent mer enn 600 mutasjoner i glukokinasegenet. Heterozygote, inaktiverende mutasjoner resulterer oftest i en mild form for diabetes (MODY type 2 - Maturity-Onset Diabetes of the Young, også kalt GCK-MODY), mens homozygote, inaktiverende mutasjoner fører til en mer alvorlig form for diabetes, permanent neonatal diabetes. For å forstå de molekylære mekanismer for funksjonstapet ved de inaktiverende mutasjonene benyttes et bredt spekter av proteinkjemiske, biofysiske og cellebiologiske metoder. En spesiell fokus er på de mutasjonene hvor funksjonstapet kan være relatert til post-translasjonelle modifikasjoner eller cellulær ustabilitet av enzymet, eller at mutasjoner kan endre enzymets binding til interaksjonspartnere, som det pro-apoptosiske proteinet BAD i mitokondriet. Lite er kjent om mekanismen for interaksjonen mellom BAD og glukokinase samt dets funksjonelle betydning for cellens glukosemetabolisme og mulig kobling til programmert celledød (apoptose). Studiet av BAD/GK-komplekset i mitokondriene blir nå utført ved Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, i Boston, USA, hvor Ingvild Aukrust jobber 1 år under veiledning av Dr. Kulkarni. Hans gruppe har studert BAD/GK-komplekset grundig i flere typer relevante celler, og deres ekspertise vil dermed være til stor fordel for prosjektet.

Når en studerer glukokinase i laboratoriet (både det normale enzym og de mutante former), overuttrykkes enzymet ofte i bakterien E. Coli for å kunne produsere det i store mengder, og deretter renses det ved spesifikke metoder. Når en videre studerer funksjonen til de mutante diabetes-assosierte formene finner en som oftest at enzymaktiviteten er redusert, men i noen tilfeller er enzymaktiviteten normal, til tross for at pasientene har diabetes. Det er derfor nødvendig å lete etter andre forklaringer for tapet av funksjon. Proteiner som lages i kroppen (kontra i E. Coli) får ofte endrete egenskaper ved post-translansjonelle modifiseringer som i mange tilfeller fører til at det samme protein kan ha ulike funksjoner i cellen, alt etter behov. Vi publiserte i 2007 en artikkel i Journal of Biological Chemistry som viste at glukokinase i insulinproduserende celler blir modifisert ved at et lite protein, ubiquitin, festes til enzymet. En slik ubiquitin-merking er ofte et signal om at proteinet er uønsket eller skadet (ved mutasjon) og må brytes ned av cellulære strukturer som kalles proteasomer. Ubiquitinering av glukokinase er nettopp et slikt signal for nedbrytning og kan vise seg mer aktiv i forhold til de muterte former av enzymet.

En annen post-translasjonell modifisering av glukokinase som vi arbeider med er SUMOylering. SUMO (Small Ubiquitin-like MOdifier) er et lite protein som i struktur likner ubiquitin, og som kan festes til proteiner på samme måte som ubiquitin. I motsetning til ubiquitinering er ikke SUMOylering et direkte signal om at proteinet skal brytes ned, men det kan bl.a. endre proteinets cellulære lokalisering, stabilitet og aktivitet. Vi har nå vist at glukokinase også SUMOyleres og at glukokinase fra bukspyttkjertel blir bedre SUMOylert enn glukokinase fra lever. Studiene våre tyder også på at SUMOylering kan ha en stabiliserende effekt på glukokinase, kan øke enzymets aktivitet og kan også være involvert i subcellulær lokalisering av glukokinase. Disse studier vil gi større forståelse av

hvordan glukokinase reguleres i cellen, og videre undersøkelser vil vise hvorvidt muterte (pasient) former av glukokinase reguleres forskjellig av SUMO enn det normale enzymet.

2 forskningspublikasjoner i 2009

Aukrust I, Bjørkhaug L, Molnes J, Søvik O, Njølstad PR og Flatmark T
Ubiquitination and SUMOylation of human glucokinase
EASD Study Group on Genetics of Diabetes "The Genotypes and Phenotypes of Diabetes", Solstrand, Bergen, Norge, 22.-26. april 2009

Bjørkhaug L, Aukrust I, Molnes J, Njølstad PR og Flatmark T
Ubiquitination and SUMOylation of human glucokinase
Keystone Symposia "The many faces of ubiquitin", Copper Mountain, Colorado, USA, 11.-16. januar 2009

Forskerutdanning - postdoc 911464

Can imaging markers predict the clinical course in early Parkinson's disease and cognitive impairment?

Prosjektansvarlig: **Mona K Beyer** (bemk@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Bildeforandringer i forløpet av Parkinson's sykdom

Kan tidlige forandringer i hjernen på MR-bilder si oss noe om hvordan sykdommen vil utvikle seg for Parkinsonpasienter?

Sykdomsforløpet hos pasienter med Parkinson's sykdom kan være veldig forskjellig fra pasient til pasient. For pasient, pårørende og behandlingsapparatet kan det være av stor betydning å finne markører som kan indikere hvordan sykdomsforløpet vil bli. Dette for blant annet å planlegge behandling og oppfølging.

Vi studerer pasienter med sykdommen i tidlig fase for å se om det er mulig å finne hjerneforandringer som kan predikere utviklingen av sykdommen. For å finne ut av dette har vi i forbindelse med Parkvest prosjektet på sør- og vestlandet undersøkt alle pasienter med Parkinson's sykdom i en periode fra 2004 - 2006 med oppfølgende undersøkelser i 2007-2009. Pasientene har vært til omfattende undersøkelser hos sykepleier og nevrolog, og i tillegg er det tatt MR bilder av hjernen. Sentrene som er med i prosjektet er Sørlandet sykehus, Arendal, Stavanger Universitetssjukehus, Haugesund sykehus, Haukeland sykehus, Bergen og Førde sentralsjukehus, Førde.

I dette prosjektet analyseres bildene som er tatt av hjernen blant annet i samarbeid med forskere ved Mary S Easton Center for Alzheimer's Disease Research, ved David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles. Vi vil studere strukturer i hjernen som har med bevegelsesforstyrrelser å gjøre (nucleus caudatus), samt hippocampus som er kjent for å påvirkes tidlig ved f eks Alzheimer sykdom. Vi har også startet med undersøkelser av hjernens væskefylte hulrom, ventrikkelsystemet.

Et av målene med prosjektet er å se om vi kan finne forandringer som kan forutsi tidlig utvikling av demens. Vi er også interessert i å se hjerneforandringene i sammenheng med tester som undersøker pasientenes hukommelse og andre funksjoner som er kjent for å påvirkes ved Parkinsons sykdom. Et annet mål er å finne de forandringene som er mest følsomme for, og sikre med tanke på å forutsi rask eller langsom utvikling av sykdommen. Siden vi har en studie basert på et utvalg av alle nye pasienter med sykdommen innenfor en definert periode i et geografisk område, tror vi det er god sjanse for å finne slike forandringer hvis de er der.

I løpet av 2009 er analyser av hippocampus og ventrikkelsystemet gjennomført. Foreløpige resultater viser at pasientgruppen har områder hvor hippocampus har mindre volum enn hos friske i kontrollgruppen. Samtidig finner vi at ventrikkelsystemet er større hos pasientene enn i kontrollgruppen. Dette tyder på at pasienter med Parkinsons sykdom allerede tidlig i sykdomsforløpet har påvisbare forandringer som ikke tidligere er vist. I 2010 vil det bli gjort enda flere analyser for å se på hvordan disse forandringene henger sammen med pasientenes symptomer. Studien skal følge pasientene i en 10-års periode og avsluttes etter planen i 2016. Før det planlegges det en rekke oppfølgingsundersøkelser av pasientene – også med MR.

Forskerutdanning - postdoc 911466

Identifisering av gener assosiert med arvelig øyesykdom

Prosjektansvarlig: **Cecilie Bredrup** (cecilie.bredrup@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

En stor andel øyesykdommer er forårsaket av arvelige faktorer. Å identifisere den genetiske årsak til sykdommene er et viktig utgangspunkt for nøyaktig diagnostikk. I tillegg er det viktig for å kunne kartlegge geners funksjon i utvikling av øyesykdom og også å analysere sykdomsassosierte gener sin betydning for øyets utvikling i modellsystemer.

Prosjektet er et samarbeid mellom Øyeavdelingen og Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin ved Haukeland Universitetssykehus. I tillegg er det etablert samarbeid med andre forskergrupper ved Institutt for biomedisin, ved Sars-senteret og ved Institutt for biologi. Gruppen har kartlagt en rekke familier og identifisert det muterte genet hos flere av disse. Konsekvensen av mutasjoner har videre vært analysert både molekylært og ved hjelp av morfologiske studier. I tillegg har vi laget modellorganismer, dels for å se hvilke konsekvenser en mutasjon får hos en annen art, dels med tanke på intervensjonsstudier.

Prosjektet er en videreføring av gruppens arbeidet og tar utgangspunkt i tre kilder til å identifisere familier med arvelige øyesykdommer. 1) Magnus Odlands arbeid på 70-tallet hvor han kartla synshemmede og blinde i Hordaland. 2) Vår egen nasjonale kartlegging av synshemmede barn og unge etter informert samtykke. 3) Øyeavdelingens arkiv.

Prosjektet ble påbegynt 1. oktober 2009 og er således i startfasen. Arbeidet så langt har vært konsentrert om å identifisere familier som kan være aktuelle å studere nærmere. Vi har foreløpig identifisert 3 familier med en uvanlig fenotype. En familie med en sannsynlig ciliopati hvor øynene er affisert. Denne familien er pasienter hos oss og er svært interessert i nærmere utredning. Vi er i ferd med å søke om de nødvendige tillatelser. To andre familier har også en uvanlig fenotype og kan være aktuelt å gå videre med.

Videre har vi bidratt med en grundig øyeundersøkelse av pasienter med PHARC syndrom som nylig ble beskrevet av våre samarbeidspartnere. Dette arbeidet vil bli publisert ila 2010.

Forskerutdanning - postdoc 911270

Systemiske inflammasjonsmarkører ved KOLS

Prosjektansvarlig: **Tomas Mikal Lind Eagan** (tomas.eagan@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Prosjektets hovedmål er å undersøke nye inflammasjonsmarkører ved kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), for å kartlegge potensielle patofysiologiske mekanismer. Prosjektet henter data fra studien BergenKOLS, som er en 3-årig oppfølging av 433 pasienter med KOLS og 233 kontrollpersoner uten KOLS. Studien er utgått fra Lungeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus.

BergenKOLS startet i 2006, og er nå i siste fase av datainnsamlingen. For dette prosjektet er data innsamlet ved inklusjon i 2006 og 2007 brukt. De to hovedspørsmålene har vært 1) om en undersøkt markør har vært assosiert med det å ha KOLS (høyere eller lavere hos pasienter med KOLS versus personer uten KOLS), og 2) om det innen KOLS gruppen er sykdomskarakteristika som er spesielt assosiert med nivået av gitte markører.

Vi har undersøkt markører assosiert med generell inflammasjon som C-reaktivt protein (CRP), tumor nekrose faktor (TNF) – aksen, som TNF-R1 og OPG, kjemokiner for forskjellige typer av hvite blodlegemer (NAP-2, MCP-4, og CXCL16), og markører involvert i naturlig immunitet som mannose-bindende lectin (MBL) og lipocalin-2.

Selve ELISA analysene av inflammasjonsmarkørene er utført i samarbeid med forskningsgruppen til Dr Aukrust, Medisinsk Avdeling, Rikshospitalet.

Blant KOLS pasientene har vi undersøkt spesielt om lungefunksjon (FEV1), tendens til å ha hyppige, alvorlige eksaserbasjoner, kjent respirasjonssvikt (hypoksi) og tap av fett fri masse (kacheksi), var assosiert med høyere eller lavere nivåer av inflammasjonsmarkørene. Videre har vi sett på betydningen av samtidig annen sykdom hos pasienter med KOLS, som koronarsykdom og hypertensjon.

Per dato er to artikler publisert og 2 innsendt på materialet. I den ene artiklen beskriver vi forekomsten av MBL i plasma hos pasienter og friske. Forekomsten var jevnt fordelt, dvs det var ingen forskjell mellom gruppene. MBL inngår som en del av naturlig immunitet, men konklusjonen fra denne kohorten er altså at defekt produksjon av MBL ikke påvirker risiko for utvikling av KOLS, eller risiko for spesielt hyppige eksaserbasjoner.

I den andre artikkelen beskrives nivåene av CRP, TNF-R1, OPG, NAP-2, MCP-4 og CXCL16 iblant pasienter og friske, og blant undergrupper av KOLS pasienter. Pasienter har i snitt ca dobbelt så høy CRP som friske kontroller. Også løselig TNF-R, OPG og for menn MCP-4 viste forskjeller mellom pasienter og friske, mens nivåene av kjemokinene NAP-2 og CXCL16 ikke var forskjellige mellom gruppene. Videre var nivåene av inflammasjonsmarkører høyere spesielt hos pasienter med svært hyppige eksaserbasjoner.

Disse funnene vil bli brukt i planlegging av de videre analysene som vil følge kohorten i 3 år, og se om nivåene av inflammasjonsmarkører predikerer fremtidig risiko for eksaserbasjoner blant annet.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Eagan T M L, Ueland T, Wagner P D, Hardie J A, Mollnes T E, Damås J K, Aukrust P, Bakke P S
Systemic inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease - results from the Bergen COPD Cohort Study.
Eur Respir J 2009 Jul. Epub 2009 jul 30
PMID: 19643942

Eagan Tomas Ml, Aukrust Pål, Bakke Per S, Damås Jan Kristian, Skorge Trude D, Hardie Jon A, Ueland Thor, Mollnes Tom Eirik
Systemic mannose-binding lectin is not associated with chronic obstructive pulmonary disease.
Respir Med 2009 Oct. Epub 2009 okt 14
PMID: 19836222

Forskerutdanning - postdoc 911467

Estrogen Receptor Coactivators In Breast Cancer

Prosjektansvarlig: **Ingvild Sveinsgjerd Fenne** (ingvild.fenne@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Østrogenreseptorkoaktivatorar i brystkreft

Brystkreft rammar i dag nær 1 av 10 kvinner i Noreg. Auka kunnskap om østrogen-mediert gentranskripsjon i brystkreftceller er nødvendig for å kunne å forstå mekanismane ved anti-hormonell behandling. Koaktivatorane (Steroid Receptor Coactivators) SRC-1, SRC-2/GRIP1 og SRC-3/AIB1 vert overuttrykte i mange former for kreft, inkludert brystkreft. Koaktivatorane regulerer østrogenreseptor (ERα)-avhengig gentranskripsjon. Vi ønskjer å finne ut meir om funksjonen til SRC-2/GRIP1 i brystkreftceller.

Vi har vist at aktiviteten til SRC-2/GRIP1 i motsetnad til SRC-1 og SRC-3 blir nedregulert ved aktivering av ein cAMP avhengig protein kinase, PKA. Vi har identifisert domenet av SRC-2/GRIP1 (aminosyre 347-758) som er krevd for PKA-mediert degradering. Vi har i tillegg utført ein metode kalla "yeast two-hybrid screening" av SRC-2/GRIP1 347-758 for å identifisera ukjende SRC-2/GRIP1-bindande protein som kan vera involverte i reguleringa av SRC-2/GRIP1. Her identifiserte vi fleire nye SRC-2/GRIP1-bindande protein, bl.a. ein tumor suppressor. Nylege resultat tyder på at denne tumor suppressoren inhiberer transkripsjonsaktiviteteten til ERα- og også SRC-2/GRIP1-koaktivatorfunksjonen i MCF-7 brystkreftceller.

Vi har utført ein metode kalla Chromatin Immunoprecitation (ChIP) for å studera rekruttering av endogen SRC-2/GRIP1 og SRC-3/AIB1 til ERα-målgen etter aktivering av PKA. Her har vi vist at ved korttidsstimulering av PKA får vi ei rekruttering av SRC-2/GRIP1 og AIB1/SRC-3 til promoteren pS2.
For å få eit nærare innsyn i funksjonane til SRC-2/GRIP1 og SRC-3/AIB1 i brystkreftceller, har vi laga og dyrka opp MCF-7 cellelinjer der ekspresjonen av desse proteina er stabilt slått ut (vha short hairpin RNA (sh-RNA) teknikk). Nylege resultat der vi målte transkripsjonsaktiviteten til ERα i desse cellene viste ein reduksjon i PKA-mediert aktivering av ERα-avhengig transkripsjon i både SRC-3- og SRC-2-underuttrykkande MCF-7 celler samanlikna med kontrollcellene. Både SRC-2 og SRC-3 har vist seg å ha betyding for vekst av brystkreftceller, men berre SRC-3 ser ut til å ha betyding for østradiol-avhengig vekst av cellene. Vi ønskjer å nytte "knock-out" cellen til å mellom anna studere kva roller desse koaktivatorane har i cAMP-PKA-regulert vekst av brystkreftceller.
Funksjonen til SRC-2/GRIP1 i brystkreftutvikling er relativt mindre studert enn for SRC-3/AIB1. Vi har utført genekspresjonsanalyse (mikromatrisestudie ved Norwegian Microarray Consortium (NMC-UiB)) av brystkreftceller med utslått SRC-2/GRIP1, og av kontrollceller som var behandla eller ikkje med PKA-aktiverande reagentar. Vi er også i ferd med å laga prøvar for analyse ved såkalla ChIP-sekvensering. Ved hjelp av ChIP-sekvensering kan vi identifisera gen og promoterregionar som vert regulerte av SRC-2/GRIP1 i fråver og nærver av østradiol og PKA. På grunnlag av desse studiane håpar vi å få meir innsyn i korleis østrogen verkar på proliferasjonen av brystkreftceller.
Dette vil kunne bidra til meir kunnskap om kva som skjer ved anti-hormonell behandling av brystkreft.

4 forskningspublikasjoner i 2009

Hoang, Tuyen; Fenne, Ingvild Sveinsgjerd; Bergsvåg, Mari; Johannessen, Mona; Lien, Ernst Asbjørn; Moens, Ugo; Stallcup, Michael R.; Mellgren, Gunnar.
The Role of PKA and CREB in regulation of the Steroid Receptor Coactivator GRIP1/SRC-2.
EMBO2009- Nuclear Receptors: from Molecular Mechanisms to Molecular Medicine

Christensen, Monika; Fenne, Ingvild Sveinsgjerd; Flågeng, Marianne Hauglid; Almås, Bjørg; Lien, Ernst Asbjørn; Mellgren, Gunnar.
PTH inhibits ligand-dependent activation of estrogen receptor alfa in MC3T3 osteoblasts.
ENDO 2009

Christensen, Monika; Fenne, Ingvild Sveinsgjerd; Flågeng, Marianne Hauglid; Almås, Bjørg; Lien, Ernst Asbjørn; Mellgren, Gunnar.
PTH inhibits ligand-dependent activation of estrogen receptor alfa in MC3T3 Osteoblasts
Spetses summer School on Nuclear Receptor Signalling; 2009

Fenne, Ingvild Sveinsgjerd; Flågeng, Marianne Hauglid; Hoang, Tuyen; Mellgren, Gunnar.
Role of the cAMP-PKA Signaling Pathway in the Regulation of ERalpha-dependent transcription by Steroid Receptor Coactivators in, EMBO2009- Nuclear Receptors: from Molecular Mechanisms to Molecular Medicine

Forskerutdanning - postdoc 911462

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 Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Funksjonell MR ved livmorkreft

Livmorkreft er den vanligste formen for underlivskreft i Norge. Karnydannelse er nødvendig for vekst og spredning av en kreftsvulst. I dette prosjektet benyttes funksjonell MR til å kartlegge karnydannelsen i svulster, noe som kan gi bedre verktøy for å måle respons ved målrettet behandling, sier overlege og forsker Ingfrid S. Haldorsen.

Livmorkreft er den hyppigste formen for underlivskreft i vestlige land og forekomsten øker. Hos 15-20 % av pasientene har sykdommen et aggressivt forløp. Karnydannelse (angiogenese) er nødvendig for vekst og spredning av en kreftsvulst. Vevsundersøkelser av svulster har avdekket en rekke markører som har sammenheng med økt kardannelse i kreftsvulsten. Uttrykk av slike markører i svulstvevet har vist seg å være relatert til tilbakefall og mulighetene for helbredelse ved livmorkreft. Nye avanserte MR metoder kan kartlegge funksjonelle aspekt ved en kreftsvulst. Grad av karnydannelse i svulsten er et eksempel på dette, og slike funn kan gi nyttig informasjon om sykdommens aggressivitet.

Pasienter med nydiagnostisert livmorkreft utredes før operasjon med en MR undersøkelse ved Haukeland Universitetssykehus. I denne inngår funksjonelle MR opptak som kan brukes til å kartlegge karnydannelsen i kreftsvulsten. Når pasientene opereres tas det vevsprøver for videre undersøkelser slik at funnene ved MR undersøkelsen sammenholdes med ulike markører for karnydannelse. Vi er i ferd med å høste nyttig erfaring i dette arbeidet, og har så langt inkludert over 30 pasienter i studien, sier Ingfrid S. Haldorsen. På sikt håper vi at funksjonell MR undersøkelse kan muliggjøre tidlig igangsettelse av skreddersydd behandling tilpasset svulstens egenskaper hos den enkelte pasient. Dette vil særlig være viktig for en undergruppe av pasientene med aggressiv sykdom der vi i dag har lite effektiv behandling å tilby, avslutter Ingfrid S. Haldorsen.

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 funksjon: Standard allogen benmargstransplantasjon.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Regulering av angiogenese i benmargen er viktig i utviklingen av AML. Vi studerer interaksjoner mellom benmarg endotelceller og primære human akutt myelogen leukemi (AML) celler. Målet er å få en bedre forståelse av angiogenese som risikofaktor i AML.

Akutt myelogen leukemi (AML) er en aggressiv blodsykdom som fører til benmargsvikt. Benmarg finnes i knoklenes marghule og utgjør omtrent 5% av kroppens totale vekt. I benmargen pågår hematopoiesen som er en fellesbetegnelse på dannelsen av alle typer blodceller. Ved utvikling av AML, så mister de hvite blodcellene i benmargen evnen til å differensiere, men har ofte økt evne til å både dele seg og overleve. Dermed skjer en opphopning av umodne hvite blodceller i benmargen som forstyrrer den pågående normal hematopoiesen.

Benmargen består også av benmargsceller som kalles stromale celler, i tillegg til ekstracellulær matrix og blodkar. Endotelceller er en type stromacelle som kler innsiden av alle blodkar, også de små blodkarene som finnes i benmargen. Disse cellene er sentrale i dannelsen av nye blodkar fra allerede eksisterende kar; en prosess som kalles angiogenese. Benmargs-angiogenese synes å være viktig i sykdomsutvikling ved AML. Det er økt kartetthet i benmargen hos pasienter med AML, som også er vist å ha prognostisk verdi. Dessuten så synes endotelceller også å ha en viktig rolle i resistensutvikling, med tanke på risiko for tilbakefall av sykdommen etter intensiv cytostatikabehandling.

Benmarg endotelceller produserer et mangfold av vekstfaktorer og kan gjennom direkte celle-celle kontakt og lokal utskillese av ulike vekstfaktorer påvirke leukemisk cellevekst. I dette prosjektet så holder vi på i første omgang å etablere en metode for å isolere og dyrke mikrovaskulære endotelceller fra human benmarg. Disse cellene vil bli karakterisert med hensyn til uttrykk av membranmolekyler og produksjon av vekstfaktorer. Enn videre vil vi bruke benmarg endotelceller i in vitro celledyrknings-modeller for å studere den gjensidige påvirkningen mellom endotelceller og primære human AML celler. Vi vil også undersøke hvordan endring på oksygenering (slik at oksygen nivået tilsvarer det som naturlig finnes i benmargen) påvirker interaksjonen mellom endotelceller og leukemiceller.

Forskerutdanning - postdoc 911463

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
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Nye måtar for behandling av leukemi

Me vil utvikla nye behandlingsmåtar mot leukemi ved hjelp av nanopartiklar og nye stoff frå marine mikroorganismar. Samstundes prøver me å læra meir om leukemiceller i seg sjølv og korleis dei interagerer in vivo. Dette kan gje verdifull informasjon når me skal utvikla nye lækjemiddel, og ikkje minst når desse skal evaluerast i dyremodellar.

I løpet av oppstarten av prosjektet er dette progresjonen i dei ulike delprosjekta.

1: Utvikling av nye anti-cancer lækjemiddel. Dette prosjektet er delfinansiert av andre prosjekt. Me har testa om lag 25 analogar av "moderstoffet" (BE) mot leukemiceller og coloncancerceller. Me fann fleire med god aktivitet som var meir vassløyselege enn BE, og difor mogeleg å injisera intravenøst til mus. Nokre av desse er allereie testa for toksisitet i mus, og dei vil verta testa på musemodellar for leukemi so snart me har nok stoff tilgjengeleg. Me har i tillegg identifisert kva delar av molekylet som er viktig for bioaktiviteten. Herfindal har også vore delaktig i isolering og kjemiske analyser av ei cellegift isolert frå khat-blad. Dette er gjort i samarbeid med Prof. Bjørn Tore Gjertsen ved Inst. for Indremedisin. Me vil arbeida vidare med dette stoffet for å finna om det har potensiale som lækjemiddel mot leukemi eller andre kreftformer.

2: Bruk av nanopartiklar i behandling av leukemi. Herfindal har i samarbeid med Dr. G. Barratt (Univ. Paris 11) starta utviklinga av nanopartiklar for svært hydrofobe stoff (relatert til delprosjekt 1). Me prøvde fyrst å innkapsla BE og ein analog i partiklar med lipidkjerne ved hjelp av presipiteringsmetode, men stoffet var for hydrofobt til dette. Me har difor starta uttesting av evaporeringsmetode for innkapsling av BE. Eit anna delprosjekt med nanopartiklar går ut på å kombinera konvensjonelle cytostatika med nye stoff for å forbetra effektiviteten mot leukemicellene og redusera bieffektar. Døskeland et al. (2008) har tidlegare synt at ein kan auka effekten av cellegifta daunorubicin ved å bruka den saman med proteinsyntesehemmarar. Dette auka den cytostatiske effekten på leukemiceller in vitro, og betra overleving av dyr med leukemi. Me har starta utviklinga av liposom med proteinsyntesehemmarar inkorporert i membranen. Liposoma vil også innehalda daunorubicin, og me vil då ha ein nanopartikkel med to aktive stoff. Tilslutt festar me folinsyre på utsida av liposoma, slik at dei lettare vil festa seg på utsida av leukemicellene. Herfindal reiste til Paris 16. jan 2010 for å fortsetja utviklinga av partiklar med hydrofobe stoff, og avanserte liposom.

3) Utgreiing av leukemiceller si mekanisme for spreiing til ulike organ. PhD Endre Kjærland fann under sitt doktorarbeid at leukemiceller er avhengige av intakt aktin for å kunna laga membranutposingar. Slike membranutposingar er viktige for at cellene skal migrera ut frå beinmargen og inn i blodbana. Me fann at celler med delvis defekt aktin gjev mindre aggressivt sjukdomsforløp i mus. Vidare fann me skilnader i distribusjon av leukemiceller med intakt og delvis defekt aktin i blod, beinmarg og hjerne. Desse data vil kunna gje ny kunnskap om korleis leukemiceller spreier seg til t.d. hjernehinner.

Forskerutdanning - postdoc 911329

Development of viral vector technology to study the molecular mechanisms involved in malignant transformation

Prosjektansvarlig: **Peter Huszthy** (Peter.Huszthy@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Viral vektormediert onkolytisk terapi i hjernesvulster

I 2009 arbeidet undertegnede i et laboratorium i USA der vi undersøkte et genleveringssystem styrt av tamoxifen. I tillegg ble to manuskripter publisert som ofattet studier av viral vektormediert onkolytisk terpai på hjernesvulster.

1. Effekten av onkolytisk herpesvektor G207 i glioblastom xenografter. I 2008 publiserte vi en studie som sammenliknet effekten av et onkolytisk herpes simplex virus vektor (G207), i en rottemodell av human glioblastom. Resultatene fra denne studien var publisert i Clinical Cancer Research, 14 (5). Den 15.oktober 2009 har vi publisert del 2 av denne studien i tidsskriftet Gene Therapy. Publikasjonen belyser effekten av G207 på proliferasjon, apoptose, kartetthet/karareal og CD68-positive celler (makrofager/microglia; dvs. cellulære immunresponser) i humane glioblastom xenografter implantert i rottehjerner. Det er gjort kvantitative sammenlikninger på disse parametrene mellom kontrollsvulster og virusvektorbehandlete svulster. Vi viser at i deler av svulstvevet der G207 har infisert tumorceller har vi betydelig mindre celledelinger, flere tilfeller av apoptose, færre kar og flere inflammatoriske vertsceller. Dette peker på at dette viruset har hemmende egenskaper på tumorvekst.

2. Vi har også jobbet med et lentiviralt vektorsystem, der vi har sammenliknet infeksjonseffektiviteten til to ulike lentivektorer, en med VSV-glykoprotein-kappe og en med LCMV-glykoprotein-kappe i vår rottemodell av GBM. Vi har først testet ut disse vektorene med GFP-transgen (markørgen, som tillater kvantifisering av infeksjonsareal) i GBM rottemodellen vi har her i Bergen, og funnet at de er omtrent like gode til å infisere svulstene. Vi har også gjennomført en overlevelseskurve med VSV-lentivektorene og TK-transgenet i en ”suicide gene therapy” tilnærming, og funnet at begge disse vektorene gir signifikant overlevelsesforlengelse for rottene implantert med humane glioblastom-sferoider. Dette er oppsiktsvekkende, da det er første gang vi ser en slik klar terapeutisk effekt i vår maligne gliommodell. Resultatene var publisert i PLOS One i juli 2009.

3. I tillegg har vi lagt ned mye arbeid i å se på transplantasjon av humane glioblastom biopsisferoider i rotter som har et fullverdig immunsystem og sammenliknet dette med vår velbrukte GBM modell som anvender atymiske rotter. Rottene med fullt immunrespons er av den samme stammen, og de avles sammen regelmessig. Vi har arbeidet med å sammenlikne overlevelsestider og tranplantasjonsrater og karakterisert hvilke cytokiner som kan settes i sammenheng med avstøtning versus toleranse i immunkompetente rotter. Hovedmålsetningen med prosjektet var å belyse hvilke faktorer styrer toleranse versus avstøtning av svulster i hjernen. Dette arbeidet ferdigstilles tidlig i 2010.

4. I året 2009 var undertegnede på et laboratorium i California (City of Hope National Medical Center) der jeg jobbet med et tamoxifenstyrt genkontrollsystem for levering av cytokiner. Dette prosjektet regnes med å bli videreført i laboratoriet i California.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Huszthy Peter C, Giroglou Tsanan, Tsinkalovsky Oleg, Euskirchen Philipp, Skaftnesmo Kai Ove, Bjerkvig Rolf, von Laer Dorothee, Miletic Hrvoje
Remission of invasive, cancer stem-like glioblastoma xenografts using lentiviral vector-mediated suicide gene therapy.
PLoS One 2009;4(7):e6314. Epub 2009 jul 20
PMID: 19617915

Huszthy P C, Immervoll H, Wang J, Goplen D, Miletic H, Eide G E, Bjerkvig R
Cellular effects of oncolytic viral therapy on the glioblastoma microenvironment.
Gene Ther 2009 Oct. Epub 2009 okt 15
PMID: 19829315

Wang Jian, Miletic Hrvoje, Sakariassen Per O, Huszthy Peter C, Jacobsen Hege, Brekka Narve, Li Xingang, Zhao Peng, Mork Sverre, Chekenya Martha, Bjerkvig Rolf, Enger Per O
A reproducible brain tumour model established from human glioblastoma biopsies.
BMC Cancer 2009 Dec;9(1):465. Epub 2009 des 29
PMID: 20040089

Forskerutdanning - postdoc 911330

Biomaterials: Clinical consequences of implant degradation

Prosjektansvarlig: **Paul Johan Høl** (paul.hol@odont.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Metallpartikler og biologisk respons fra ortopediske implantater

Hovedmålet med denne studien er å analysere og kvantifisere nedbrytningsprodukter i vev og blodprøver fra pasienter med forskjellige typer implantater, spesielt havarerte leddproteser. Disse nedbrytningsproduktene kan føre til biologiske reaksjoner, som for eksempel nedbrytning av bein, celledød og metallallergi.

I Norge blir det utført nær 100 000 ortopediske operasjoner hvert år, og i de fleste tilfellene blir en form for implantat brukt. I følge Nasjonalt register for leddproteser ble nær 12.800 leddproteser satt inn i 2008 og antallet er økende. Den utstrakte bruken av metallimplantater innen medisin fordrer at man overvåker forekomsten av både lokale reaksjoner i vev og mer systemiske effekter av metaller. Spesielt er det uavklart om, og i hvilken grad, det forekommer ”indre allergi”, dvs. overømfintlighetsreaksjoner mot materialer hos f.eks. personer som er kontaktallergiske mot metaller. Vi undersøker derfor potensialet til en nyutviklet allergitest som utføres på pasientens blodprøve, kalt lymfocytt stimuleringstest med egenutviklede metallbaserte testsubstanser.

Hittil har vi påvist at slitasjepartikler blir frigjort fra de ortopediske implantatene, ofte så mye at de misfarger og påvirker vevet lokalt. Partiklene består både av polyetylen, en type hardplast, og ulike metaller (typisk krom, kobolt, titan, nikkel, molybden og zirkonium) og er i størrelsesorden 10 nanometer til 10 mikrometer. Kroppens immunforsvar prøver å fjerne disse partiklene og dette kan bidra til en overstimulering av de beinnedbrytende cellene rundt implantatet, som igjen kan føre til osteolyse.

Osteolyse i leddhulen og påfølgende løsning av plastkopp, var en hyppig grunn for revisjon av hofteprotesene i dette forskningsmaterialet (11 av totalt 28 leddproteser). I disse tilfellene finner man lave metallnivåer i vev og blodprøver, men desto mer plastpartikler. Vi har derimot observert forhøyede metallkonsentrasjoner i blod hvis lårbeinsstammen er løs (n=14). I samarbeid med Nasjonalt register for leddproteser undersøker vi mulige årsaker til den økte løsningen av sementerte titanstammer de siste 10 årene i Norge. De havarerte protesekomponentene samles inn i en “retrieval-bank” for videre analyse. Vanligvis festes ikke titanstammer med beinsement, fordi titan har evne til å gro fast direkte i beinet. Risikoen med å sementere titan er at de harde fyllpartiklene av zirkoniumdioksid, som blir tilsatt beinsementen som et røntgenkontrastmiddel, sliter ned det beskyttende oksygenbelegget på titanoverflaten.

Vi har nettopp startet rekruttering av pasienter som får satt inn leddproteser som bevarer lårbeinet og kun skifter ut leddflatene med metall-mot-metall komponenter (såkalte skallproteser eller ”resurfacing”). De gis oftest til yngre pasienter, fordi protesen med sin relativ normale hodestørrelse gir mulighet for større aktivitetsnivå enn standardproteser. Protesene er kjent for høyere metallfrigjøring enn metall-mot-plast leddproteser, og det er derfor ønskelig å overvåke nivået av metaller i blodprøver i forbindelse med rutinekontrollene.

I en delstudie av prosjektet undersøker vi den biologiske effekten av titanpartikler med nanostørrelse i cellekulturer. Disse nanopartiklene ligner nedbrytningsproduktene vi ofte ser rundt slitte leddproteser. Så langt har vi sett at nanopartiklene lett penetrerer cellemembraner og kan gi økt celledød.

Vi har i år etablert forskningssamarbeid med et forskningslaboratorium for ortopediske implantater ved Universitetet i Rostock i Tyskland. Undertegnede var på gjesteforskeropphold for å utvikle metoder for isolering og karakterisering av slitasjepartikler i vev fra proteser.

Vi håper at resultatene fra disse studiene kan hjelpe kirurgen til å velge bedre og sikrere erstatningsmaterialer for pasienten, både ved første gangs innsetting og ved revisjon.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Allouni Zouhir E, Cimpan Mihaela R, Høl Paul J, Skodvin Tore, Gjerdet Nils R
Agglomeration and sedimentation of TiO2 nanoparticles in cell culture medium.
Colloids Surf B Biointerfaces 2009 Jan;68(1):83-7. Epub 2008 sep 25
PMID: 18980834

1 forskningspublikasjon i 2009

Allouni Z, Høl PJ, Gjerdet NR, Cimpan MR
Interaction between TiO2 nanoparticles and fibroblasts
Poster, NANOMAT conference, Lillehammer 15.06 2009

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

- Hoftebruddregister (Registeret gir kun supplerende opplysninger)
- Leddproteser (Registeret gir kun supplerende opplysninger)

Forskerutdanning - postdoc 911272

Fetal size and growth

Prosjektansvarlig: **Synnøve Lian Johnsen** (sljo@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Fosterstørrelse og vekst

For å kunne overvåke fosterets utvikling trenger vi mest mulig konsis informasjon om svangerskapets alder og fosterets størrelse. Målsettingen med dette prosjektet er å kartlegge ulike sider ved fosterets vekstmønster og svangerskapslengde, samt å utvikle bedre diagnostiske metoder til klinisk bruk i svangerskapsomsorgen.

Tidlige svangerskapsdeterminanter for fostervekst og svangerskapslengde.
Vi har de senere år gjennomført flere studier knyttet til fostervekst og fostersirkulasjon. Det viser seg at leverens sirkulasjon er relatert til sunn fostervekst, og at fosterets vekst er knyttet til svangerskapslengde. Vi planlegger nå en ny studie hvor hypotesen er at tiden fra konsepsjon til implantasjon er determinant for veksthastighet hos fosteret og svangerskapslengde og at slike effekter kan avspeiles i variasjon knyttet til embryonale og føtale strukturer, samt svangerskapslengde ved fødselen. Protokoll er under utarbeidelse.

Internasjonale standarder for fostervekst
Kvinneklinikken ved Haukeland Universitetssykehus har sagt seg villig til å delta i en multisenter studie for utvikling av internasjonale vekststandarder i svangerskapet. Studien er i regi av WHO og 15 ulike land skal delta. Man skal registrere fostervekst i populasjoner med god ernæring og ulik etnisk og geografisk bakgrunn og utarbeide et felles referanseverktøy for fostervekst og aldersbestemmelse. Kvinneklinikken ved Haukeland universitetssykehus startet opp med denne studien høsten 2009, som første studiested i verden.

Vekstmønster av fosterets lårbenslengde.
Vekst av lårben i barne- og ungdomsår følger ofte sin egen persentil. Vår hypotese var at dette fenomenet er tilfelle allerede i fosterlivet. 625 fostre med serielle målinger av lårben ble analysert. Veksten av lårbenet i fosterlivet viste stor variasjon gjennom svangerskapet og fra individ til individ.

Betinget vekstvurdering
For å kunne si noe om fosterets vekst kreves flere målinger, slik at man kan vurdere utviklingen over tid. Vi har etablert en ny vekstmetode hvor vi bruker en konkret måling av fosterets størrelse på et gitt tidspunkt til å predikere forventet størrelse ved neste tidspunkt. Dette er en individtilpasset modell som vi tror gir en bedre beskrivelse av vekst enn vanlige persentiler. Vi planlegger nå en prospektiv studie for å teste ut om en slik individtilpasset modell bedre identifiserer risikosvangerskap enn den tradisjonelle metoden basert på størrelse.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Kiserud Torvid, Johnsen Synnøve Lian
Biometric assessment.
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009 Dec;23(6):819-31. Epub 2009 jul 26
PMID: 19632901

Bjørnerem Ashild, Johnsen Synnøve L, Nguyen Tuan V, Kiserud Torvid, Seeman Ego
The Shifting Trajectory of Growth in Femur Length During Gestation.
J Bone Miner Res 2009 Nov. Epub 2009 nov 23
PMID: 19929433

1 forskningspublikasjon i 2009

Johnsen SL, Kiserud T
Ultralydframstilling av fostervekst
Nor J Epidemiology

Forskerutdanning - postdoc 911326

The Mechanisms Behind Lymphedema As Studied In Genetically Engineered Mice As Basis For Translation Into Therapy

Prosjektansvarlig: **Tine Veronica Karlsen** (tine.karlsen@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

I dette studiet benytter vi oss av 2 ulike musemodeller for primært lymfødem for å studere ulike aspekter av lymfatisk dysfunksjon.

I tillegg til å være en viktig del av immunapparatet er lymfesystemet av stor betydning for å opprettholde homeostase i vevet, ved å transportere vekk overflødig væske og proteiner. Ved lymfødem oppstår det en opphopning av proteinholdig væske i vevet forårsaket av en defekt i lymfesystemet. Dette er en lidelse som kan føre til stor grad av uførhet og det finnes per i dag ingen effektiv behandling. Studier av mekanismene som underligger lymfødem er derfor av stor interesse. Også kreftsvulster har et nettverk av lymfeårer, men årenes funksjonalitet og betydning av disse for utvikling av svulsten er uklar. Lymfesystemet er også en viktig spredningsvei for kreftceller, men hvorvidt denne prosessen involverer allerede eksisterende lymfeårer eller er avhengig av nydannelse av lymfeårer er under debatt.

Musemodellene vi benytter har blitt utviklet av våre samarbeidspartnere i Finland. Chy og K14-musene har hver sin spesifikke defekt i vekstfaktorreseptorsystemet VEGFR-3, som hos begge medfører mangelfull utvikling av lymfeårer i huden og påfølgende ødem i ekstremitetene. Vi har i et tidligere studie karakterisert fysiologiske konsekvenser av Chy genotypen og har nå en artikkel klar som omhandler væskebalanse og væskedynamikk i K14-musene.

Et sentralt spørsmål ved lymfødem er i hvilken grad lymfetransporten fra vevet er påvirket. Vi har utviklet en ny, ikke-invasiv metode for kvantitering av lymfetransport ved bruk av optical imaging. Ved å injisere en fluoriserende markør som er begrenset til opptak i lymfesystemet, kan vi måle utvaskning av markøren over tid og basert på dette få et mål på lymfetransport. Med denne metoden har vi vist at lymfetransporten er redusert både i Chy og K14 mus. Gjennom et utenlandsopphold i Professor Melody Swartz's lab i Sveits har vi i tillegg lært nye teknikker for måling av lymfefunksjon og studert blant annet sammenhengen mellom reduksjon i kolesterol og forbedret lymfetransport.

For å studere betydningen av et intakt lymfesystem for utvikling og vekst av kreftsvulster har vi implantert ulike kreftcellelinjer i Chy-mus, som i tillegg til å ha et mangelfullt utviklet perifert lymfesystem, har en redusert evne til nydannelse av lymfeårer. I tillegg til en økt svulstvekst i musene med defekte lymfeårer, antyder våre nye data at også den immunologiske responsen i svulstene er endret.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Curry Fitz-Roy E, Rygh Cecilie Brekke, Karlsen Tine, Wiig Helge, Adamson Roger H, Clark Joyce F, Lin Yueh-Chen, Gassner Birgit, Thorsen Frits, Moen Ingrid, Tenstad Olav, Kuhn Michaela, Reed Rolf K
Atrial natriuretic peptide modulation of albumin clearance and contrast agent permeability in mouse skeletal muscle and skin: role in regulation of plasma volume.
J Physiol 2010 Jan;588(Pt 2):325-339. Epub 2009 nov 30
PMID: 19948658

1 forskningspublikasjon i 2009

Olsen SJ, Karlsen TV, Markhus CE, Alitalo K, Swartz M, Eikesdal HP
Role of lymphatic vessels in tumour development and progression
Poster. Angiogenesis, Helsinki, June 2009

Forskerutdanning - postdoc 911384

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
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for rusfeltet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

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 betydningsfylle patologiske tilstander, både for å kartlegge sirkulasjonsendringer og muligens foreslå nye diagnostiske metoder.

Morkakesvikt og intrauterin veksthemning er forbundet med betydelig sykelighet og dødelighet etter fødsel. Siden behandling i mors liv ikke er mulig, er overvåkningen fokusert på å finne rett forløsningstidspunkt. I denne overvåkningen har man så langt konsentrert seg på morkaken, fosterets hjerte og hjerne, og i liten grad på fosterets største metabolske organ, leveren.

Vi har undersøkt 40 fostre med veksthemning med Doppler ultralyd og kartlagt leversirkulasjonen. Med økende grad av morkakesvikt synker venøs blodtilførsel til leveren, bl.a. fordi det oksygenrike blodet fra morkaken sendes utenom leveren direkte til hjerte og hjerne. Vi fant ut, at denne mangelen delvis kompenseres ved økt blodtilførsel fra milt, magesekk og tarmen gjennom portvenen. Dette blodet er imidlertid oksygenfattig, slik at fosterets lever, og spesielt høyre lapp utsettes for en relativ oksygenmangel. Studien har gitt oss en bedre forståelse av blodstrømsendringene hos fosteret i fosterets lever ved morkakesvikt, sier Kessler. Han legger til at enkelte av blodstrømsmålingene som ble benyttet i studien kan bli del av den kliniske overvåkningen av fosteret ved morkakesvikt.

Høy fødselsvekt er en betydelig risikofaktor for fødselskomplikasjoner og utvikling av diabetes senere i livet. Ut fra leverens betydning for produksjon av vekstfaktorer er det naturlig å anta, at ikke kun veksthemmete, men også fostre med hurtig vekst viser forandringer i leversirkulasjonen. For å studere denne gruppen har vi fulgt 40 mødre som tidligere har født barn med fødselsvekt over 4200 gram med gjentatte ultralyd undersøkelser gjennom andre halvdel av svangerskapet, forteller Kessler. Vi fant at barn som var store ved fødsel hadde en betydelig økt venøs blodtilførsel til leveren, spesielt de siste ukene av svangerskapet. I motsetning til normalvektige barn, som nær termin gradvis sender mer portveneblod til leveren, er hurtig fostervekst forbundet med en kontinuerlig høy tilførsel av oksygenrikt blod fra morkaken gjennom hele svangerskapet. Disse dataene er nå under publisering.

Vi planlegger også å studere leversirkulasjonen ved såkalt tvilling – tvilling transfusjonssyndrom, en sjelden, men alvorlig komplikasjon ved eneggede tvillingsvangerskap. Behandlingen er i dag sentralisert til få sentre i Europa og prosjektet bygger derfor på et samarbeid med Universitetssykehuset i Hamburg.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Kessler Jörg, Rasmussen Svein, Godfrey Keith, Hanson Mark, Kiserud Torvid
Fetal growth restriction is associated with prioritization of umbilical blood flow to the left hepatic lobe at the expense of the right lobe.
Pediatr Res 2009 Jul;66(1):113-7.
PMID: 19287343

Forskerutdanning - postdoc 911459

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.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

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. En stor del av den kliniske virksomheten ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Haukeland Universitetssykehus, er rettet mot denne pasientgruppen. 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 tilgrunnliggende kromosomfeil eller genfeil ikke kan detekteres. Dette betyr at pr i dag er det kun ca. halvparten av mentalt retarderte individer 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 desember 2009 med følgende tittel: ”Epigenetisk dysregulering og mosaisisme som årsak til medfødte utviklingsavvik”. Hovedformålet er å finne flere genetiske årsaker til utviklingshemning, slik at det diagnostiske tilbudet til denne pasientgruppen kan forbedres.

Anvendelse av mikromatriseteknologi som diagnostisk verktøy på denne pasientgruppen har de senere år vist seg svært nyttig, og vi har påvist et tidligere ikke-påvisbart avvik hos ca. 15 % [1]. I postdoktorprosjektet vil vi anvende 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. 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 oppfølgning 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.

[1] Lybæk H, Meza-zepeda L, Kresse SH, Høysæter T, Myklebost O, Steen MV, Houge G. “Array-CGH fine-mapping of minor and cryptic chromosome-CGH detected genomic imbalances in 80 out of 590 patients with abnormal development”. Eur J Hum Genet 2008 Nov;16(11):1318-1328.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Lybaek Helle, Ørstavik Karen Helene, Prescott Trine, Hovland Randi, Breilid Harald, Stansberg Christine, Steen Vidar Martin, Houge Gunnar
An 8.9 Mb 19p13 duplication associated with precocious puberty and a sporadic 3.9 Mb 2q23.3q24.1 deletion containing NR4A2 in mentally retarded members of a family with an intrachromosomal 19p-into-19q between-arm insertion.
Eur J Hum Genet 2009 Jul;17(7):904-10. Epub 2009 jan 21
PMID: 19156171

Houge Gunnar, Lybaek Helle, Gulati Sasha
Mosaicism for combined tetrasomy of chromosomes 8 and 18 in a dysmorphic child: a result of failed tetraploidy correction?
BMC Med Genet 2009;10():42. Epub 2009 mai 18
PMID: 19445731

Misceo Doriana, Orstavik Karen Helene, Lybaek Helle, Sandvig Inger, Ormerod Eli, Houge Gunnar, Frengen Eirik
Inheritance of a terminal 7.1 Mb 18p deletion flanked by a 2.3 Mb duplication from a physically normal mother.
Am J Med Genet A 2009 Dec;149A(12):2877-81.
PMID: 19938092

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Helle Lybæk
Characterisation of genomic imbalances in patients with mental retardation
Disputert: Mars 2009
Hovedveileder: Gunnar Houge

Forskerutdanning - postdoc 911274

Intuition and mental health

Prosjektansvarlig: **Elisabeth Norman** (elisabeth.norman@psysp.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Prosjektet "Intuisjon og mental helse" har som målsetning å utvikle bedre metoder for å studere hvordan intuitive følelser styrer atferd og bedømmelser i hverdagslige situasjoner. Dette har betydning for vår forståelse av intuitive følelsers betydning i normal og patologisk kognisjon.

Intuitive følelser ligger i grenseområdet mellom det bevisste og det ubevisste. De oppleves bevisst, men antas å reflektere erfaring eller kunnskap som man ikke er bevisst i øyeblikket. Hvis intuitive følelser reflekterer ubevisst kognisjon, kan de være involvert i situasjoner der man ubevisst lærer komplekse sammenhenger, nemlig såkalt "implisitt læring". Dette er en form for læring som forekommer i situasjoner der mennesker foretar beslutninger eller bedømmelser på bakgrunn av kompleks informasjon.

I prosjektet "intuisjon og mental helse" arbeides det med å utvikle laboratoriebaserte metoder som er bedre egnet enn eksisterende forskningsmetoder for å studere hvordan intuitive følelser styrer atferd og bedømmelser i klinisk relevante læringssituasjoner. I 2009 har man arbeidet med dette på tre ulike områder.

For det første har man arbeidet med å utvikle implisitte læringseksperiment der læringsmaterialet i størst mulig grad likner på situasjoner av sosial læring. I 2009 har to større eksperiment blitt gjennomført. Eksperimentene var forskjellige når det gjaldt prosedyre og stimuli som ble brukt. Et større eksperiment som brukte statiske stimuli lyktes ikke i å produsere læring i tilstrekkelig grad. Et mindre eksperiment med totalt 75 deltakere viste at dynamiske stimuli med ulik grad av sosial relevans produserte læring som var assosiert med ulike grader av bevissthet. Resultatene fra dette eksperimentet vil rapporteres i en vitenskapelig artikkel som kommer til å sendes inn for publisering i internasjonalt tidsskrift i løpet av 2010.

For det andre har man videreført arbeidet med å utvikle målemetoder som kan brukes til å karglegge grader av bevissthet som ligger mellom det fullstendig bevisste og det fullstendig ubevisste. Resultatene fra to eksperiment gjennomført i 2008 rapporteres i en vitenskapelig artikkel som snarlig vil sendes inn for publisering. I 2009 gjennomførte man to nye eksperiment som bygget videre på disse funnene. Resultatene fra disse vil danne grunnlaget for en ny artikkel som vil sendes inn for publisering i første halvdel av 2010. En invitert teoretisk artikkel som handler om metodiske problemstillinger knyttet til måling av intuisjon i implisitt læring er "in press" i tidsskriftet Consciousness and Cognition (Norman & Price, in press). Et bokkapittel om måling av intuisjon i beslutningssituasjoner ved hjelp av ulike metodiske verktøy ble også publisert i løpet av året (Norman & Schulte-Mecklenbeck, 2009).

For det tredje har man arbeidet med temaet intuisjon på et teoretisk nivå. Dette har i 2009 resultert i en teoretisk artikkel om klinisk intuisjon (Norman & Nielsen, 2009), samt et kapittel om likheter og forskjeller mellom intuisjon/"fringe consciousness" og det mer generelle fenomenet metakognisjon i en internasjonal bok redigert av ledende forskere på feltet (Norman, Price, & Duff, in press). I tillegg er en artikkel om vektleggingen av ubevisste prosesser i ulike områder av psykologien (Norman, in press) akseptert for publikasjon i European Psychologist.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Norman Elisabeth, Price Mark C
Measuring "intuition" in the SRT generation task.
Conscious Cogn 2009 Dec.
PMID: 20004117

4 forskningspublikasjoner i 2009

Norman E., & Schulte-Mecklenbeck M.
Take a quick click at that! Information search tracing by eye tracking and in mouselab.

A. Glöckner og C. Witteman (Eds.). Foundations for tracing intuition: Recent methods in measuring intuitive and deliberate processes in decision making (pp. 24-44). London, UK: Psychology Press.

Reber R, Hetland H, Chen W, Norman E, & Kobbeltvedt T
Effects of example choice on motivation and learning.
The Journal of the Learning Sciences, 18, 509-548.

Price MC, & Norman E
Cognitive feelings.
P. Wilken, T. Bayne, & A. Cleeremans (Eds.). Oxford Companion to Consciousness (pp. 141-144). Oxford, UK: Oxford University Press.

Norman E, & Nielsen GH
Klinisk intuisjon - forenlig med evidensbasert praksis?
Tidsskrift for Norsk Psykologforening, 46, 940-947.

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
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

Permeabilitet i premaligne og maligne svulstar

Liposom er kuleforma og bygd opp av to lag med lipid, og kan fungere som bærar for ulike typar medikament. Målet er å auke effekten, samt redusere biverknader, av medikament nytta i kreftbehandling. Dersom dette skal vere ein effektiv behandling, må liposoma nå svulsten. Vi undersøkte blod-tumor permeabilitet og distribusjon av liposom, og samanlikna med albumin som er mykje nytta i permeabilitetsforsøk

Unge mus fekk transplantert inn premalignt tumorvev frå ein donor inn i brystvevet på begge sider (MINO – mammary intraepithelial neoplasia outgrowth, linje 4). Utviklinga av tumor vart undersøkt ved hjelp av micro-PET (positron emisjons tomografi) og micro-CT (computer tomografi) 3, 5, 7 og 8 veker etter transplantasjonen for å studere permeabilitet i svulstane før, under og etter overgang frå premalign til malign. Halvparten av forsøksdyra fekk injisert 64Cu-merka albumin og halvparten fekk 64Cu-merka liposom (~100 nm i diameter) inn i halevena, og musene vart avbilda med micro-PET 0, 6, 18, 28 og 48 timar etter injeksjon av tracer. Etter det siste PET-opptaket vart musene også undersøkt ved hjelp av CT for å få anatomisk informasjon om tumor og tumorvekst over tid. Radioaktivitet i tumor, lever og blod vart målt for å lage tidskurver, og ut frå desse tidskurvene kvantifiserte vi lekkasje av tracer frå blod til tumor ved hjelp av farmakokinetiske modellar. Generelt så finn vi ein auke i permeabilitet over tid etterkvart som svulstane veks og transformerer. Lekkasje av albumin viser ein gradvis auke, medan liposom viser ei stegvis endring som er knytt til overgangen frå premalign til malign svulst. Tracer-distribusjonen i tumor er også meir heterogen med liposom enn albumin. Resultata viser at permeabilitet og distribusjon er avhengig av både malignitet og tracer, noko som er viktig informasjon når ein skal vurdere behandlingsstrategi og effektivitet. Micro-PET var eit nyttig verktøy for å følgje tumorprogresjon i dei same forsøksdyra over tid. Etter siste PET/CT-opptaket (8 veker etter transplantasjon), vart svulstane sendt til histologi slik at ein kunne samanlikne resultata frå PET med morfologien til tumor.

I eit oppfølgingsstudie vart fekk nye 8 mus transplantert inn premalignt tumorvev inn i brystvevet og undersøkt ved hjelp av micro-PET 5 veker etter transplantasjon. Formålet med denne forsøksrunden var å fange overgangen mellom premalign og malign, og samanlikne PET-resultata med histologien i transformasjonsfasen. Data frå denne runden er under bearbeiding.

Forsøka vart utført ved UC Davis, CA, USA, i samarbeid med Dr. Kathy Ferrara og Dr. Fitz-Roy Curry.

1 forskningspublikasjon i 2009

Rygh CB, Seo JW, Qin SP, Mahakian LM, Zhang H, Kukis DL, Chan J, Cheng-Liao J, Reed RK, Ferrara KW and Curry FE
Longitudinal investigation of permeability and distribution of macromolecules in mouse tumor development and malignant transform
Experimental Biology 2010

Forskerutdanning - postdoc 911271

Mechanistic studies of SCHAD deficiency - a novel link between fatty acid oxidation and insulin secretion

Prosjektansvarlig: **Tone Sandal** (tone.sandal@gades.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Ny sammenheng mellom fettsyrenedbryting og insulinsekresjon

Lavt blodsukker hos nyfødte kan være arvelig og skyldes da som oftest for høy utskillelse av insulin. Ved å karakterisere slike pasienter i Norge har man oppdaget at et gen involvert i fettsyrenedbrytning kan være årsak til tilstanden. Dette åpner for muligheten til å studere nye og ukjente mekanismer for insulinregulering, sier prosjektleder Tone Sandal.

Lavt blodsukker (hypoglykemi) hos nyfødte har mange årsaker, og kan også være en arvelig sykdom. Den vanligste forklaringen er da for høy utskillelse av insulin fra beta-cellene i bukspyttkjertelen, en tilstand som kalles hyperinsulinisme. Tidlig diagnose og korrekt behandling er kritisk for å unngå permanent hjerneskade hos barnet. På mange måter representerer arvelig hyperinsulinisme det motsatte av diabetes, hvor hovedsymptomet er for høyt blodsukker. Selv om hyperinsulinisme er en sjelden sykdom, kaster studier av denne tilstanden derfor lys over en folkesykdom med stadig økende forekomst.

En årsak til hyperinsulinisme er oppdaget av forskningsgruppe Bergen: mutasjoner i genet for ”kortkjede 3-hydroksyacyl-CoA dehydrogenase” (SCHAD) kan forårsake sykdommen. Dette genet koder for et enzym som deltar i fettsyrenedbrytningen, noe som kan bety en sammenheng mellom fettsyreomsetting og insulinregulering som ikke tidligere har vært kjent.

I dette prosjektet studerer Tone Sandal og medarbeidere underliggende mekanismer for hvordan SCHAD er involvert i insulinregulering. Hun fremstiller insulinproduserende celler med defekt i SCHAD-genet for å kunne lage en modell for situasjonen i pasientene. En av begrensningene til vanlige cellekulturer er at de ikke representerer et korrekt bilde av situasjonen i den levende organismen. Faktorer i cellens mikromiljø, cellens arkitektur og samspillet med andre celler er avgjørende for å opprettholde biologisk likevekt, og kan også være nødvendig for å gi tilstrekkelig insulinutskillelse. Sandal har utviklet en betacellemodell hvor cellene får vokse i mikroomgivelser som i størst mulig grad tilsvarer naturlige biologiske forhold, og på denne måten oppnådd en klar forbedring av cellens evne til å skille ut insulin. Sandal har tatt i bruk en ny og effektiv teknologi for å slå av SCHAD-genet i cellene. Teknologien er basert på retrovirus og er utviklet av firmaet BerGenbio. Dette har resultert i en modell som kan representere det som skjer under hyperinsulinisme.

Parallelt etableres det en dyremodell for SCHAD-mangel ved å lage såkalte ”knock-out” mus. Her er SCHAD-genet ødelagt i beta-cellene, men intakt i andre celler. Dette innebærer et nært forskningssamarbeid mellom Universitetet i Bergen og Joslin Diabetes Center, Boston.
Sandal fremholder at prosjektet har potensial til å finne helt nye sammenhenger mellom insulinregulering og fettsyreomsettingen. Hun håper resultatene vil bidra til økt forståelse av mekanismene bak både hyperinsulinisme og diabetesutvikling.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Sandal T, Laborie L B, Brusgaard K, Eide S A, Christesen H B T, Søvik O, Njølstad P R, Molven A
The spectrum of ABCC8 mutations in Norwegian patients with congenital hyperinsulinism of infancy.
Clin Genet 2009 May;75(5):440-8.
PMID: 19475716

Forskerutdanning - postdoc 911381

Stress-related exposures, glucocorticoid receptor variants and risk of oral clefts

Prosjektansvarlig: **Åse Sivertsen** (ase.sivertsen@isf.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.
Prosjektet er tilknyttet Flerregional funksjon: Behandling av barn med leppe-kjeve-ganespalte.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Årsaker til Leppe- kjeve- ganespalte

Leppe- kjeve- ganespalte er den vanligste medfødte misdannelsen i hode- halsområdet. I Norge blir det hvert år født om lag 130 barn med dette, ca 2 av 1000 levende fødte. Man mener at både foreldrenes genetiske bakgrunn og deres levevaner har betydning for utviklingen av leppe-kjeve- ganespalte.

Arbeidet utgår fra SAM-prosjektet, Svangerskap- Arv og Miljø, som er en norsk populasjonsstudie av barn født med leppe- kjeve- ganespalte fra 1996 til 2001. Nesten seks hundre nyfødte med leppe-kjeve- ganespalte og deres foreldre er inkludert i studien sammen med mer enn dobbelt så mange kontroller. Rekruttering ble gjort ved de to plastikkirurgiske avdelingene som behandler barna i Norge. Studien har samlet helseopplysninger og opplysninger om levevaner fra foreldrene og genetisk materiale fra barn og foreldre.

I SAM prosjektet studerer vi forholdet mellom bestemte miljø eksponeringer og genetisk bakgrunn og vi ønsker å beskrive om vi finner ulik risiko for leppe- ganespalte. Dyrestudier og populasjonsstudier av mødres bruk av medikamenter i svangerskapet kan tyde på at glukocorticoider, et av stresshormonene, påvirker utviklingen av leppe- ganespalte. I vårt materiale har vi opplysninger om mødrenes medikamentbruk i svangerskapet. Vi har også opplysninger om livssituasjoner og levesett med et høyt stressnivå. Glukocortikoidets metabolisme og effekt varierer trolig med individets genetiske bakgrunn.

Norske studier av leppe- kjeve- ganespalte har hatt fordelen av tilgang til et nærmest komplett nasjonalt materiale. Dette har vært avgjørende for kvaliteten av både epidemiologiske studier i SAM-prosjektet og kliniske oppfølgingsstudier. Forskningsgruppen har derfor det siste året også vært engasjert i opprettelsen av et nasjonalt kvalitetsregister for leppe- kjeve- ganespalte.

Forskerutdanning - postdoc 911327

Angiogenese og tumor-vaskulære interaksjoner ved endometriecancer

Prosjektansvarlig: **Ingunn Stefansson** (ingunn.stefansson@gades.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Ulike former for angiogenese ved endometriecancer

Hovedmålet for studien er å kartlegge molekylære mekanismer involvert i endometriecarcinogenesen, med hovedvekt på klinisk fenotype, angiogenese og muligheter for ny, målrettet behandling.

Bakgrunn: Kreft i livmorslimhinnen har vist en økende forekomst, særlig i den industrialiserte del av verden, og er i dag en av de hyppigste former for underlivskreft i Norge. Tidlig identifikasjon av høyrisiko pasienter er særlig viktig ved svulster begrenset til selve livmoren. Det vil gi mulighet for å tilpasse behandlingen individuelt, slik at denne blir mest mulig effektiv samtidig som overbehandling unngås.

Materialet

1. Retrospektiv serie (valideringsserie)
Materialet består av om lag 300 kasus med endometriekarsinomer diagnostisert innenfor en 10 årsperiode (1981-1990). En har komplett oppfølging av serien som gjør det mulig å relatere funn til prognose. En har kartlagt en rekke histopatologiske parametre og sett at flere av disse parametrene indikerer dårligere prognose. Videre har en studert hvordan endringer i svulstenes ekspresjon av adhesjonsmarkører kan predikere svulstene evne til å invadere i omkringliggende vev og blodkar. Flere av disse var sterkt assosiert med redusert overlevelse. Nydannelse av blodkar (angiogenese) og lymfekar (lymfangiogenese) er kartlagt, og både høy kartetthet og lymfekartetthet predikerte dårligere prognose

2. Prospektiv serie (analyseserie)
I 2001 etablerte man en vevsbiobank ved Kvinneklinikken, HUS, for innsamling av ferskt materiale fra gynekologiske cancertyper, deriblant endometriekarsinomer. En har til nå samlet inn materiale fra om lag 1300 pasienter, deriblant om lag 90 endometriecarsinomer.
Vevsbiobanken legger grunnlaget for videre translasjonsforskning, og det er parallelt utviklet en lokal plattform for samarbeid mellom kliniske, parakliniske og basalforskningsmiljøer, samt internasjonale samarbeid. Søker har bidratt til kartlegging av histopatologiske variabler i materialet av endometriecancerpasienter som nå inngår i omfattende studier ved hjelp av nyere molekylære teknikker.

Man har foreløpig arbeidet innenfor 3 ulike deler av prosjektet:

1. Studier av ulike former for angiogenesemarkører med særlig vekt på vaskulær proliferasjon (VPI) og glomeruloid mikrovaskulær proliferasjon (GMP) i prospektiv endometrieserie (analyseserie).
Funn herfra vil bli 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 VPI og tilstedeværelse av glomeruloid microvaskulær proliferasjon (GMP), samt ulike histopatologiske variable og prognose. Kartlegging av GMP og VPI er nå gjort og en har påvist at særlig VPI er assosiert med redusert overlevelse også i en uavhengig serie.

2. 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. V i 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. Dette arbeidet ble publisert

i Histopathology 2009. Vi er nå i gang med å undersøke det samme i den prospektive serien (analyserserien).

3. Phospho- AKT ekspresjon og karmodning
Her har vi sett se på sammenhengen mellom Phospho- AKT ekspresjon og karmodning, og bruker kasus fra den retrosepktive serie som vi tidligere har karakterisert med hhv. høy og lav karmodning. Samarbeidsprosjekt med Institutt for biomedisin pågår.

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Mannelqvist Monica, Stefansson Ingunn, Salvesen Helga B, Akslen Lars A
Importance of tumour cell invasion in blood and lymphatic vasculature among patients with endometrial carcinoma.
Histopathology 2009 Jan;54(2):174-83.
PMID: 19207942

Arnes J B, Bégin L R, Stefansson I, Brunet J-S, Nielsen T O, Foulkes W D, Akslen L A
Expression of epidermal growth factor receptor in relation to BRCA1 status, basal-like markers and prognosis in breast cancer.
J Clin Pathol 2009 Feb;62(2):139-46. Epub 2008 aug 4
PMID: 18682421

Salvesen H B, Carter S L, Mannelqvist M, Dutt A, Getz G, Stefansson I M, Raeder M B, Sos M L, Engelsen I B, Trovik J, Wik E, Greulich H, Bø T H, Jonassen I, Thomas R K, Zander T, Garraway L A, Oyan A M, Sellers W R, Kalland K H, Meyerson M, Akslen L A, Beroukhim R
Integrated genomic profiling of endometrial carcinoma associates aggressive tumors with indicators of PI3 kinase activation.
Proc Natl Acad Sci U S A 2009 Mar;106(12):4834-9. Epub 2009 mar 4
PMID: 19261849

Ni Bhriain Hannah, Trovik Jone, Wik Elisabeth, Stefansson Ingunn M, Akslen Lars A, Salvesen Helga B, Staff Anne Cathrine
Plasma calprotectin concentrations in women with endometrial carcinoma.
Gynecol Oncol 2009 Sep;114(3):491-5. Epub 2009 jul 3
PMID: 19577278

Wik Elisabeth, Trovik Jone, Iversen Ole E, Engelsen Ingeborg B, Stefansson Ingunn M, Vestrheim Liv C, Haugland Hans K, Akslen Lars A, Salvesen Helga B
Deoxyribonucleic acid ploidy in endometrial carcinoma: a reproducible and valid prognostic marker in a routine diagnostic setting.
Am J Obstet Gynecol 2009 Dec;201(6):603.e1-7. Epub 2009 okt 3
PMID: 19800606

Forskerutdanning - postdoc 911269

Karakterisering av paraneoplastiske autoantistoffer

Prosjektansvarlig: **Anette Storstein** (astt@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Paraneoplastiske nevrologiske syndromer (PNS) er immunmedierte fjerneffekter av kreft. Prosjektet identifiserer og karakteriserer autoantistoffer rettet mot proteiner uttrykt i kreftceller og nerveceller, hos pasienter med nevrologiske symptomer og kreftsykdom.

Vi har analysert serum fra 554 pasienter med kreftsykdom, nevrologiske symptomer og en nær tidsmessig sammenheng (under 3 år) mellom kreftsykdom og debut av nevrologi. Hos 66 pasienter fant vi autoantistoffer assosiert med paraneoplastiske nevrologiske syndromer. Hos 80 % av disse individene var de immunologiske funnene i samsvar med klinikken, mens hos 20 % kunne nærvær av antistoffer ikke med sikkerhet knyttes til de nevrologiske symptomene. Bruk av immunpresipitering med radioaktivt merket antigen detekterte antistoffer som ikke ble påvist ved de konvensjonelle teknikkene (immunhistokjemi og immunblotting), og andelen seronegative pasienter med PNS underestimeres derfor med vanlige analysemetoder. Dette kan føre til underdiagnostisering av PNS og forsinket kreftdiagnose. I tillegg har vi påvist et bredere spekter av symptomer hos pasienter med antistoffer enn det som er blitt erkjent så langt. Disse resultatene er nå innsendt for publisering og inngår også i et doktorgradsarbeid med planlagt disputas i 2011.

Vi er nå i ferd med å gjennomgå materialet av pasienter med nevrologiske symptomer og kreft, men uten kjente autoantistoffer. Denne gruppen utgjør 488 pasienter med ulike typer kreft og svært heterogene nevrologiske symptomer. Vi vil ta utgangspunkt i pasienter med lungekreft, fordi dette er en immunogen tumor som ofte er assosiert med autoimmune paraneoplastiske tilstander. Ved gjennomgang av det kliniske materialet er vi særlig interessert i å se etter pasientpopulasjoner med lignende nevrologiske symptomer, fordi slike subpopulasjoner kan danne basis for å identifisere nye autoantistoffer assosiert med nevrologiske symptomer. I tillegg ønsker vi å se på følgende tre problemstillinger: forløp og logistikk for utredning hos pasienter med antistoffer med og uten erkjent kreftdiagnose; diagnostisk delay hos pasienter med og uten antistoffer og kliniske karakteristika hos seronegative pasienter. Disse prosjektene skal danne deler av grunnlaget for et nytt doktorgradsprosjekt utgående fra grunnprosjektet.

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Storstein A, Gjerstad L, Stovner L J, Gilhus N E
Norwegian neurology: present status and future trends.
Acta Neurol Scand Suppl 2009.
PMID: 19566490

Storstein Anette
[Back pain and multifocal nervous system symptoms]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 May;129(10):1002-3.
PMID: 19448755

Storstein A, Krossnes B K, Vedeler C A
Morphological and immunohistochemical characterization of paraneoplastic cerebellar degeneration associated with Yo antibodies.
Acta Neurol Scand 2009 Jul;120(1):64-7.
PMID: 19486326

Storstein Anette, Vedeler Christian A
[Paraneoplastic neurological syndromes]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Mar;129(6):524-8.
PMID: 19282889

Vedeler C A, Storstein A
Autoimmune limbic encephalitis.
Acta Neurol Scand Suppl 2009.
PMID: 19566502

Forskerutdanning - postdoc 911185

Hypertensjon og koronar aterosklerose

Prosjektansvarlig: **Eva Marianne Staal** (estaal@ssafara.net), Helse Stavanger HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Høyt blodtrykk er en viktig risiko faktor for hjerte- og karsykdommer. Men hvordan høyt blodtrykk påvirker utvikling og prognose av forsnevringer i hjertets blodårer hos pasienter med brystsmerter (stabil angina pectoris) er ikke kartlagt og dette prosjektet vil søke å belyse dette nærmere.

Brystsmerter ved anstrengelse kan være et tegn på at det er forsnevringer i pulsårene som forsyner hjerte med blod. I hvile er blodforsyningen ofte tilstrekkelig til tross for at blodårene er forsnevret. Men når pasienter anstrenger seg og hjerte trenger mer surstoff til arbeidet, oppstår surstoffmangel og dermed brystsmerter. I medisinsk fagspråk heter det stabil angina pectoris.

Forsnevringene i blodårene består av avleiringen av blant annet fett og kalk, populært ofte kalt åreforkalkning, eller aterosklerose på medisinsk fagspråk. Det er velkjent at risikofaktorer for aterosklerose og dermed angina pectoris er blant annet mannlig kjønn, røyking, forhøyet kolesterol, sukkersyke, familiebelastning og høyt blodtrykk. Men hvordan høyt blodtrykk påvirker utvikling og prognose av arteriosklerose i hjertets pulsårer hos pasienter med stabilt angina pectoris er ikke kartlagt. Dette forskningsprosjektet vil fokusere på sammenhengen mellom høyt blodtrykk og aterosklerose i hjertets pulsårer.

Fra 2002 er informasjon om alle kliniske og angiografiske funn hos pasienter henvist til hjertekateterisering (kontrastundersøkelse av hjertets blodårer) lagret i en database på Hjerteavdelingen, Haukeland Universitetssykehus. Analyse av alle pasienter som gjennomgikk en hjertekateterisering i 2003 på grunn av stabil angina pectoris viser at halvparten av pasientene har selvrapportert høyt blodtrykk. I tillegg er det påfallende at det er en tydelig kjønnsforskjell. Hos 82% av mannlige pasienter kan det påvises en eller flere forsnevringer i kranspulsårene i motsetning til hos 54% av kvinnelige pasienter.

Vi undersøkte hvilket blodtrykksmål har størst betydning for til stede værelse av innsnevringer i blodårene. Det viser seg at fraksjonert pulstrykk, det betyr høyeste (= systolisk) minus laveste (=diastoliske) blodtrykk delt med middeltrykk, er en uavhengig risikofaktor for tilstedeværelse og utbredelse av sykdom i kransårene.

I forskningsprosjektet vil også alle kontrastundersøkelsene av hjertets blodårer bli reanalysert med et spesielt karanalyseprogram hvor også utbredelse av aterosklerose i kartreet kan studeres mer detaljert enn det som gjøres rutinemessig ved sykehus i dag. Dette vil bli gjort for å vurdere om pasienter med høyt blodtrykk har en annen aterosklerose profil i hjertet enn pasienter med normalt blodtrykk. Det jobbes med å søke midler til å skaffe denne programvaren.

Pasientene som inngår i prosjektet vil bli fulgt opp i 5 år med tanke på hjerte- og karhendelser (slag, hjerteinfarkt, kardiovaskulær død) gjennom det regionale Hjerte-kar-slag registeret, Helseregion Vest. Dette for å bedømme hva slags prognostisk betydning høyt blodtrykk har i denne pasientgruppen.

Det er påvist i dyreeksperimentelle undersøkelser at høyt blodtrykk er årsak til at de minste blodårene i hjertet, som forsyner de separate hjertemuskelcellene med blod, blir ødelagt. Muskelcellene blir erstattet av bindevev og hjertemuskelen blir stivere. Disse små blodårene, kapillærer i medisinsk fagspråk, kan ikke undersøkes med en røntgenkontrastundersøkelse. Det er mulig at pasienter med høyt blodtrykk som plages med brystsmerter uten at det påvises betydningsfulle innsnevringer i de store kranspulsårer i hjertet har forandringer i kapillærene og har en økt andel bindevev i hjertemuskelen sammenlignet med friske personer. Det jobbes med å søke midler til å undersøke dette nærmere med magnettomografisk undersøkelse (MRI).

Forskerutdanning - postdoc 911460

Regulation of emotion in children with ADHD - a longitudinal study

Prosjektansvarlig: **Lin Sørensen** (lin.sorensen@psybp.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

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 på Poliklinikkene i Helse-Bergen. Barna med ADHD skal sammenlignes med 30 kontrollbarn som vi vil rekruttere via skolene i samme opptaksområdet. Ved tidspunkt for etterundersøkelsen vil barna være 10-13 år.

Vi ønsker å se om evne til å regulere følelser påvirker evne til konsentrasjon hos barn med ADHD, og om en slik påvirkning av følelser på konsentrasjon vil ha en ulik effekt ut fra type oppgave som barna skal løse. Dette vil vi gjøre ved å se om en høy grad av angst symptomer hos barn med ADHD fører til mer vansker med å løse oppgaver som krever konsentrasjon sammenlignet med barn med ADHD med lav grad av angst symptomer. Videre ønsker vi å se om en høy grad av angstsymptomer hos barn med ADHD fører til at barna blir mer ukonsentrert når de samtidig må regulere følelser (se på ansikter som er glade eller sinte). Når barna skal løse en problemløsningsoppgave hvor de får poeng for riktige svar, ønsker vi å se om en høy grad av angst symptomer hos barn med ADHD vil føre til en økt motivasjon for å gi riktige svar sammenlignet med barn med ADHD som har en lav grad av angst symptomer. Det er viktig med en økt forståelse av hvordan vansker med å regulere følelser, som angst, hos barn med ADHD påvirker funksjonsnivået i deres hverdagsliv. Ved å få en slik økt kunnskap, vil vi kunne tilby bedre behandlingsmetoder og tilrettelegging i deres hverdagsliv.

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.

Pasientrekruttering i prosjektet startet den 1.9.2009 i tett samarbeid med alle barne- og ungdomspsykiatriske poliklinikker i Helse Bergen. I tillegg til barn med ADHD og kontroller rekrutterer vi også barn med Tourette syndrom inn i studien, for å kunne teste hvor spesifikke våre funn er for barn med ADHD. Prosjektet er klarert med REK, NSD, med forskningsutvalg ved Divisjon Psykiatri, HUS og har fått innvilget søknad til oppretting av biobank i Biobankregisteret.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Hammar Asa, Sørensen Lin, Ardal Guro, Oedegaard Ketil Joachim, Kroken Rune, Roness Atle, Lund Anders
Enduring cognitive dysfunction in unipolar major depression: A test-retest study using the Stroop paradigm.
Scand J Psychol 2009 Dec. Epub 2009 des 23
PMID: 20042028

Tillman Carin M, Bohlin Gunilla, Sørensen Lin, Lundervold Astri J
Intellectual deficits in children with ADHD beyond central executive and non-executive functions.
Arch Clin Neuropsychol 2009 Dec;24(8):769-82. Epub 2009 okt 13
PMID: 19825866

1 forskningspublikasjon i 2009
Tillman, C., Bohlin, G., Sørensen, L., & Lundervold, A. J.
Intelligence and specific cognitive abilitites in children
Journal of Individual Differences 2009 30(4): 209-219

1 doktorgrad er avlagt i 2009
Lin Sørensen
Emotional problems in inattentive children: Effects on cognitive control functions
Disputert: Juni 2009
Hovedveileder: Astri J. Lundervold

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.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Svangerskapsforgiftning kan gi nyreskade

Vi har nylig vist at kvinner som har hatt svangerskapsforgiftning har 4-5 ganger høyere risiko for å utvikle alvorlig nyresvikt enn kvinner som ikke har hatt svangerskapsforgiftning. I 2009 har vi gjennomført flere nye studier men de mest interessante studiene vil vi ikke ha ferdige datasett til før i 2010.

Etter at vi i 2008 publiserte en artikkel i New England Journal of Medicine om økt risiko for alvorlig nyresvikt etter svangerskapsforgiftning, ville vi gå videre med studier av ulike forklaringsmekanismer for hvorfor det var slik. Vi har i 2009 arbeidet videre med dette og noen studier er publisert, noen er under revisjon for publikasjon, men de tyngste studiene vil vi ikke få data på før i 2010. Arbeidet gjennomføres for det meste av meg og min stipendiat Miriam Sandvik under veiledning av Bjarne Iversen.

Vi har i 2009 gjennomført tre studier som har sett nærmere på hvorfor svangerskapsforgiftning er assosiert med økt risiko for alvorlig nyresvikt.

1. I den første studien undersøkte vi risikoen for svangerskapskomplikasjoner, definert som svangerskapsforgiftning, for tidlig fødsel eller lav fødselsvekt, etter deltagelse i HUNT II (Helseundersøkelsen i Nord Trøndelag). Vi fant at lettgradig kronisk nyresvikt (glomerulær filtrasjonsrate 60-90 ml/min/1,73m2) ikke var en risikofaktor for svangerskapskomplikasjoner med mindre kvinnene også hadde høyt blodtrykk. Studien påviste imidlertid at effektene av høyt blodtrykk og lettgradig kronisk nyresvikt forsterket hverandre og at kvinner som hadde begge risikofaktorene hadde betydelig forhøyet risiko for disse komplikasjonene i svangerskapet. Denne studien er publisert i Nephrology, Dialysis and Transplantation (NDT).
2. I den andre studien undersøkte vi svangerskapsforløpet og dets innvirkning på senere prognose hos kvinner med sukkersyke. Vi fant, som forventet, at kvinner med sukkersyke oftere fikk svangerskapskomplikasjoner som svangerskapsforgiftning og for tidlig fødsel sammenliknet med friske kvinner. Det interessante, og nye, funnet er imidlertid at svangerskapsforgiftning og for tidlig fødsel var en viktig risikofaktor for om kvinnene i løpet av de neste 30 årene utviklet alvorlig nyresvikt eller døde. Denne studien er under revisjon for publisering i NDT.
3. I den tredje studien undersøkte vi om tidligere svangerskapsforgiftning var en risikofaktor for progresjon av nyresykdom til alvorlig nyresvikt hos kvinner som senere ble diagnostisert med nyresykdom ved nyrebiopsi. Denne studien var negativ, noe som tyder på at effekten av svangerskapsforgiftning ikke virker å være veldig langvarig, og at den økte risikoen for alvorlig nyresvikt etter svangerskapsforgiftning trolig må skyldes en direkte skade under eller kort tid etter svangerskapet. Også denne studien er under revisjon for publisering i NDT.

I tillegg til disse studiene har vi også skrevet en 'invited editorial' til tidsskriftet for den Europeiske Nyreforeningen, NDT. Denne fikk tittelen "New aspects of pre-eclampsia: lessons for the nephrologist". Dette er en tydelig anerkjennelse av vårt arbeid.

Vi er nå i ferd med å få data på to store prosjekter som både er kostbare og svært arbeidskrevende. Det første prosjektet er en case-control studie som er finansiert som korttidsprosjekt for 2009 fra Helse-Vest, og for detaljer vises det til rapporten for dette prosjektet. I det andre prosjektet vil vi koble data mellom Folkeregisteret, Medisinsk Fødselsregister, Norsk Nyresviktregister, Nasjonal Utdanningsdatabase og Dødsårsaksregisteret. Dette datasettet vil bli brukt til å kartlegge sosiale og genetiske faktorers innvirkning på svangerskapsforgiftning som risikofaktor for nyresvikt, og vil danne grunnlaget for flere svært interessante studier.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Munkhaugen John, Vikse Bjørn Egil
New aspects of pre-eclampsia: lessons for the nephrologist.
Nephrol Dial Transplant 2009 Oct;24(10):2964-7. Epub 2009 jul 15
PMID: 19605602

Munkhaugen John, Lydersen Stian, Romundstad Pål Richard, Widerøe Tor-Erik, Vikse Bjørn Egil, Hallan Stein
Kidney function and future risk for adverse pregnancy outcomes: a population-based study from HUNT II, Norway.
Nephrol Dial Transplant 2009 Dec;24(12):3744-50. Epub 2009 jul 3
PMID: 19578097

2 forskningspublikasjoner i 2009

Vikse BE, Hallan SE, Bostad L, Leivestad T, Iversen BM
Previous preeclampsia and risk for progression of biopsy-verified chronic kidney disease to end-stage renal disease
Abstract Meeting of the American Society of Nephrology

Vikse BE, Irgens LM, Skjærven R, Leivestad T, Iversen BM
A woman's total number of pregnancies and later risk of ESRD
Abstract World Congress of Nephrology 2009

Forskerutdanning - postdoc 911382

Separate gene and protein expression profiling of the malignant and stromal cell compartment in tumors

Prosjektansvarlig: **Jian Wang** (jian.wang@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er tilknyttet Senter for genterapi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

One major advance in our understanding came with the recognition that tumor stroma can actively foster the growth of cancer cell. However, the lack of markers to reliably distinguish transformed glioma cells from surrounding astrocytes has made it difficult to investigate the specific role that reactive astrocytes may have during brain tumor progression.

The stroma in most solid tumours is composed of fibroblasts, immune cells and endothelial cells as well as extracellular matrix (ECM) components. The brain however, exhibit unique tissue structures with other ECM components and astrocytes, oligodendrocytes, microglia and neurons as its main cellular constituents, in addition to endothelial cells. Brain tumour progression is characterised by a diffuse invasion of glioma cells into these structures, accompanied by extensive remodelling of the host tissue. In addition, these tumours typically display florid angiogenesis due to microvascular proliferation of nearby host vessels. Thus, like with other malignancies, it seems clear that tumor-stroma interactions are critical to brain tumor progression as well. Over the last decade, tumor angiogenesis and the involvement of endothelial cells has received much attention in brain tumor research. More recently, the role of fibroblasts associated with other tumour subtypes have been investigated and produced some intriguing findings: While implantation of cancer cells in animals produced tumors at reproducible rates, co-implantation of cancer-associated fibroblasts (CAFs) along with cancer cells increased take rate and accentuated disease course4. The presence of these fibroblasts may even promote formation of immortalised, otherwise non-tumorogenic, prostatic cells.

Furthermore both Tumor Growth Factor beta (TGF-ß) and platelet derived growth factor (PDGF) signalling seem to be involved in the activation of CAFs. Although the brain is largely devoid of fibroblasts, it is conceivable that other cell types, such as reactive astrocytes, can sustain tumor growth in the CNS. However, due to the infiltrative growth of these tumours any biopsy will contain a mixture of cancer cells and stromal cells, including reactive astrocytes. Therfore, the lack of specific markers for these cells has made it difficult to investigate their precise role during tumour growth. In order to address this issue, we have developed an immunoedeficient mouse strain expressing green fluorescent protein (GFP-Scid mice) that can be xenografted with brain tumour biopsies. The resulting tumours contain a stromal cell compartment with GFP positive mice cells and a malignant cell compartment with GFP negative human glioma cells. Therefore, these cells can be separated with fluorescence-activated cell sorting (FACS) following dissociation of the tumours. Stromal cells from tumours will be cultured in vitro and growth kinetic parameters will be compared with stromal cells from normal mice brains. In addition, their ability to modulate brain tumor growth in vivo will be assessed through a series of co-implantation experiments together with glioma cells. Moreover, stromal cells will undergo DNA-, RNA- and protein extraction prior to analysis using a combined systems biology approach. This effort will integrate the methodologies of comparative genomic hybridisation arrays (array CGHs), methylation array analysis, microarray analysis and proteomics. The stromal cells from the tumour will be compared with cell suspensions from normal brain to allow for identification of cytogenetic abnormalities, gene silencing and expression signatures unique to tumor-associated astrocytes.

The data will be validated against human biopsies in our tumor bank from which we have established tissue-microarrays (TMAs) and cDNA libraries from more than 80 glioma biopsies. This way, we will obtain a list of stromal, therapeutic targets that will be validated in our in vitro and in vivo model systems using knock out strategies such as lentiviral delivery of siRNA and local delivery of antibodies. Promising candidates will undergo consideration for clinical translation.

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Johannessen T-C A, Wang J, Skaftnesmo K-O, Sakariassen P Ø, Enger P Ø, Petersen K, Øyan A M, Kalland K-H, Bjerkvig R, Tysnes B B
Highly infiltrative brain tumours show reduced chemosensitivity associated with a stem cell-like phenotype.

Neuropathol Appl Neurobiol 2009 Aug;35(4):380-93.
PMID: 19508445

Rajcevic Uros, Petersen Kjell, Knol Jaco C, Loos Maarten, Bougnaud Sébastien, Klychnikov Oleg, Li Ka Wan, Pham Thang V, Wang Jian, Miletic Hrvoje, Peng Zhao, Bjerkvig Rolf, Jimenez Connie R, Niclou Simone P
iTRAQ-based proteomics profiling reveals increased metabolic activity and cellular cross-talk in angiogenic compared with invasive glioblastoma phenotype.
Mol Cell Proteomics 2009 Nov;8(11):2595-612. Epub 2009 aug 12
PMID: 19674965

Huszthy P C, Immervoll H, Wang J, Goplen D, Miletic H, Eide G E, Bjerkvig R
Cellular effects of oncolytic viral therapy on the glioblastoma microenvironment.
Gene Ther 2009 Oct. Epub 2009 okt 15
PMID: 19829315

Thulin Asa, Ringvall Maria, Dimberg Anna, Kårehed Karin, Väisänen Timo, Väisänen Marja-Riitta, Hamad Osama, Wang Jian, Bjerkvig Rolf, Nilsson Bo, Pihlajaniemi Taina, Akerud Helena, Pietras Kristian, Jahnen-Dechent Wilhelm, Siegbahn Agneta, Olsson Anna-Karin
Activated platelets provide a functional microenvironment for the antiangiogenic fragment of histidine-rich glycoprotein.
Mol Cancer Res 2009 Nov;7(11):1792-802. Epub 2009 nov 10
PMID: 19903770

Wang Jian, Miletic Hrvoje, Sakariassen Per O, Huszthy Peter C, Jacobsen Hege, Brekka Narve, Li Xingang, Zhao Peng, Mork Sverre, Chekenya Martha, Bjerkvig Rolf, Enger Per O
A reproducible brain tumour model established from human glioblastoma biopsies.
BMC Cancer 2009 Dec;9(1):465. Epub 2009 des 29
PMID: 20040089

2 forskningspublikasjoner i 2009

Wang Jian
Phenotypic modulation of experimental gliomas: progression from gliomatosis cerebri-like lesions to glioblastoma
The 3rd Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology, 2009 Yokohama, Japan

Wang Jian
Targeting the tumor stroma: a novel therapeutic strategy based on separate analysis of the malignant and stromal cell compartmen
Fifth International Conference on Tumor Microenvironment: Progression, Therapy, and Prevention, 2009 Versailles, France

Forskerutdanning - postdoc 911461

The contribution of olfactory assessment in the examination of cognitive decline

Prosjektansvarlig: **Eike Wehling** (Eike.Wehling@psybp.uib.no), Haraldsplass Diakonale Sykehus
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Undersøkelse av luktesansen ved aldring - en prediktor for demens?

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 det mangles fortsatt 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 aldere. Videre er det kjent at både evnen til å oppdage (sensitivitet) og evnen til å benevne (identifisere) lukter er svekket hos pasienter med demens, særlig ved Alzheimers sykdom. De siste årene er 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. Videre rapporteres det at denne evnen ikke er tilsvarende svekket hos pasienter med psykiatriske lidelse, for eksempel depresjon. Funnene har særlig kommet frem i studier der evnen til å identifisere lukter har blitt kartlagt. En mulig forklaring kan være at patologiske forandringer i hjernestrukturer som spiller en viktig rolle ved bearbeiding av luktinformasjon - entorhinal og transentorhinal korteks – fører til reduserte prestasjoner ved tester som utreder evnen til å identifisere lukter.

I dette prosjektet sammenlignes mennesker som har en genetisk økt risiko for Alzheimers sykdom eller som har en nevropsykologisk testprofil som indikerer en lettere kognitiv svikt med en kontrollgruppe. Det benyttes longitudinelle data fra ca. 130 personer som ved to anledninger har gjennomgått en undersøkelse som omfatter kartlegging av luktesansen (sensitivitet og identifikasjon), nevropsykologisk funksjon og en bildediagnostisk undersøkelse (MRI).

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Reinvang Ivar, Lundervold Astri J, Rootwelt Helge, Wehling Eike, Espeseth Thomas
Individual variation in a cholinergic receptor gene modulates attention.
Neurosci Lett 2009 Apr;453(3):131-4. Epub 2009 feb 21
PMID: 19429020

Ystad Martin A, Lundervold Astri J, Wehling Eike, Espeseth Thomas, Rootwelt Helge, Westlye Lars Tjelta, Andersson Martin, Adolfsdottir Steinunn, Geitung Jonn Terje, Fjell Anders M, Reinvang Ivar, Lundervold Arvid
Hippocampal volumes are important predictors for memory function in elderly women.
BMC Med Imaging 2009;9():17. Epub 2009 aug 22
PMID: 19698138

Wehling Eike Ines, Nordin Steven, Espeseth Thomas, Reinvang Ivar, Lundervold Astri J
Familiarity, Cued and Free Odor Identification and Their Association with Cognitive Functioning in Middle Aged and Older Adults.
Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn 2009 Jul. Epub 2009 jul 24
PMID: 19634027

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Eike Ines Wehling
Cognitive and olfactory changes in aging
Disputert: April 2009
Hovedveileder: Astri Lundervold

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
Prosjektet er tilknyttet Flerregional funksjon: Standard allogen benmargstransplantasjon.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Flt3-signallering i en murin beinmargstransplantasjonsmodell

Vi har funnet en sammenheng mellom mutasjoner i genet til reseptor tyrosin kinasen Flt3 og Hdm2, en regulator av anti-onkogenet p53 hos en undergruppe av pasienter med akutt myelogen leukemi (AML). Dette tyder på at Hdm2 kan knytte sammen to viktige signalveier i AML. Målet med studien er å utvikle en in vivo modell som kan øke forståelsen for AML.

Genet som koder for tyrosin kinasen Flt3 er det hyppigst muterte genet i AML. Dette gir en konstitutivt aktiv signalering fra reseptoren og er assosiert med dårlig prognose. Et annet karaktertrekk ved AML er at anti-onkogenet p53 kun er mutert i under 10 % av tilfellene, i sterk kontrast til andre kreftformer hvor inaktivering av p53 er en hovedårsak til kreftutviklingen. Vi har nylig vist at Hdm2 og Flt3 blir resiprokt regulert i AML-celler som utsettes for DNA-skade. I tillegg har vi funnet en undergruppe av AML pasienter med en spesiell type intern tandem duplikasjon (ITD). Denne ITDen inneholder en duplikasjon av et ubiquitin assosiert domene og pasienter med denne typen ITD ser ut til å ha lavere overlevelse sammenlignet med andre ITD varianter. En annen svært interessant observasjon er at nivået av Flt3 i AML pasienter med denne ITD-varianten positivt korrelerer med nivået av p53 regulatoren Hdm2. Vår hypotese er derfor at Hdm2 knytter sammen Flt3 og p53 signalveiene i AML og ytterligere molekylærbiologiske, cellebiologiske og til slutt ulike dyremodeller vil være viktig for forståelsen av sykdomsutviklingen i AML og for utvikling av nye målrettede terapiregimer.

Vi har utviklet en rekke retrovirale ekspresjonsvektorer som utrykker forskjellige varianter av Flt3. Disse er introdusert i Ba/F3 celler sammen ved vektorer som stabilt uttrykker enten NTR eller luciferase som reporter systemer for optisk billedbehandling. Disse cellene kan nå brukes til in vivo studier av Flt3 sin rolle i AML sykdomsutvikling, der vi kan følge kreftutviklingen ved hjelp av optisk billedbehandling. Det er planlagt å ta i bruk disse cellene tidlig i 2010.
Siden nivået av Hdm2 korrelerer med Flt3 kun hos pasienter med Flt3-2xUbE vil vi se på hvordan ulike Flt3 mutasjoner bidrar til AML utvikling i dyr som mangler Hdm2. Vi har startet avl på p53-/-, mdm2-/- mus, og nærmer oss nå start for høsting av beinmarg fra disse dyrene og videre transformasjon av denne beinmargen med ulike Flt3 mutanter. Disse studiene vil øke forståelsen for samspillet mellom Hdm2 og Flt3 i AML.

Vi har funnet at Flt3-2xUbE kan ha betydning for overlevelse hos AML-pasienter. I samarbeid med forsker Randi Hovland (Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin) er Flt3 sekvensert hos 65 AML pasienter, og Flt3 status er deretter korrelert med kliniske parametre i samarbeid med professor Øystein Bruserud (Institutt for Indremedisin). I 2009 innledet vi et samarbeid med Dr. Peter J.M. Falk (Erasmus University Medical Center, Nederland) i regi av HOVON. Vi har fått tilsendt 120 prøver av Flt3-ITD pasienter fra dette samarbeidet, og er nå i gang med sekvensering av disse. Resultater fra dette er ventet i løpet av våren 2010. I løpet av 2010 vil resultatene fra dyreforsøkene og sekvenseringen av Flt3 begynne å komme. Disse resultatene vil være viktige for planleggingen av videre studier og analyser.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Bredholt Therese, Dimba Elizabeth Ao, Hagland Hanne R, Wergeland Line, Skavland Jørn, Fossan Kjell O, Tronstad Karl J, Johannessen Anne C, Vintermyr Olav K, Gjertsen Bjørn T
Camptothecin and khat (Catha edulis Forsk.) induced distinct cell death phenotypes involving modulation of c-FLIPL, Mcl-1, procaspase-8 and mitochondrial function in acute myeloid leukemia cell lines.
Mol Cancer 2009;8():101. Epub 2009 nov 13
PMID: 19912650

Oveland Eystein, Gjertsen Bjørn Tore, Wergeland Line, Selheim Frode, Fladmark Kari E, Hovland Randi
Ligand-induced Flt3-downregulation modulates cell death associated proteins and enhances chemosensitivity to idarubicin in THP-1 acute myeloid leukemia cells.
Leuk Res 2009 Feb;33(2):276-87. Epub 2008 aug 8
PMID: 18691757

Forskerutdanning - postdoc 911328

Treatment resistent depression in bipolar disorder - A randomized controlled trial of electroconvulsive therapy

Prosjektansvarlig: **Ketil Joachim Ødegaard** (keti@haukeland.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

This part of the study aims at investigating the potential of inflammatory modulation by ECT as a target for disease modifying treatment in Bipolar Disorder?

Background
The treatment of depressive phases of bipolar disorder is challenging. The effects of the commonly used antidepressants in bipolar depression are questionable. Electroconvulsive therapy is generally considered to be the most effective treatment even if there are no randomized controlled trials of electroconvulsive therapy in bipolar depression. The safety of electroconvulsive therapy is well documented, but there are some controversies as to the cognitive side effects.
The aim of the current study is to document the effect size, relative effect size and adverse effects of ECT compared to treatment as usual in treatment resistant bipolar depression. We want to assess the cognitive function in bipolar depression, and how ECT and treatment as usual affect cognitive functioning. Furthermore, inflammation appears relevant to Bipolar Disorder across several important domains and it has been proposed that TNF-alpha modulation could be a target for disease-modifying treatment of BD. In this study we will assess changes in a wider spectrum of cytokines as a function of treatment modality and changes in clinical status.

Methods
A prospective, randomised controlled, multi-centre six- week acute treatment trial with seven clinical assessments. Follow up visit at 26 weeks or until remission (max 52 weeks). A neuropsychological test battery designed to be sensitive to changes in cognitive function will be used.
Setting: Nine study centres across Norway, all acute psychiatric departments.
Sample: n = 132 patients, aged 18 and over, who fulfil criteria for treatment resistant depression in bipolar disorder, Montgomery Åsberg Depression Rating Scale Score of at least 25 at baseline.
Intervention: Intervention group: 3 sessions per week for up to 6 weeks, total up to 18 sessions.
Control group: algorithm-based pharmacological treatment as usual.

Discussion
This study is the first randomized controlled trial that aims to investigate whether electroconvulsive therapy is better than pharmacological treatment as usual in treatment resistant bipolar depression. Possible long lasting cognitive side effects will be evaluated. Furthermore possible inflammation processes involved in bipolar depression will be investigated. The study is investigator initiated, without support from industry. Trial registration: NCT00664976

Status of the project: By the end of 2009 a total of 47 patients have been included in 6 out of 9 study centers. This is in line with the expected inclusion rate, and the study is proceeding as planned. In addition the study protocol has been developed into a scientific paper, currently about to be submitted to BMC Psychiatry.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Dilsaver Steven C, Benazzi Franco, Oedegaard Ketil J, Fasmer Ole B, Akiskal Hagop S
Is a family history of bipolar disorder a risk factor for migraine among affectively ill patients?
Psychopathology 2009;42(2):119-23. Epub 2009 feb 27
PMID: 19246955

Lunde Anna V, Fasmer Ole B, Akiskal Kareen K, Akiskal Hagop S, Oedegaard Ketil J
The relationship of bulimia and anorexia nervosa with bipolar disorder and its temperamental foundations.
J Affect Disord 2009 Jun;115(3):309-14. Epub 2008 nov 12
PMID: 19007998

Oedegaard Ketil J, Syrstad Vigdis E G, Morken Gunnar, Akiskal Hagop S, Fasmer Ole B
A study of age at onset and affective temperaments in a Norwegian sample of patients with mood disorders.
J Affect Disord 2009 Nov;118(1-3):229-33. Epub 2009 feb 24
PMID: 19243836

Oedegaard K J, Greenwood T A, Lunde A, Fasmer O B, Akiskal H S, Kelsoe J R, NIMH Genetics Initiative Bipolar Disorder Consortium
A genome-wide linkage study of bipolar disorder and co-morbid migraine: Replication of migraine linkage on chromosome 4q24, and suggestion of an overlapping susceptibility region for both disorders on chromosome 20p11.
J Affect Disord 2009 Oct. Epub 2009 okt 10
PMID: 19819557

3 forskningspublikasjoner i 2009

Dilsaver SC Franco Benazzi F, Oedegaard KJ, Fasmer OB, Akiskal KK, Akiskal HS
Migraine in affectively ill Mexican adolescents
World Psychiatry, in press

Dilsaver SC Franco Benazzi F, Oedegaard KJ, Fasmer OB, Akiskal KK, Akiskal HS.
Migraine headache in affectivly ill Latino adults of Mexican American origin is associated with bipolarity
Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry, in press

Fasmer OB, Akiskal HS, Kelsoe JR, Oedegaard KJ
Clinical and pathophysiological relations between migraine and mood disorders
Current Psychiatric Reviews 2009, 5(2):93-109.

Forskningsprosjekt 911403

Exploration And Validation Of Angiogenesis Markers In Human Cancers

Prosjektansvarlig: **Lars A. Akslen** (lars.akslen@gades.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Studier av angiogenese og biologiske markører ved kreft

Maligne svulster kan graderes ved hjelp av biologiske markører, og dette har økende betydning for målrettet diagnostikk og behandling av pasienter, samt effektiv oppfølgning. Dannelsen av blodkar og andre molekylære markører gjør det mulig å identifisere særlig aggressive svulster.

Prosjektet har som målsetting å kartlegge angiogenese (dannelse av nye blodkar) og andre biologiske markører i ulike kreftformer, for å øke forståelsen for sykdommen og for å kunne evaluere kreftsvulstenes aggressivitet. Samme mekanismer og markører er undersøkt i ulike kreftformer, særlig i bryst, livmorslimhinne, prostata og hud (melanomer). Dette er viktig informasjon i relasjon til valg av behandling og oppfølgning av pasientene. Forskningsgruppen består i dag av 16-18 medlemmer inkludert 8 PhD-kandidater. Flere studier har belyst hvordan aggressiv brystkreft er karakterisert ved økt angiogenese og forekomst av såkalte basaloide markører, samt receptorer for vekstfaktorer (som EGFR) og stamcellemarkører (BMI-1, OCT-4). Basaloid type av brystkreft er en relativt ny molekylær subtype som ble beskrevet blant annet av vår gruppe for 10 år siden. Disse svulstene viser sammenheng med arvelig disponering (BRCA1-mutasjoner). I våre studier har vi påvist økt angiogenese i denne subgruppen, og disse funnene er av betydelig interesse fordi de kan bidra til å definere bedre og mer målrettet behandling for denne kategorien.

En doktorgrad forsvares i februar 2010, en annen leveres om kort tid. Undersøkelser av endometriecarcinomer har gitt mye ny viten de senere år. Vi har funnet flere biologiske mekanismer som kan ha stor betydning i denne kreftgruppen (økt angiogenese i form av vaskulær proliferasjon, PI3K-aktivering og amplifisering, FGFR2t, BMI-1).

Flere doktorgrader utgår fra prosjektet. Aggressiv kreft i prostata er knyttet til økt angiogenese og såkalt EMT, en aggressiv type kreftceller. Kreft i føflekker (melanom) er en aggressiv sykdom dersom diagnosen stilles for sent. Sykdommen kan også være arvelig. Flere studier av molekylære mekanismer er utført både på sporadiske og arvelige melanomer (CDK4 og p16 genene). Gruppen har publisert 20 artikler siste år, 68 arbeider siste 5 år. Det samarbeides aktivt med en rekke grupper nasjonalt og internasjonalt. Prosjektleder fikk Kong Olav V's Kreftforskningspris for 2009.

20 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Nalwoga H, Arnes J B, Wabinga H, Akslen L A
Expression of aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1) is associated with basal-like markers and features of aggressive tumours in African breast cancer.
Br J Cancer 2009 Dec.
PMID: 20010944

Bruland Ove, Fluge Øystein, Akslen Lars A, Eiken Hans G, Lillehaug Johan R, Varhaug Jan E, Knappskog Per M
Inverse correlation between PDGFC expression and lymphocyte infiltration in human papillary thyroid carcinomas.
BMC Cancer 2009;9():425. Epub 2009 des 8
PMID: 19968886

Wik Elisabeth, Trovik Jone, Iversen Ole E, Engelsen Ingeborg B, Stefansson Ingunn M, Vestrheim Liv C, Haugland Hans K, Akslen Lars A, Salvesen Helga B
Deoxyribonucleic acid ploidy in endometrial carcinoma: a reproducible and valid prognostic marker in a routine diagnostic setting.
Am J Obstet Gynecol 2009 Dec;201(6):603.e1-7. Epub 2009 okt 3
PMID: 19800606

Klingen Tor Audun, Klaasen Herman, Aas Hans, Chen Ying, Akslen Lars A
Secondary breast cancer: a 5-year population-based study with review of the literature.
APMIS 2009 Oct;117(10):762-7.
PMID: 19775345

Engelsen Ingeborg B, Akslen Lars A, Salvesen Helga B
Biologic markers in endometrial cancer treatment.
APMIS 2009 Oct;117(10):693-707.

PMID: 19775337

Fluge Ø, Gravdal K, Carlsen E, Vonen B, Kjellevold K, Refsum S, Lilleng R, Eide T J, Halvorsen T B, Tveit K M, Otte A P, Akslen L A, Dahl O, Norwegian Gastrointestinal Cancer Group
Expression of EZH2 and Ki-67 in colorectal cancer and associations with treatment response and prognosis.
Br J Cancer 2009 Oct;101(8):1282-9. Epub 2009 sep 22
PMID: 19773751

Maehle Bjørn O, Collett Karin, Tretli Steinar, Akslen Lars A, Grotmol Tom
Estrogen receptor beta--an independent prognostic marker in estrogen receptor alpha and progesterone receptor-positive breast cancer?
APMIS 2009 Sep;117(9):644-50.
PMID: 19703124

Rostad Kari, Hellwinkel Olaf J C, Haukaas Svein A, Halvorsen Ole J, Øyan Anne M, Haese Alexander, Budäus Lars, Albrecht Heiko, Akslen Lars A, Schlomm Thorsten, Kalland Karl-Henning
TMPRSS2:ERG fusion transcripts in urine from prostate cancer patients correlate with a less favorable prognosis.
APMIS 2009 Aug;117(8):575-82.
PMID: 19664128

Moen Ingrid, Øyan Anne Margrete, Kalland Karl-Henning, Tronstad Karl Johan, Akslen Lars Andreas, Chekenya Martha, Sakariassen Per Øystein, Reed Rolf Kåre, Stuhr Linda Elin Birkhaug
Hyperoxic treatment induces mesenchymal-to-epithelial transition in a rat adenocarcinoma model.
PLoS One 2009;4(7):e6381. Epub 2009 jul 28
PMID: 19636430

Kang Soo-Young, Halvorsen Ole J, Gravdal Karsten, Bhattacharya Nandita, Lee Jung Min, Liu Nathan W, Johnston Brian T, Johnston Adam B, Haukaas Svein A, Aamodt Kristie, Yoo Sun, Akslen Lars A, Watnick Randolph S
Prosaposin inhibits tumor metastasis via paracrine and endocrine stimulation of stromal p53 and Tsp-1.
Proc Natl Acad Sci U S A 2009 Jul;106(29):12115-20. Epub 2009 jul 6
PMID: 19581582

Ni Bhriain Hannah, Trovik Jone, Wik Elisabeth, Stefansson Ingunn M, Akslen Lars A, Salvesen Helga B, Staff Anne Cathrine
Plasma calprotectin concentrations in women with endometrial carcinoma.
Gynecol Oncol 2009 Sep;114(3):491-5. Epub 2009 jul 3
PMID: 19577278

Gravdal Karsten, Halvorsen Ole J, Haukaas Svein A, Akslen Lars A
Proliferation of immature tumor vessels is a novel marker of clinical progression in prostate cancer.
Cancer Res 2009 Jun;69(11):4708-15.
PMID: 19487287

Naumov George N, Nilsson Monique B, Cascone Tina, Briggs Alexandra, Straume Oddbjorn, Akslen Lars A, Lifshits Eugene, Byers Lauren Averett, Xu Li, Wu Hua-Kang, Jänne Pasi, Kobayashi Susumu, Halmos Balazs, Tenen Daniel, Tang Xi M, Engelman Jeffrey, Yeap Beow, Folkman Judah, Johnson Bruce E, Heymach John V
Combined vascular endothelial growth factor receptor and epidermal growth factor receptor (EGFR) blockade inhibits tumor growth in xenograft models of EGFR inhibitor resistance.
Clin Cancer Res 2009 May;15(10):3484-94. Epub 2009 mai 15
PMID: 19447865

Rakha Emad A, Elsheikh Somaia E, Aleskandarany Muhammed A, Habashi Hany O, Green Andrew R, Powe Desmond G, El-Sayed Maysa E, Benhasouna Ahmed, Brunet Jean-Sébastien, Akslen Lars A, Evans Andy J, Blamey Roger, Reis-Filho Jorge S, Foulkes William D, Ellis Ian O
Triple-negative breast cancer: distinguishing between basal and nonbasal subtypes.
Clin Cancer Res 2009 Apr;15(7):2302-10. Epub 2009 mar 24
PMID: 19318481

Pjanova Dace, Molven Anders, Akslen Lars A, Engele Ludmila, Streinerte Baiba, Azarjana Kristine, Heisele Olita
Identification of a CDK4 R24H mutation-positive melanoma family by analysis of early-onset melanoma patients in Latvia.
Melanoma Res 2009 Apr;19(2):119-22.
PMID: 19238106

Ke Xi-Song, Qu Yi, Rostad Kari, Li Wen-Cheng, Lin Biaoyang, Halvorsen Ole Johan, Haukaas Svein A, Jonassen Inge, Petersen Kjell, Goldfinger Naomi, Rotter Varda, Akslen Lars A, Oyan Anne M, Kalland Karl-Henning
Genome-wide profiling of histone h3 lysine 4 and lysine 27 trimethylation reveals an epigenetic signature in prostate carcinogenesis.
PLoS One 2009;4(3):e4687. Epub 2009 mar 5
PMID: 19262738

Salvesen H B, Carter S L, Mannelqvist M, Dutt A, Getz G, Stefansson I M, Raeder M B, Sos M L, Engelsen I B, Trovik J, Wik E, Greulich H, Bø T H, Jonassen I, Thomas R K, Zander T, Garraway L A, Oyan A M, Sellers W R, Kalland K H, Meyerson M, Akslen L A, Beroukhim R
Integrated genomic profiling of endometrial carcinoma associates aggressive tumors with indicators of PI3 kinase activation.
Proc Natl Acad Sci U S A 2009 Mar;106(12):4834-9. Epub 2009 mar 4
PMID: 19261849

Etemadmoghadam Dariush, deFazio Anna, Beroukhim Rameen, Mermel Craig, George Joshy, Getz Gad, Tothill Richard, Okamoto Aikou, Raeder Maria B, Harnett Paul, Lade Stephen, Akslen Lars A, Tinker Anna V, Locandro Bianca, Alsop Kathryn, Chiew Yoke-Eng, Traficante Nadia, Fereday Sian, Johnson Daryl, Fox Stephen, Sellers William, Urashima Mitsuyoshi, Salvesen Helga B, Meyerson Matthew, Bowtell David, AOCS Study Group
Integrated genome-wide DNA copy number and expression analysis identifies distinct mechanisms of primary chemoresistance in ovarian carcinomas.
Clin Cancer Res 2009 Feb;15(4):1417-27. Epub 2009 feb 3
PMID: 19193619

Mannelqvist Monica, Stefansson Ingunn, Salvesen Helga B, Akslen Lars A
Importance of tumour cell invasion in blood and lymphatic vasculature among patients with endometrial carcinoma.
Histopathology 2009 Jan;54(2):174-83.
PMID: 19207942

Arnes J B, Bégin L R, Stefansson I, Brunet J-S, Nielsen T O, Foulkes W D, Akslen L A
Expression of epidermal growth factor receptor in relation to BRCA1 status, basal-like markers and prognosis in breast cancer.
J Clin Pathol 2009 Feb;62(2):139-46. Epub 2008 aug 4
PMID: 18682421

Forskningsprosjekt 911408

Imaging G Proteins In Cell Adhesion And Migration

Prosjektansvarlig: **Anna Aragay** (anna.aragay@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Our research focuses in understanding the roles of the G protein-couple receptors (GPCRs) and their mechanisms of action in inducing the migration of cells and disruption of cell adhesion. Both processes are important to lead cells to metastasis and cancer.

GPCRs are the largest family of molecules located in the surface of the cell and responsible for transmitting signal from outside to the inside of the cell. Recently some of these receptors have emerged as crucial players in tumor growth and metastasis. Malignant cells often hijack the normal functions of these receptors in order to survive, proliferate autonomously and invade their surrounding tissues. Our group investigates the mechanism of action of one GPCR receptor, the chemokine receptor CCR2. This receptor is involved in different diseases associated with inflammation as well as in processes like cancer. Our goal is to discern to its mechanism of action.

For this during these two years we have been studying the molecules associated with its activation.

We have accomplished the main goals of the second year of the project:

i/ we have finished the analysis of the chemokine receptor and filamin;

ii/ we have performed a through study by confocal microscopy of the localization of filamin and CCR2B;

iii/ we have found that filamin A protein is required for efficient internalization of the receptor in the cell;

iv/ a manuscript was sent for publication to PNAS on June 2009, though they have good comments (answer came back on September 2009) they suggested us to send it to a more specialized journal.

v/ we have now performed and finished some extra control experiments. We have rewritten the manuscript and it will be sent for publication during February 2010.

vi/ At the same time, we have started the study of chemokine signaling and filamin interaction in two monocytic human cell lines: Mono Mac cells and THP-1;

vii/ we have evidence that filamin A is needed for differentiation of monocytes to macrophages.

We expect that during this last year we will finish another article on the subject of CCR2B and FLNA and that Mr. Minsaas will be presenting her Thesis during 2010. We also plan to sent another paper for publication within the same year.

Forskningsprosjekt 911306

Chronic respiratory disease; Genes and inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Prosjektansvarlig: **Per Bakke** (pers-b@online.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Billeddiagnostikk av KOLS og nye gener

Bruk av billeddiagnostikk (CT Thorax) er vist å gi informasjon om KOLS ut over tradisjonelle metoder. Dette åpner for muligheter til å undergruppere KOLS pasienter mer nøyaktig og dermed påvise nye KOLS gener

Datainnsamlingen ble avsluttet 31/12-2009 i henhold til planen. Tre års oppfølging med halvårlige kontroller av 433 pasienter med KOLS og 233 røykere uten sykdommen er dermed ferdig. Arbeidet med analyser av dataene fra de første kontrollene er godt i gang.

Vi har arbeidet med bruk av billeddiagnostikk (CT thorax) for å karakterisere KOLS pasienter. Vi har vist at CT thorax kan brukes til karakterisere KOLS pasienters luftveissymptomer ut over den informasjon vanlig lungefunksjon (spirometri) gir. Dette er nyttig med tanke på å bruke CT thorax til å definere undergrupper av KOLS og ved å koble disse undergruppene til mulige kandidatgener for sykdommen. Vi har videre vist at i slike analyser er det viktig å ta hensyn til deltakernes kjønn, alder og røykevaner. På den måten blir analysene mest mulig nøyaktig. Vi har også vist at lungeforandringer på CT thorax kan kobles til luftveissymptomer hos røykere før man ser endringer i lungefunksjon. Dette kan bety at CT thorax kan brukes til å oppdage KOLS på et tidligere stadium. Betydningen av disse funnene må vurderes etter at man fulgt disse personene over tid.

Det siste året har vi påvist nye gener som medfører økt risiko for KOLS. Ett slikt gen er Cytotoxic T-lymphocyte antigen (CTLA) 4. Det er antatt å påvirke T lymfocyt aktiviteten i luftveisslimhinnene og er vist å gi økt risiko for kronisk bronkitt ved KOLS. Risikoen forbundet med dette genet er gjenfunnet i en annen befolkning enn vår. Til sammen ble seks varianter av genet vist å være forbundet med kronisk bronkitt, hvorav tre i begge befolkningene. Bergensstudien er videre brukt til å bekrefte betydningen av et annet gen, TRPV4, som antas å ha betydning for flimmerhårenes transport av slim og glatt muskelsammentrekning i luftveiene. Til sammen fire varianter av dette genet er gjenfunnet både i en internasjonal studie og i Bergensstudien.

KOLS kan oppfattes som en betennelsestilstand. Data fra studien er brukt til å påvise ulike betennelsesstoffers relasjon til KOLS. Betydningen av disse stoffene er foreløpig usikker, men data fra studien vil bli brukt til å analysere deres mulighet til å forutsi sykdomsutviklingen på sikt.

10 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Eagan Tomas Ml, Aukrust Pål, Bakke Per S, Damås Jan Kristian, Skorge Trude D, Hardie Jon A, Ueland Thor, Mollnes Tom Eirik
Systemic mannose-binding lectin is not associated with chronic obstructive pulmonary disease.
Respir Med 2009 Oct. Epub 2009 okt 14
PMID: 19836222

Grydeland Thomas B, Dirksen Asger, Coxson Harvey O, Eagan Tomas M L, Thorsen Einar, Pillai Sreekumar G, Sharma Sanjay, Eide Geir Egil, Gulsvik Amund, Bakke Per S
Quantitative CT Measures of Emphysema and Airway Wall Thickness Are Related to Respiratory Symptoms.
Am J Respir Crit Care Med 2009 Nov. Epub 2009 nov 19
PMID: 19926869

Bakke Per S
Non-response in epidemiological studies - How to cope with it?
Respir Med 2009 Dec. Epub 2009 des 24
PMID: 20036524

Sørheim Inga-Cecilie, Gulsvik Amund, Bakke Per Sigvald, Brøgger Jan Christian, Grydeland Thomas Blix, Silverman Edwin K
[Genetics in chronic obstructive pulmonary disease]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Oct;129(20):2104-7.
PMID: 19855448

Hernes S S, Hagen E, Tofteland S, Finsen N T, Christensen A, Giske C G, Spindler C, Bakke P S, Bjorvatn B
Transthoracic fine-needle aspiration in the aetiological diagnosis of community-acquired pneumonia.
Clin Microbiol Infect 2009 Jul. Epub 2009 jul 22
PMID: 19681958

Eagan T M L, Ueland T, Wagner P D, Hardie J A, Mollnes T E, Damås J K, Aukrust P, Bakke P S
Systemic inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease - results from the Bergen COPD Cohort Study.
Eur Respir J 2009 Jul. Epub 2009 jul 30
PMID: 19643942

Zhu G, Agusti A, Gulsvik A, Bakke P, Coxson H, Lomas D A, Silverman E K, Pillai S G, ICGN investigators
CTLA4 gene polymorphisms are associated with chronic bronchitis.
Eur Respir J 2009 Sep;34(3):598-604. Epub 2009 apr 22
PMID: 19386687

Pillai Sreekumar G, Ge Dongliang, Zhu Guohua, Kong Xiangyang, Shianna Kevin V, Need Anna C, Feng Sheng, Hersh Craig P, Bakke Per, Gulsvik Amund, Ruppert Andreas, Lødrup Carlsen Karin C, Roses Allen, Anderson Wayne, Rennard Stephen I, Lomas David A, Silverman Edwin K, Goldstein David B, ICGN investigators
A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci.
PLoS Genet 2009 Mar;5(3):e1000421. Epub 2009 mar 20
PMID: 19300482

Grydeland T B, Dirksen A, Coxson H O, Pillai S G, Sharma S, Eide G E, Gulsvik A, Bakke P S
Quantitative computed tomography: emphysema and airway wall thickness by sex, age and smoking.
Eur Respir J 2009 Oct;34(4):858-65. Epub 2009 mar 26
PMID: 19324952

Zhu Guohua, ICGN investigators, Gulsvik Amund, Bakke Per, Ghatta Srinivas, Anderson Wayne, Lomas David A, Silverman Edwin K, Pillai Sreekumar G
Association of TRPV4 gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease.
Hum Mol Genet 2009 Jun;18(11):2053-62. Epub 2009 mar 11
PMID: 19279160

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Marianne Voll-Aanerud
The Association of Respiratory Symptoms and Health-related Quality of life in the General Population
Disputert: Juni 2009
Hovedveileder: Per Bakke

Forskningsprosjekt 911492

Epigenetics and autoimmunity

Prosjektansvarlig: **Marit Bakke** (Marit.Bakke@biomed.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

The objective of this study is to identify genomic regions that are abnormally methylated in patients suffering from Autoimmune Addison's Disease (AAD). The project is based on the unique Norwegian national registry and biobank of AAD patients.

The disruption of a cells normal epigenetic pattern leads to the onset of diseases, especially in genetically predisposed individuals. In the case of Autoimmune Addison's Disease (AAD), combined effects of different genetic variants interacting with environmental factors determine the susceptibility to develop the disease. It is therefore of inherent interest to analyze epigenetic modifications in AAD patients for a better understanding of the etiology of this disease. AAD is considered an extreme phenotype of organ-specific autoimmunity and is therefore an instructive and highly relevant model disease for autoimmune diseases. The generation of a DNA methylation reference map of a typical autoimmune disease represents an important contribution towards the elucidation of the epigenetic code of the human genome in general, and of autoimmunity related disorders in particular. The project is based on the unique Norwegian national patient registry and biobank of close to 500 AAD patients that is coordinated by Dr. Husebye. The database provides a wealth of clinical information and patient samples critically important for significant conclusions in all aspects of AAD, as small patient numbers has flawed previous reports.

The primary objective of this study is to identify genomic regions that are differently methylated in T-cells derived from patients suffering from AAD compared to control individuals. The central methods applied in this project are methyl-DNA immunoprecipitation (MeDIP) to isolate DNA that is methylated on cytosines, and micro-array technology. We have chosen to use arrays developed for promoter and CpG analyses from Nimblegene. As the starting material (T-cells) is limited, these experiments are challenging. We have however great expectations that we will overcome the difficulties and that this project will provide novel insight into the roles of epigenetic alterations in AAD. During the first year we have established the methodology to obtain genomic DNA from T-cells and begun to optimize amplification of this DNA, as the initial outcome is not enough to perform efficient MeDiP. We have also started the isolation of methylated DNA. Another round of amplification is required on the precipitated methylated DNA to obtain sufficient amount of DNA for the array-hybridization.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Bratland Eirik, Bredholt Geir, Mellgren Gunnar, Knappskog Per M, Mozes Edna, Husebye Eystein S
The purification and application of biologically active recombinant steroid cytochrome P450 21-hydroxylase: the major autoantigen in autoimmune Addison's disease.
J Autoimmun 2009 Aug;33(1):58-67. Epub 2009 mar 28
PMID: 19329278

Erichsen Martina M, Løvås Kristian, Skinningsrud Beate, Wolff Anette B, Undlien Dag E, Svartberg Johan, Fougner Kristian J, Berg Tore J, Bollerslev Jens, Mella Bjarne, Carlson Joyce A, Erlich Henry, Husebye Eystein S
Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry.
J Clin Endocrinol Metab 2009 Dec;94(12):4882-90. Epub 2009 okt 26
PMID: 19858318

Forskningsprosjekt 911301

Rasjonale for væsketerapi og inotropisk støtte hos nyfødte premature barn med hypotensjon

Prosjektansvarlig: **Ansgar Berg** (ansgar.berg@pedi.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Lavt blodtrykk enten som følge av hypovolemi og / eller nedsatt blodkarfunksjon er en viktig årsak til økt sykelighet hos nyfødte barn og spesielt fortidlig fødte barn. Prosjektet har til hensikt å evaluere de ulike årsakene (hjertefunksjon, væskebalanse, blodkarfunksjon) hos syke nyfødte.

Umodne organsystemer gjør den kliniske vurderingen av årsaken til hypotensjon vanskelig og det foreligger få gode objektive metoder til å vurdere det sirkulerende volum. Prosjektet ønsker å belyse to prinsipielt ulike årsaker til lavt blodtrykk hos syke nyfødte; 1. Forstyrret hjertefunksjon/koronar perfusjon og 2. Forstyrret blodkarfunksjon.

Delprosjekt 1. Reguleringen av blodforsyningen til hjertet hos syke nyfødte og premature.
Studiet har etablert non-invasive metoder til å måle koronar perfusjon hos nyfødte barn og premature. Normalverdier er publisert og det videre arbeidet fokuserer på å kartlegge myokardfunksjon og koronarflow hos syke nyfødte barn. Vi har de siste årene publisert en rekke studier som viser at nyfødte barn som gjennomgår kirurgisk korreksjon av medfødte hjertefeil ved bruk av hjerte- og lungemaskin har en betydelig nedsatt evne til å regulere blodkarfunksjonen / koronar perfusjon. Disse funnene forklarer hypotensjonen de første dagene postoperativt og gir oss bedre kunnskap ved valg av behandling.

Delprosjekt 2. Måling av kolloid osmotisk trykk (COP) og proteindistribusjon i plasma og vevsvæske hos barn. COP i plasma og i vevsvæsken er viktige faktorer i transkapillær væskebalanse. Lavt COP i plasma favoriserer væsketransport fra blodbanen til vevet og fører til akkumulering av væske (ødem). Kunnskap om COP i vevsvæske / plasma hos barn er derfor sentralt ved vurdering av hypotensjon. Normaldata for barn mangler helt og delprosjektet har etablert en metode til å samle og måle COP i vevsvæske hos barn i alle aldre - også premature. Innsamling av data er ferdigstilt og vi planlegger publisering av metodikk + normaldata for barn i alderen 2 - 15 år i løpet av 2010. Prosjektet er utvidet i 2009 til nyfødte barn som gjennomgår hjertekirurgi (samarbeid med Rikshospitalet Oslo samt nyfødte barn med fødselsasfyksi). Hos disse pasientgruppene er hypotensjon en viktig årsak til økt sykelighet og dødelighet.

Delprosjekt 3: Non-invasiv måling av mikro- og makrovskulær perifer endotelfunksjon hos nyfødte barn. Hypotensjon kan skyldes endoteldysfunksjon og manglende evne til å regulere perifer vaskulær motstand. Vi har etablert en metode til å måle endotelfunksjonen hos nyfødte ved hjelp av ultralydteknikk (FMD) og laser flowmetri (LDF) med iontoforeseteknikk (acetylcholin indusert). Funnene viser at det er en signifikant korrelasjon mellom FMD i brakial kar og mikrovaskulær endotelfunksjon. Studiet resultater er viktig fordi det bekrefter tidligere funn som viser at nedsatt endotelfunksjon kan skyldes prenatale forhold (Barker hypotesen). Sammenskrivning pågår og vi regner med publikasjon i løpet av 2010.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Aburawi Elhadi H, Berg Ansgar, Pesonen Erkki
Coronary flow before and after surgical versus device closure of atrial septal defect.
Int J Cardiol 2009 Jun;135(1):14-20. Epub 2008 jul 1
PMID: 18597874

Aburawi Elhadi H, Berg Ansgar, Pesonen Erkki
Effects of balloon valvuloplasty on coronary blood flow in neonates with critical pulmonary valve stenosis assessed with transthoracic Doppler echocardiography.
J Am Soc Echocardiogr 2009 Feb;22(2):165-9. Epub 2008 des 19
PMID: 19101111

Noponen Tommi, Nordh Anders, Berg Ansgar, Ley David, Hansson Stefan R, Pesonen Erkki, Fellman Vineta
Circulatory effects of inhaled iloprost in the newborn preterm lamb.
Pediatr Res 2009 Oct;66(4):416-22.
PMID: 19581832

Forskningsprosjekt 911396

Obesity and inflammation-related diseases. Mitochondrial function and adipokines as novel targets

Prosjektansvarlig: **Rolf K. Berge** (rolf.berge@med.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

Mitokondrier som mål for forebygging av overvekt og inflammatoriske sykdommer

Overvekt og fedme utvikler seg raskt i Norge og i store deler av verden forøvrig. Målsetningen for dette prosjektet er å øke kunnskapen om de mekanismer som ligger bak utviklingen av overvekt og betydningen av inflammatoriske prosesser for stoffskifteforstyrrelser og sykdommer knyttet til overvekt.

Hovedvekten i prosjektet er lagt på å identifisere stoffskifteprosesser og celleorganeller som kan være nye mål for behandling og forebygging av disse sykdomstilstander. Et viktig fokus i prosjektet er å undersøke betydningen av cellens mitokondrier for utviklingen av metabolske forstyrrelser. Mitokondriene står for forbrenningen av sukker, protein og fett i kroppens celler. Disse fungerer dårlig hos mennesker som lider av fedme, diabetes og hjerte- og karsykdommer. En grunnleggende hypotese bak prosjektet er at ved å bedre funksjonen til mitokondriene kan en motvirke utviklingen av ulike livsstilssykdommer. I denne sammenheng vil det være viktig å identifisere nye farmaka og nye bioaktive forbindelser som kan anvendes som komponenter i et helsefremmende kosthold.

Prosjektet bygger på etablert kunnskap om hvordan omega-3 fettsyrer fra fisk og spesielle modifiserte fettsyrer vil øke forbrenningen i mitokondriene og motvirke inflammasjonsprosesser i kroppen. En slik modifisert fettsyre, tetradecylthioeddiksyre (TTA), som ikke selv kan forbrennes i mitokondriene anvendes som en modellforbindelse. Prosjektet bygger videre på ny kunnskap om helseeffektene av et høyt fiskekonsum. I tillegg til de velkjente omega-3 fettsyrene har en funnet at proteiner og peptider fremstilt fra fiskemuskel kan bidra til de positive helseeffekter av fiskeinntak. Det forventes at en i marine organismer kan finne aktive forbindelser som vil bidra til å bedre funksjonene til cellens mitokondrier.

Bioaktive peptider fra lakseavskjær er blitt ”skreddersydd” ved hjelp av industrielle enzymer, og flere ulike fraksjoner med ulik peptid og aminosyresammensetning er blitt karakterisert ved avansert separasjonsteknologi og kjemisk analyse. Bioaktive fraksjoner er også blitt framstilt fra Antarktisk krill, og inkluderer bl.a. krillolje og unike fosfolipidforbindelser i kompleks med peptider. De ulike fraksjoner er blitt testet i muse og rottemodeller hver for seg og i kombinasjoner med fiskeoljer og den modifiserte fettsyren TTA. I tillegg til analyse av blodprøver anvendes billedanalyse slik som Magnetic Resonance Imaging og elektronmikroskopering, samt ultralyd for å studere inflammasjon i tarm.

Studiene indikerer at peptider og oljer har ulike metabolske effekter ved at peptider i større grad enn oljer påvirker fôropptak og gir redusert tilvekst. Fiskeolje og krillolje reduserer plasmalipider, men i ulik grad avhengig av oljens sammensetning. Studier av tarmfunksjonen og effekter på inflammasjon er pågående.

I tillegg utføres det studier i ulike cellelinjer, og disse har vært fokusert på reguleringen av PPAR isoformer. Forsøk utført med muskelbiopsier fra diabetes pasienter viser en redusert mitokondriell funksjon hos disse pasienter som kan bedres ved hjelp av bioaktive fettsyrer. Den humane effekten av fiskepeptider blir nå undersøkt i en pågående sikkerhetsstudie med 20 friske forsøkspersoner. Det forventes ingen negative effekter av en slik intervensjon, slik at større humane studier forventes påbegynt i nær framtid.

I prosjektet har en videre utviklet analyser for en lang rekke metabolitter knyttet til mitokondriefunksjoner med det mål å identifisere markører som kan relatere mitokondriefunksjoner til utvikling av hjerte-karsykdommer eller diabetes. Disse studiene bygger på analyser av blod og urinprøver fra biobanker ved Hjerteavdelingen, Haukeland Universitetssykehus. Med over 3000 prøver tilgjengelig fra store epidemiologiske undersøkelser er dette en unik mulighet til å identifisere nye metabolske sammenhenger knyttet til utvikling av sykdom. Et stort antall prøver fra pasienter med stabil hjertesykdom er også analysert for fettsyresammensetning, og korrelert med pasientenes inntak

av omega-3 fettsyrer. Denne studien viste at et lavt inntak av marine fettsyrer var assosiert med økt risiko for sykdom, mens et høyt inntak viste ingen bedret helseeffekt sammenlignet med et moderat inntak.

8 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Langørgen Jørund, Igland Jannicke, Vollset Stein Emil, Averina Maria, Nordrehaug Jan Erik, Tell Grethe S, Irgens Lorentz M, Nygård Ottar
Short-term and long-term case fatality in 11 878 patients hospitalized with a first acute myocardial infarction, 1979-2001: the Western Norway cardiovascular registry.
Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009 Oct;16(5):621-7.
PMID: 19512933

Wergedahl Hege, Gudbrandsen Oddrun Anita, Røst Therese Halvorsen, Berge Rolf Kristian
Combination of fish oil and fish protein hydrolysate reduces the plasma cholesterol level with a concurrent increase in hepatic cholesterol level in high-fat-fed Wistar rats.
Nutrition 2009 Jan;25(1):98-104. Epub 2008 aug 26
PMID: 18752928

Gudbrandsen Oddrun Anita, Wergedahl Hege, Berge Rolf Kristian
A casein diet added isoflavone-enriched soy protein favorably affects biomarkers of steatohepatitis in obese Zucker rats.
Nutrition 2009 May;25(5):574-80. Epub 2008 des 20
PMID: 19101115

Jorgensen Michael R, Bhurruth-Alcor Yushma, Røst Therese, Bohov Pavol, Müller Melanie, Guisado Cristina, Kostarelos Kostas, Dyrøy Endre, Berge Rolf K, Miller Andrew D, Skorve Jon
Synthesis and analysis of novel glycerolipids for the treatment of metabolic syndrome.
J Med Chem 2009 Feb;52(4):1172-9.
PMID: 19175322

Løvås K, Røst T H, Skorve J, Ulvik R J, Gudbrandsen O A, Bohov P, Wensaas A J, Rustan A C, Berge R K, Husebye E S
Tetradecylthioacetic acid attenuates dyslipidaemia in male patients with type 2 diabetes mellitus, possibly by dual PPAR-alpha/delta activation and increased mitochondrial fatty acid oxidation.
Diabetes Obes Metab 2009 Apr;11(4):304-14.
PMID: 19267708

Gudbrandsen Oddrun A, Rodríguez Enrique, Wergedahl Hege, Mørk Sverre, Reseland Janne E, Skorve Jon, Palou Andreu, Berge Rolf K
Trans-10, cis-12-conjugated linoleic acid reduces the hepatic triacylglycerol content and the leptin mRNA level in adipose tissue in obese Zucker fa/fa rats.
Br J Nutr 2009 Sep;102(6):803-15. Epub 2009 mar 19
PMID: 19298684

Røst Therese H, Haugan Moi Line L, Berge Kjetil, Staels Bart, Mellgren Gunnar, Berge Rolf K
A pan-PPAR ligand induces hepatic fatty acid oxidation in PPARalpha-/- mice possibly through PGC-1 mediated PPARdelta coactivation.
Biochim Biophys Acta 2009 Nov;1791(11):1076-83. Epub 2009 jul 3
PMID: 19577662

Wensaas A J, Rustan A C, Rokling-Andersen M H, Caesar R, Jensen J, Kaalhus O, Graff B A, Gudbrandsen O A, Berge R K, Drevon C A
Dietary supplementation of tetradecylthioacetic acid increases feed intake but reduces body weight gain and adipose depot sizes in rats fed on high-fat diets.
Diabetes Obes Metab 2009 Nov;11(11):1034-49. Epub 2009 sep 9
PMID: 19740081

3 forskningspublikasjoner i 2009

B. Bjørndal, L. Burri, B. Christensen, K. Berge, H. Wergedal & R. K. Berge
Investigation of combinatorial effects of bioactive lipids in a long term high-fat animal study.
Manuscript in preparation.

H. Schartum-Hansen, E.R. Pedersen, P.M. Ueland, M. Ebbing, Ø. Bleie, J.E. Nordrehaug & O. Nygaard
Betaine excretion in urine is associated with components of the metabolic syndrome and microalbuminuria.
Submitted.

M.S. Manger, E. Strand, M. Ebbing, J.E. Nordrehaug, D.W. Nilsen, H. Refsum, C. Drevon, G.S. Tell & O. Nygård.
Dietary intake of long chain n-3 fatty acids and cardiovascular events in patients with coronary artery disease.
Submitted to Am. J. Clin. Nutr.

Forskningsprosjekt 911112

Tverrfaglig forskning på kost, fordøyelse og helse.

Prosjektansvarlig: **Arnold Berstad** (arnold.berstad@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Sjølrapportert matoverfølsomhet er et stort og økende helseproblem. Våre resultater tyder på at matoverfølsomhet har helt andre årsaker og er mer tilgjengelig for behandling enn tidligere antatt.

Pasientene har mange uforklarte, subjektive helseplager, ikke bare fra magen, men og fra andre organsystemer, og livskvaliteten er generelt dårlig. Livsstilen er imidlertid nær det normale og stress i arbeidssituasjonen betyr lite. Psykologiske faktorer forklarer kun 10 % av variansen i grad av plager, dvs. hele 90 % av variansen forklares ikke.

IgE-mediert matallergi diagnostiseres sjelden med konvensjonelle metoder, men ut fra sykehistorie, spesifikk IgE og hud-prikktest er over 60 % av pasientene atopikere og der er signifikant korrelasjon mellom total IgE i serum og antallet mastceller med adherent IgE (armerte mastceller) i duodenalslimhinnen. Atopikerne har også høyere tarmpermeabilitet (målt med 51CrEDTA) enn ikke-atopikerne, og pasienter med ”atopisk tarm” ser ut til å utgjøre en viktig undergruppe av pasienter med irritabel tarm-syndrom (IBS).

Mange ikke-atopikere har tegn til annen (ikke-IgE-mediert) immunaktivering med økt BAFF (B-cell activating factor) og granzym A (protease fra NK celler) i serum og tarmskyllevæske. Betydelig økt BAFF relatert til albumin i tarmskyllevæske tyder på lokal immunstimulering i tarmen og ikke kun lekkasje fra blod. BAFF og muligens også granzym A er relatert til autoimmunitet og pasientene klager ikke sjelden over ledd- og muskelsmerter samt tretthet.

Tynntarm fra mat-allergiske mus reagerer dårlig på stimulering med carbacholin i organbad, forenlig med at allergisk tarm mister tonus og får dårlig peristaltikk. Det kan gjøre at væske og gass blir stående i tynntarmen og forårsake smerter, romling og følelse av oppblåsthet. Når større mengder uabsorbert innhold plutselig tømmer seg til tykktarmen, overbelastes fermenterings-kapasiteten og en får typiske IBS-symptomer med uregelmessig avføring, kraftig avføringstrang og mye gass. Provokasjon med laktulose reproduserer symptomene og karbohydratfattig kost hjelper. Pasienter med vedvarende plager etter Giardia lamblia-infeksjon har tilsvarende plager og funn.

Vi har tidligere vist dramatisk effekt av selolje på leddsmerter (smertelindring i løpet av 10 dagers behandling) hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom. Den samme effekten finner vi nå hos pasienter med matoverfølsomhet og leddsmerter. Hos disse pasientene bedrer selolje ikke bare leddsmertene, men også mageplagene og livskvaliteten. Effektmekanismen kan være den immunmodulerende effekten av n-3 PUFA, men trolig spiller administrasjonsformen (direkte i duodenum) også en rolle.

7 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Lind R, Lillestøl K, Valeur Jørgen, Eriksen H R, Tangen T, Berstad A, Arslan Lied G
Job stress and coping strategies in patients with subjective food hypersensitivity.
Scand J Psychol 2009 Dec. Epub 2009 des 2
PMID: 19961557

Valeur Jørgen, Lappalainen Jani, Rita Hannu, Lin Aung Htun, Kovanen Petri T, Berstad Arnold, Eklund Kari K, Vaali Kirsi
Food allergy alters jejunal circular muscle contractility and induces local inflammatory cytokine expression in a mouse model.
BMC Gastroenterol 2009;9():33. Epub 2009 mai 18
PMID: 19450258

Tack J, Masclee A, Heading R, Berstad A, Piessevaux H, Popiela T, Vandenberghe A, Kato H
A dose-ranging, placebo-controlled, pilot trial of Acotiamide in patients with functional dyspepsia.
Neurogastroenterol Motil 2009 Mar;21(3):272-80.
PMID: 19254354

Valeur Jørgen, Berstad Arnold
["Five a day"--tough for the stomach?]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Nov;129(22):2388-9.
PMID: 19935947

Valeur Jørgen, Morken Mette Helvik, Norin Elisabeth, Midtvedt Tore, Berstad Arnold
Carbohydrate intolerance in patients with self-reported food hypersensitivity: comparison of lactulose and glucose.
Scand J Gastroenterol 2009;44(12):1416-23.
PMID: 19883270

Morken Mette Helvik, Valeur Jørgen, Norin Elisabeth, Midtvedt Tore, Nysaeter Gunnar, Berstad Arnold
Antibiotic or bacterial therapy in post-giardiasis irritable bowel syndrome.
Scand J Gastroenterol 2009;44(11):1296-303.
PMID: 19821794

Morken Mette H, Lind Ragna A, Valeur Jørgen, Wilhelmsen Ingvard, Berstad Arnold
Subjective health complaints and quality of life in patients with irritable bowel syndrome following Giardia lamblia infection: a case control study.
Scand J Gastroenterol 2009;44(3):308-13.
PMID: 19031266

7 forskningspublikasjoner i 2009

Valeur J, Berstad A
Tykktarmens bakterieflora - "den siste villmark"
Gastroskopet 2009; 22 (3): 7-9

Vik NS
Symptomer etter inntak av karbohydrater. Sammenligning av laktulose og
Universitetet i Bergen (mastergradsoppgave i human ernæring)

Landsvik HS, Valeur J, Berstad A
Helseeffekter av probiotika - en kritisk vurdering
Norsk tidsskrift for ernæring 2009; 7(2): 22-26.

Berntzen G, Berstad A
Når vi blir for oppblåst.
Vi over 60. 2009; (8): 50-52.

Valeur J, Berstad A
Inspeksjon av feces. En praktisk tilnærming.
Tidsskriftets skriftserie. Den norske legeforening. 2009 (ISBN 978-82-8070-073-5)

Puaschitz N
Effekt av havregrynsgrøt på tykktarmens bakterieflora. En eksplorativ studie av fekal beta-galaktosidase- og ureaseaktivitet
Master i human ernæring, UiB 2009

Berstad A
Mat, mennesket og evolusjon (Mysterud I.). Bokanmeldelse.
Tidsskr Nor Legeforen 2009; 129: 2403-4.

2 doktorgrader er avlagt i 2009

Vesterhus M
Monogenic diabetes and pancreatic exocrine dysfunction in mouse and man.
Disputert: Desember 2009
Hovedveileder: Njølstad, Pål R.

Bjørkkjær T
Impact of marine oils in inflammatory bowel disease and psoriatic arthritis. With focus on effects of seal oil and whale oil on
Disputert: September 2009
Hovedveileder: Frøyland Livar

Forskningsprosjekt 911305

Vaksinasjon mot IBD: En spennende, ny behandling

Prosjektansvarlig: **Arnold Berstad** (arnold.berstad@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

I denne studien ønsket vi å finne ut om ulcerøs colitt og Crohns sykdom kan behandles med vaksine. Det er en ny tanke, basert på nyere forskning angående patogenese og noen pasientrapporter. Etter dyreforsøk og en klinisk pilotstudie startet vi en kontrollert klinisk studie, men denne måtte stoppes p.g.a. manglende rekruttering.

Hovedprinsippet for behandling av ulcerøs colitt og Crohns sykdom (IBD) har i mange år vært, og er fortsatt, å dempe immunapparatet, noe som også kan minske betennelsesreaksjonen i tarmen. Men dette kurerer ikke sykdommen, og tilbakefall er vanlig. Vaksiner representerer nærmest det motsatte prinsipp, nemlig stimulering av immunapparatet i den hensikt at det bedre skal beskytte oss mot skadelige agens. Det var derfor svært interessant når noen av våre IBD-pasienter fortalte at de var blitt bedre av sin sykdom etter at de var vaksinert mot tarminfeksjoner i forbindelse med utenlandsreise. Ingen hadde tidligere vist en slik effekt på mennesker. Men i dyreforsøk er det funnet at vaksinekomponenter kan virke beskyttende mot kunstig fremkalt IBD.

På bakgrunn av dette har vi gjort en dyrestudie og en klinisk pilotstudie på IBD-pasienter der vi har brukt ufarlige levende salmonellabakterier fra tyfoid-vaksine for å se om det kan hjelpe mot tarmbetennelsen.

I pilotstudien med 10 IBD-pasienter ble det funnet signifikant bedring av symptomene allerede etter en uke, og bedringen varte ved. Også når en undersøkte tarmen endoskopisk ble det påvist bedring. (Drug Target Insights 2008; 3:109-113).

Dyrestudien gjorde vi på rotter. Vi framkalte kunstig IBD ved å gi rottene dextransulfat i drikkevannet, og gav i tillegg vaksinebakteriene Ty21a til halvparten. Vi fant at rottene ble like syke av dextransulfat uavhengig av om de fikk Ty21a eller ikke. (Drug Target Insights 2007; 2: 221-228).

Disse forsøkene tyder på at vaksinen er ufarlig ved IBD, men gir ingen bevis for at den har terapeutisk virkning ved denne tilstanden. Vi startet derfor en klinisk kontrollert studie som vi håpte skulle gi svar på dette. Målet var å inkludere 36 pasienter med ulcerøs colitt og behandle disse med to vanlige vaksiner mot tarminfeksjoner (tyfoidfeber, kolera og Enterotoksigene E. coli), eller med placebo. Sykdomsutviklingen skulle følges i 6 måneder.

Vi ønsket opprinnelig å undersøke vaksineeffekten på både ulcerøs colitt og Crohns sykdom. Men studien ble desverre mye forsinket p.g.a. vanskelig og tidkrevende godkjenningsprosess i forhold til Statens Legemiddelverk. I mellomtiden forandret internasjonale retningslinjer for behandling av Crohns sykdom seg. Det medførte at vi måtte avgrense studien til pasienter med ulcerøs colitt. Vi skjønte at det kunne bli krevende å få inkludert nok pasienter. Men hvis vi lykkes, og resultatet i tillegg ble positivt, ville det åpne for en helt ny behandlingsmetode til en pasientgruppe som er ille plaget på tross av dagens behandlingstilbud. Etter grundig vurdering i hele gastrogruppen ved seksjonen, ble derfor forsøket startet.

Etter over 1/2 år viste det seg dessverre at kun 3 pasienter var blitt inkludert. Det var helt klart at inklusjonsperioden ville ta håpløst lang tid, og at studien derfor måtte avbrytes. Melding om dette ble gitt til Clinical Trials.gov 13. august 2009, og til REK-Nord, NSD, SLV, INNOVEST A/S, Forskningspost for Voksne og Haukeland Sykehusapotek 13. okt. 2009.

Men tanken bak studien synes enda mer relevant enn før. F.eks. viser en publikasjon fra Karolinska Institutet, Sverige effekt av kolera-B-toksinet i behandling av Crohns sykdom. (Aliment Pharmacol Ther 2010;31:387–395). Hvis våre erfaringer kunne brukes til å formulere et nytt prosjekt som virkelig kunne gjennomføres, ville tid og penger som hittil er brukt på dette ikke være forgjeves.

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.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

PET for diagnose av skjoldbruskkjertelkreft

Positronemisjonstomografi (PET) for utredning av tilbakefall av skjoldbruskkjertelkreft endrer behandling hos 42 % av pasientene. Dette viser en prospektiv studie 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 HUS kunne tilby PET ble pasientene utredet med ultralyd av halsen inkl. ultralydveiledet prøvetaking, radiojodscintigrafi og snittrøntgen av halsen (CT). Siden oppstart av PET på HUS i slutten av april 2009 har alle pasienter med mistenkt tilbakefall av skjoldbruskkjertelcancer i tillegg fått en PET-undersøkelse med radioaktivt merket druesukker (F-18-FDG).

12 pasienter med mistenkt tilbakefall ble undersøkt mellom mai 2009 og januar 2010. 2 pasienter hadde en nyoppdaget kul på halsen, hvorav én hadde positiv ultralydveiledet biopsi. 2 pasienter ble identifisert ved en rutinekontroll med ultralyd med positiv ultralydveiledet biopsi. Hos de øvrige 8 pasienter fantes økende nivå av tumormarkøren thyreoglobulin i blodprøver.

PET-diagnostikk viste kreftvev i halsen hos syv av de 12 pasientene (58 %), hos de øvrige var undersøkelsen negativ. Hos 5 pasienter viste PET hittil ukjente områder med kreftvev, halslymfeknuter hos 2, ved siden av luftrøret hos 2 pasienter (hvorav 1 også hadde spredning til en lymfeknute i kjevevinkel), og lymfeknuter bak brystbeinet hos 2.

PET endret dermed behandlingsopplegg for 5 av 12 pasienter (42 %), en mer omfattende operasjon hos 4 og stråleterapi hos en. Kun hos 2 pasienter var det overensstemmelse mellom PET-funnene og den opprinnelige ultralyddiagnosen. Så langt har 4 pasienter i serien blitt operert med histologisk bekreftelse av PET-diagnosen.

Konklusjon:
PET med radioaktivt merket druesukker endrer behandlingsopplegg for ca. 40 % av pasientene og bør være en rutinemessig del av utredning for tilbakefall av skjoldbruskkjertelkreft.

Forskningsprosjekt 911391

Mitochondrial disease: generating models, investigating mechanisms and exploring treatments

Prosjektansvarlig: **Laurence Bindoff** (laurence.bindoff@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Mitokondrier produserer energi for cellen. Svikt i mitokondrienes energiproduksjon vil ha alvorlige konsekvenser, og forårsaker sykdom som ofte rammer hjerne og muskel. Mål for forskningen blir å generere modellsystemer som vil kunne brukes til å studere sykdomsmekanismer og prøve ut behandling for to typer mitokondriesykdom.

Mitokondriesykdom er et felles navn for en stor og heterogen sykdomsgruppe som rammer mennesker i alle aldersgrupper. Mitokondrier er kroppens ”kraftverk” og omdanner energi som finnes i maten til en form for energi (ATP) som kroppens celler kan bruke. Mitokondriesykdom rammer alle vevstyper, men særlig de som avhenger mest av store mengder energi f. eks. muskel og hjerne. I tillegg til den livsviktige energiomdanningsfunksjonen, er mitokondriet også genetisk spesielt. Mitokondriet har sitt eget arvestoff som koder for flere proteiner som inngår enzymkjeden som produserer energi, respirasjonskjeden. Mitokondriene, og dermed mitokondrie arvestoffet (mitokondrie DNA; mtDNA), nedarves kun fra moren slik at sykdom som oppstår p.g.a. en mtDNA defekt (mutasjon) kan vise maternal arvegang.

Mitokondriesykdommer er hyppige. Studier gjort i Sverige, England og Australia viser en minste forekomst på 5/100.000 for barn og 12/100000 for voksne, og dette kun for kjente mutasjoner i mtDNA. Studier vi har gjort her i Bergen viser enda høyere tall for en annen type mitokondriesykdom forårsaket av genfeil i POLG, et gen som ligger i kjernen. Sykdommen innebærer tiltakende ataksi (gangustøhet) og alvorlig epilepsi, ofte med dødelig utgang.

Vi er en blandet gruppe med både klinikere og basal forskere. Vi driver hovedsakelig translasjonsforskning som holder pasientene i fokus mens vi samtidig anvender basale teknikker for å belyse sykdomsmekanismer og utarbeide behandlingsmuligheter. I løpet av siste året har vi publisert innen begge felt, dvs. både klinisk- og basalforskningsresultater.

Mitokondriegruppen jobber med å etablere modellsystemer som kan brukes til forskning slik at vi unngår å måtte bruke mennesker. Vi har laget en musemodell, der musene bærer tilsvarende mutasjon i sitt POLG gen (såkalt transgen mus) som finnes ved en type mitokondriesykdom som finnes hyppig her i Norge. Musen ble laget ferdig for en måned siden og siden denne sykdom er det vi kaller for recessiv (begge genkopiene må være defekt for å utvikle sykdom) holder vi på med avling for å generere homozygote dyr, disse vil være to syke genkopier og forventes å utvikle en form for sykdom. Disse vil deretter brukes til forskjellige forskningsprosjekter, bl.a. for å finne mer ut om epilepsi og hvorfor pasienter med samme sykdom utvikler leversvikt. Vi vil også prøve ut forskjellige epilepsibehandlinger på dyrene for å finne den beste kombinasjonen.

I tillegg til transgen musemodellen, har vi jobbet mye med flere andre type mitokondriesykdommer. En type rammer jernstoffskiftet i mitokondriene. Grunnet genfeil i et gen som heter ISCU genet, får pasienter med denne feilen belastningsrelaterte pustebesvær og muskel smerter/trøtthet. Vi identifiserte genfeil hos en kvinnelig pasient, og studerte sykdomsmekanismer i hennes egne celler. Nå holder vi på med behandlingsforsøk som er en form for genterapi. Dette utprøves på celler tatt fra pasientens muskel.

Vi jobber også med et gen som heter ELAC2, som tidligere ble påpekt som risikogen for prostata kreft. ELAC2 proteinet virker sannsynligvis innen transkripsjon av mitokondrie-DNA, noe som vi kan bekrefte for første gang.

7 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Tzoulis C, Papingji M, Fiskestrand T, Røste L S, Bindoff L A
Mitochondrial DNA depletion in progressive external ophthalmoplegia caused by POLG1 mutations.
Acta Neurol Scand Suppl 2009.
PMID: 19566497

Sanaker P S, Nakkestad H L, Downham E, Bindoff L A
A novel mutation in the mitochondrial tRNA for tryptophan causing a late-onset mitochondrial encephalomyopathy.
Acta Neurol Scand 2009 Sep. Epub 2009 sep 10
PMID: 19744136

Gramstad Arne, Bindoff Laurence A, Lillebø Atle, Tzoulis Charalampos, Engelsen Bernt A
Neuropsychological performance in patients with POLG1 mutations and the syndrome of mitochondrial spinocerebellar ataxia and epilepsy.
Epilepsy Behav 2009 Sep;16(1):172-4. Epub 2009 jan 28
PMID: 19435586

Lu Timothy Tehua, Lao Oscar, Nothnagel Michael, Junge Olaf, Freitag-Wolf Sandra, Caliebe Amke, Balascakova Miroslava, Bertranpetit Jaume, Bindoff Laurence Albert, Comas David, Holmlund Gunilla, Kouvatsi Anastasia, Macek Milan, Mollet Isabelle, Nielsen Finn, Parson Walther, Palo Jukka, Ploski Rafal, Sajantila Antti, Tagliabracci Adriano, Gether Ulrik, Werge Thomas, Rivadeneira Fernando, Hofman Albert, Uitterlinden André Gerardus, Gieger Christian, Wichmann Heinz-Erich, Ruether Andreas, Schreiber Stefan, Becker Christian, Nürnberg Peter, Nelson Matthew Roberts, Kayser Manfred, Krawczak Michael
An evaluation of the genetic-matched pair study design using genome-wide SNP data from the European population.
Eur J Hum Genet 2009 Jul;17(7):967-75. Epub 2009 jan 21
PMID: 19156175

Tzoulis Charalampos, Bindoff Laurence A
Serial diffusion imaging in a case of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes.
Stroke 2009 Feb;40(2):e15-7. Epub 2008 des 18
PMID: 19095975

Jenkins Zandra A, van Kogelenberg Margriet, Morgan Tim, Jeffs Aaron, Fukuzawa Ryuji, Pearl Esther, Thaller Christina, Hing Anne V, Porteous Mary E, Garcia-Miñaur Sixto, Bohring Axel, Lacombe Didier, Stewart Fiona, Fiskerstrand Torunn, Bindoff Laurence, Berland Siren, Adès Lesley C, Tchan Michel, David Albert, Wilson Louise C, Hennekam Raoul C M, Donnai Dian, Mansour Sahar, Cormier-Daire Valérie, Robertson Stephen P
Germline mutations in WTX cause a sclerosing skeletal dysplasia but do not predispose to tumorigenesis.
Nat Genet 2009 Jan;41(1):95-100. Epub 2008 des 14
PMID: 19079258

Fiskerstrand T, Knappskog P, Majewski J, Wanders R J, Boman H, Bindoff L A
A novel Refsum-like disorder that maps to chromosome 20.
Neurology 2009 Jan;72(1):20-7. Epub 2008 nov 12
PMID: 19005174

Forskningsprosjekt 911389

Cancer Initiating Cells in Malignant Brain Tumours

Prosjektansvarlig: **Rolf Bjerkvig** (rolf.bjerkvig@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Senter for genterapi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Gruppen arbeider med å finne og karakterisere de cellene som danner hjernesvulst (såkalt cancer stamceller). Forskningen vil danne grunnlag for utvikling av nye terapeutiske prinsipper ved malign hjernesvulst.

Vi har etablert modeller for å studere maligne hjernesvulsters vekst og spredning in dyremodeller. Vi har også vist at vi kan forandre svulstenes fenotypiske egenskaper. Gruppen har vist at disse svulstene har en utpreget infiltrativ vekst uten neo-vaskularisering. Gjennom screening av krefttyper, ved å bruke proteomikk, har vi påvist flere hundre proteiner som i øyeblikket blir kartlagt med henblikk på funksjon i en kreftutvikling. Arbeidet griper også direkte over i stamcelleforskning, idet man har kunnet vise at cellene i de "ikke-angiogene svulstene" uttrykker en rekke nevrale stamcellemarkører. Gruppen har vist at stamceller som bruker P13K-Akt signalveien har 10 ganger større kjemoresistens enn cellene som er avledet fra dem. Vi har brukt "high throughput" proteomikk teknologi, - såkalt multiplexed isobaric tagging technology (ITRAQ) for å identifisere nye markører på kreftcellene. Vi har til nå identifisert 250 unike proteiner i plasmamembranen på de cellene som uttrykker stamcellemarkører. Hensikten er nå å validere de mest interessante proteinene i klinisk materiale og ikke minst finne ut hvilken funksjonell betydning de har i en tumor utvikling og progresjon.
For å kunne finne ut hvordan kreftsvulstene kommuniserer med kroppens normale celler, har gruppen også utviklet en immundeffekt mus som uttrykker et eGFP reporter protein, noe som fører til at alle kroppens normale celler fluoriscerer. Denne modellen brukes for å finne ut hvordan kroppens normale stamceller påvirker en eventuell svulstutvikling.

9 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Jul-Larsen Asne, Grudic Amra, Bjerkvig Rolf, Bøe Stig Ove
Cell-cycle regulation and dynamics of cytoplasmic compartments containing the promyelocytic leukemia protein and nucleoporins.
J Cell Sci 2009 Apr;122(Pt 8):1201-10.
PMID: 19339552

Johannessen T-C A, Wang J, Skaftnesmo K-O, Sakariassen P Ø, Enger P Ø, Petersen K, Øyan A M, Kalland K-H, Bjerkvig R, Tysnes B B
Highly infiltrative brain tumours show reduced chemosensitivity associated with a stem cell-like phenotype.
Neuropathol Appl Neurobiol 2009 Aug;35(4):380-93.
PMID: 19508445

Røsland Gro Vatne, Svendsen Agnete, Torsvik Anja, Sobala Ewa, McCormack Emmet, Immervoll Heike, Mysliwietz Josef, Tonn Joerg-Christian, Goldbrunner Roland, Lønning Per Eystein, Bjerkvig Rolf, Schichor Christian
Long-term cultures of bone marrow-derived human mesenchymal stem cells frequently undergo spontaneous malignant transformation.
Cancer Res 2009 Jul;69(13):5331-9. Epub 2009 jun 9
PMID: 19509230

Huszthy Peter C, Giroglou Tsanan, Tsinkalovsky Oleg, Euskirchen Philipp, Skaftnesmo Kai Ove, Bjerkvig Rolf, von Laer Dorothee, Miletic Hrvoje
Remission of invasive, cancer stem-like glioblastoma xenografts using lentiviral vector-mediated suicide gene therapy.
PLoS One 2009;4(7):e6314. Epub 2009 jul 20
PMID: 19617915

Rajcevic Uros, Petersen Kjell, Knol Jaco C, Loos Maarten, Bougnaud Sébastien, Klychnikov Oleg, Li Ka Wan, Pham Thang V, Wang Jian, Miletic Hrvoje, Peng Zhao, Bjerkvig Rolf, Jimenez Connie R, Niclou Simone P
iTRAQ-based proteomics profiling reveals increased metabolic activity and cellular cross-talk in angiogenic compared with invasive glioblastoma phenotype.
Mol Cell Proteomics 2009 Nov;8(11):2595-612. Epub 2009 aug 12
PMID: 19674965

Bjerkvig Rolf, Johansson Mikael, Miletic Hrvoje, Niclou Simone P
Cancer stem cells and angiogenesis.
Semin Cancer Biol 2009 Oct;19(5):279-84. Epub 2009 okt 7
PMID: 19818406

Huszthy P C, Immervoll H, Wang J, Goplen D, Miletic H, Eide G E, Bjerkvig R

Cellular effects of oncolytic viral therapy on the glioblastoma microenvironment.
Gene Ther 2009 Oct. Epub 2009 okt 15
PMID: 19829315

Thulin Asa, Ringvall Maria, Dimberg Anna, Kårehed Karin, Väisänen Timo, Väisänen Marja-Riitta, Hamad Osama, Wang Jian, Bjerkvig Rolf, Nilsson Bo, Pihlajaniemi Taina, Akerud Helena, Pietras Kristian, Jahnen-Dechent Wilhelm, Siegbahn Agneta, Olsson Anna-Karin
Activated platelets provide a functional microenvironment for the antiangiogenic fragment of histidine-rich glycoprotein.
Mol Cancer Res 2009 Nov;7(11):1792-802. Epub 2009 nov 10
PMID: 19903770

Wang Jian, Miletic Hrvoje, Sakariassen Per O, Huszthy Peter C, Jacobsen Hege, Brekka Narve, Li Xingang, Zhao Peng, Mork Sverre, Chekenya Martha, Bjerkvig Rolf, Enger Per O
A reproducible brain tumour model established from human glioblastoma biopsies.
BMC Cancer 2009 Dec;9(1):465. Epub 2009 des 29
PMID: 20040089

Forskningsprosjekt 911386

Søvn, skiftarbeid og helse hos sykepleiere. En longitudinell studie.

Prosjektansvarlig: **Bjørn Bjorvatn** (bjorn.bjorvatn@isf.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Vi er nå i ferd med å samle inn data for andre gang for de som ble med i studien høsten 2008. Fordi prosjektet strekker seg over flere år får vi mulighet til å si noe om årsakssammenhenger mellom skiftarbeid, søvn og helse, sier prosjektleder professor Bjørn Bjorvatn ved SOVno.

To tredjedeler av sykepleierne som var med i den første runden hadde nattarbeid som en del av jobben, forteller Bjorvatn. Blant deltakerne var det 38 % som hadde søvnvansker eller tretthet som de knyttet til arbeidstidsordningen sin. Vi står nå foran spennende analyser for å se nærmere på årsakene til søvnvanskene.

Generelt gir svarene vi har fått inn grunnlag for å se nærmere på sammenhengene mellom nattarbeid og søvnforstyrrelser, døgnrytmeforstyrrelser, psykisk helse og livskvalitet. Nå på nyåret 2010 blir en undergruppe av sykepleierne invitert til å få tatt blodprøver slik at vi kan se nærmere på sammenhengen mellom nattarbeid og risikofaktorer for hjerte- karsykdommer. Det blir også undersøkt om sykepleiere som tåler skiftarbeid har mer av en variant av "klokkegenet" PER-3, og om nattarbeid hos kvinner er knyttet til menstruasjonsforstyrrelser. Vi har nylig trykket en fint designet menstruasjonsdagbok som er sendt ut til en del av sykepleierne for å kunne studere sammenhengen mellom nattarbeid og menstruasjonsforstyrrelser.

I en internasjonal artikkel publisert i 2009 har vi oppsummert de tiltak man så langt vet om negative helsevirkninger av nattarbeid og om hva som kan tenkes å hjelpe mot disse virkningene. Videre er vi i gang med publikasjoner om samspill mellom type skiftarbeid og privatliv, samspill mellom søvnforstyrrelser, skiftarbeid og personlighetstrekk og hvordan søvnforstyrrelser som følge av skiftarbeid henger sammen med helserelatert livskvalitet. Funnene vi gjør i disse studiene kan også ha relevans for mange andre grupper med nattarbeid.

I juni 2009 hadde vi et forskningsmøte i Bergen hvor italienske, britiske, svenske, danske og nederlandske forskere deltok, inkludert nestorer innen internasjonal skiftarbeidsforskning som Simon Folkard, Giovanni Costa og Torbjørn Åkerstedt. Det var stor interesse blant deltakerne for å jobbe videre med prosjektet. Nye samarbeidsmøter er på gang og vi skriver på artikler med våre samarbeidspartnere.

Prosjektet som støttes av Helse Vest, er blitt klarert i Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK). Prosjektet har fått konsesjon fra Datatilsynet og opprettelse av forskningsbiobank er godkjent av Helsedirektoratet. På grunn av noe lav deltakelse høsten 2008 har vi i høst etter godkjenning fra REK rekruttert nyutdannete sykepleiere og regner med å følge rundt 3000 sykepleiere i årene som kommer i studien. Til utsendelse av spørreskjema bevilget Norsk Sykepleierforbund kr 88.770 for 2009. De utfylte skjemaene kommer direkte til Institutt for samfunnsmedisinske fag. Det viser seg at sykepleierne er meget nøyaktige når de fyller ut spørreskjemaene.

Høsten 2009 bevilget Helse Vest et doktorgradsstipend til cand. psychol Elisabeth Flo fra og med 2010. I doktorgradsprosjektet skal Flo studere effekten av skiftarbeid blant sykepleiere som følges opp perioden 2008-2012 med tre delmål: 1) Kvalitetssikring av et nytt spørreskjema, Bergen Shift Work Sleep Questionnaire, som ser på sammenheng mellom søvnvansker og hvilken skiftarbeidstid man har, 2) Studere om endring av depresjon og angst kan ha sammenheng med antall arbeidsnetter i en periode og 3) Om skifttypeordning ett år kan forklare sykefravær neste år.

10 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Pallesen Ståle, Bjorvatn Bjørn, Magerøy Nils, Saksvik Ingvild Berg, Waage Siri, Moen Bente Elisabeth
Measures to counteract the negative effects of night work.
Scand J Work Environ Health 2009 Dec.
PMID: 20011984

Bjorvatn Bjørn, Pallesen Ståle
A practical approach to circadian rhythm sleep disorders.
Sleep Med Rev 2009 Feb;13(1):47-60. Epub 2008 okt 8
PMID: 18845459

Waage Siri, Moen Bente Elisabeth, Pallesen Ståle, Eriksen Hege R, Ursin Holger, Akerstedt Torbjørn, Bjorvatn Bjørn
Shift work disorder among oil rig workers in the North Sea.
Sleep 2009 Apr;32(4):558-65.
PMID: 19413151

Gould Kristian S, Hirvonen Kati, Koefoed Vilhelm F, Røed Bjarte K, Sallinen Mikael, Holm Anu, Bridger Robert S, Moen Bente E
Effects of 60 hours of total sleep deprivation on two methods of high-speed ship navigation.
Ergonomics 2009 Dec;52(12):1469-86.
PMID: 19941181

Ursin Reidun, Baste Valborg, Moen Bente E
Sleep duration and sleep-related problems in different occupations in the Hordaland Health Study.
Scand J Work Environ Health 2009 May;35(3):193-202. Epub 2009 mai 13
PMID: 19436924

Bjorvatn Bjørn
[Mysteries of the sleep]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Sep;129(17):1730.
PMID: 19756050

Bjorvatn Bjørn, Sivertsen Børge, Øyane Nicolas, Nordhus Inger Hilde, Pallesen Ståle
[Insomnia]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Sep;129(17):1766-8.
PMID: 19756061

Pallesen Ståle, Bjorvatn Bjørn
[Circadian rhythm sleep disorders]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Sep;129(18):1884-7.
PMID: 19844284

Bjorvatn Bjørn, Grønli Janne, Pallesen Ståle
[Parasomnias]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Sep;129(18):1892-4.
PMID: 19844286

Øyane Nicolas, van den Hoven Anne Marie, Fetveit Arne, Pallesen Ståle, Bjorvatn Bjørn
[Symptom patterns in chronic sleep disorders]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Oct;129(19):2011-4.
PMID: 19823208

3 forskningspublikasjoner i 2009

Bjorvatn B, Pallesen S.
Reduksjon av søvnproblemer ved bruk av selvhjelpsbok.
Tidsskrift Nor Psykologforening 2009; 46: 956-958.

Bjorvatn B.
Bright light treatment for shift workers.
19th International Symposium on Shiftwork and Working Time. Venezia, Italia, 2009

Moen BE, Waage S, Forberg K, Bjorvatn B.
Tunnel workers may adapt well to night work.
ICOH 2009, Cape Town, Sør-Afrika

Forskningsprosjekt 911359

The role of Lymphotoxin beta (LTB) and LTB receptor in development of salivary gland inflammation in NOD mice; an animal model for Sjögren´s syndrome

Prosjektansvarlig: **Anne Isine Bolstad** (anne.bolstad@odont.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Behandling av Sjögrens syndrom studert i en musemodell

Sjögrens syndrom er karakterisert ved tørr munn og tørre øyne pga. betennelse i spytt- og tårekjertler. Pasientene kan også ha mange andre plager. Det finnes ingen kur for denne sykdommen. Behandlingen som tilbys er kun symptomatisk. Hensikten med denne studien var å prøve ut en behandling i en dyremodell for Sjögrens syndrom.

Sjögrens syndrom er en kronisk revmatisk sykdom som angriper de kjertlene i kroppen som sørger for fuktighet til kroppens slimhinner. Sykdommen kan vise seg i flere vev. Pasienten kan også være plaget av en betydelig tretthet og ha leddplager. Omkring 90 % av pasientene er kvinner.

Selv om det er forsket mye på Sjögrens syndrom, er årsaken til sykdommen ikke fullstendig kjent. Dette gjør at det ikke finnes en optimal årsaksrettet behandling for sykdommen. Parallelt med at en forsøker å få vite mer om sykdomsmekanismer, utredes ulike muligheter for å utvikle legemidler som kan være til hjelp. Ved en slik tilnærming finner en samtidig også ut mer om mekanismer som kan ligge til grunn for sykdommen.

I dette prosjektet har vi brukt en Sjögrens syndrom musemodell til å teste effekten av behandling rettet mot betennelsen som oppstår i ulike vev. På overflaten av visse celler finnes en mottagerstruktur som heter lymfotoksin beta reseptor, forkortet LTBR. Denne reseptoren er del av en signalvei som utløses når bindingsmolekyler bindes til den. LTBR signalveien er involvert i kontroll av betennelsesinfiltratene i vev, og organisering av immunforsvarsceller lokalt i vevet. Vi har forsøkt å bryte denne signalveien ved å behandle mus som har Sjögrens syndrom lignende sykdom med et "lurebindingsmolekyl". Dvs. at når "luremolekylet" vårt bindes til reseptoren, så utløses det ikke noe signal, og samtidig forhindrer det at de riktige bindingsmolekylene klarer å binde seg fordi setet er opptatt.

Vi testet om behandlingen med LTBR "lure-molekylet" som blokkerte reseptoren LTBR, kunne forhindre utvikling eller redusere størrelsen av betennelsesinfiltrat i spyttkjertlene. Vi hadde ulike testgrupper av mus som fikk behandling over kortere eller lengre tid. Spyttsekresjon og betennelsen i spyttkjertlene ble analysert med mange ulike metoder.

Resultatet av undersøkelsen viser at blokkering av LTBR signalveien hadde veldig god effekt i mus. Behandlingen forhindret det vi kaller lymfoid neogenese i spyttkjertlene, betennelsesinfiltratene ble mindre, og spyttsekresjonen bedret seg. Det jobbes nå videre for å forbedre musemodeller, behandlingstype, intervaller og dosering. Samtidig utredes evt. mulige uønskede effekter, og man forsker på hva man kan gjøre for å forbedre konseptet. Alt dette er nødvendig før en slik eller lignende behandling kan komme i bruk på pasienter. Et annet svært viktig resultat av dette prosjektet er at en har fått bedre forståelse for sykdomsmekanismer, noe som er av avgjørende betydning for videre arbeid.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Hjelmervik T O R, Jonsson R, Bolstad A I
The minor salivary gland proteome in Sjögren's syndrome.
Oral Dis 2009 Jul;15(5):342-53. Epub 2009 apr 2
PMID: 19364392

Gatumu Margaret K, Skarstein Kathrine, Papandile Adrian, Browning Jeffrey L, Fava Roy A, Bolstad Anne Isine
Blockade of lymphotoxin-beta receptor signaling reduces aspects of Sjögren's syndrome in salivary glands of non-obese diabetic mice.
Arthritis Res Ther 2009;11(1):R24. Epub 2009 feb 18
PMID: 19222863

7 forskningspublikasjoner i 2009

Cobb B, Kilpatrick J, Lessard CJ, Jonsson R, Bolstad AI, Brun JG, Rischmueller M, Lester SE, Witte T, Illei G, Mariette X, Brennan M, Bowman S, Matsumoto I, Sumida T, Moser K, Kaufman K, Harley JB.
Possible association of Sjögren's Syndrome (SS) with THRB, the thyroid hormone receptor beta.
10th International Symposium on Sjögren´s syndrome, Oct. 2009, Brest, France.

Cobb B, Kilpatrick J, Lessard CJ, Jonsson R, Bolstad AI, Brun JG, Rischmueller M, Lester SE, Witte T, Illei G, Mariette X, Brennan M, Bowman S, Matsumoto I, Sumida T, Moser K, Kaufman K, Harley JB.
Candidate genes for Sjögren's syndrome (SS) susceptibility can be identified by genome wide scans (GWAS) with pooled DNA.
10th International Symposium on Sjögren´s syndrome, Oct. 2009, Brest, France.

Cobb B, Kilpatrick J, Lessard CJ, Jonsson R, Bolstad AI, Brun JG, Rischmueller M, Lester SE, Witte T, Illei G, Mariette X, Brennan M, Bowman S, Matsumoto I, Sumida T, Moser K, Kaufman K, Harley JB.
Genes associated with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) that are shared with Sjögren's Syndrome (SS).
10th International Symposium on Sjögren´s syndrome, Oct. 2009, Brest, France.

Gatumu MK, Bolstad AI, Fava RA, Skarstein K.
Treating Established Experimental Sjögren's Syndrome by Blocking the Lymphotoxin Beta Receptor Pathway Improves Salivary Gland F
10th International Symposium on Sjögren´s syndrome, Oct. 2009, Brest, France.

Gatumu MK, Skarstein K, Fava RA, Bolstad AI.
Features of lymphoid neogenesis in non-obese diabetic mouse thymus.
10th International Symposium on Sjögren´s syndrome, Oct. 2009, Brest, France.

Haldorsen K, Appel S, Bruland O, Le Hellard S, Brun JG, Omdal R, Kristjansdottir G, Theander E, Nordmark G, Kvarnström M, Eriksson P, Rönnblom L, Wahren-Herlenius M, Jonsson R, Bolstad AI.
Fcg receptor IIA, IIIA and IIIB single nucleotide polymorphisms and Fcg receptor IIIB copy number variation: No association wit
10th International Symposium on Sjögren´s syndrome, Oct. 2009, Brest, France.

Cobb BL, Fei Y, Jonsson R, Bolstad AI, Brun JG, Rischmueller M, Lester SE, Witte T, Illei G, Brennan M, Bowman S, Moser KL, Harley JB, Sawalha AH.
Genetic association between methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2) and primary Sjögren's syndrome.
10th International Symposium on Sjögren´s syndrome, Oct. 2009, Brest, France.

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Margaret K. Gatumu
Signaling to nuclear factor kappa B in the lymphoid microenvironment in Sjögren´s syndrome and NOD mice
Disputert: Juni 2009
Hovedveileder: Kathrine Skarstein/Anne Isine Bolstad/Malin Jonsson

Forskningsprosjekt 911353

Translational Psychiatry: The BDNF hypothesis of synaptic plasticity and depression

Prosjektansvarlig: **Clive Bramham** (clive.bramham@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Grunnleggende mekanismer for depresjon

Hva er det som går galt ved depresjon? Til tross for den store samfunnsmessige betydningen, vet man lite om hvordan hjernen svikter ved en depresjon. Prosjektet tar sikte på å avdekke grunnleggende mekanismer for depresjon, hvilket kan være av betydning for utviklingen av nye medisiner og skreddersydd, individbasert behandling.

Til tross for mye forskning er mekanismer bak depresjon fortsatt et stort mysterium.
Medisiner som lykkepillen har god effekt på mange pasienter, men virkningsmåte er ikke godt kartlagt. Vi vet fremdeles ikke hvorfor det tar så lang tid (flere uker) før effekten av lykkepillen inntrer, sier leder for prosjektet, Professor Clive Bramham. Dette er et svært problem pga økt risiko for selvmord i denne perioden.

Hypotesen er at depresjon skyldes nedsatt funksjon av et protein som dannes av nerveceller, såkalt BDNF ”brain-derived neurotrophic factor”. BDNF er viktig fordi det kan forsterke signaloverføringen mellom nerveceller. Denne mekanismen brukes særlig når informasjon skal lagres i hjernen, som ved hukommelse. Aktivering av disse hukommelses mekanismer tar tid, noe som muligens kan forklare den sene virkningen av lykkepillen.

For å belyse grunnleggende mekanismer på cellenivå, benytter vi dyremodeller for depresjon og behandling med antidepressiva hos rotte. Vi har vist at behandling med lykkepillen fører til aktivering av noe av de samme gener som aktiveres av BDNF Alme et al., 2007), og at disse gener blir aktivert ved læring i hjernen (Soule et al., 2008) og ved stimulering av ryggmargen (Haugan et al., 2008). I samarbeid ved Prof. Vidar Steen har vi nå funnet på mennesker en genetisk variasjon (i genet DCKL1) som er sterk koblet til svekket hukommelse og kognisjon (Le Hellard et al., 2009). Doktorgradarbeidet til Debabrata Panja har videre avdekket en styringsmekanisme for nervecelle hukommelse som finnes ved synapsen og som skrues av og på av BDNF (Panja et al., 2009). Grethe Dagestad, som avlegger dr. grad våren 2010, viser at stress på rotter påvirker samme styringsmekanisme, og disse justeres av kronisk behandling med antidepressiva og kortvarig søvndeprivasjon.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Kuipers Sjoukje D, Tiron Adrian, Soule Jonathan, Messaoudi Elhoucine, Trentani Andrea, Bramham Clive R
Selective survival and maturation of adult-born dentate granule cells expressing the immediate early gene Arc/Arg3.1.
PLoS One 2009;4(3):e4885. Epub 2009 mar 17
PMID: 19290048

Jedlicka Peter, Schwarzacher Stephan W, Winkels Raphael, Kienzler Friederike, Frotscher Michael, Bramham Clive R, Schultz Christian, Bas Orth Carlos, Deller Thomas
Impairment of in vivo theta-burst long-term potentiation and network excitability in the dentate gyrus of synaptopodin-deficient mice lacking the spine apparatus and the cisternal organelle.
Hippocampus 2009 Feb;19(2):130-40.
PMID: 18767067

Panja Debabrata, Dagyte Girstaute, Bidinosti Michael, Wibrand Karin, Kristiansen Ase-Marit, Sonenberg Nahum, Bramham Clive R
Novel translational control in Arc-dependent long term potentiation consolidation in vivo.
J Biol Chem 2009 Nov;284(46):31498-511. Epub 2009 sep 15
PMID: 19755425

Le Hellard Stéphanie, Håvik Bjarte, Espeseth Thomas, Breilid Harald, Løvlie Roger, Luciano Michelle, Gow Alan J, Harris Sarah E, Starr John M, Wibrand Karin, Lundervold Astri J, Porteous David J, Bramham Clive R, Deary Ian J, Reinvang Ivar, Steen Vidar M
Variants in doublecortin- and calmodulin kinase like 1, a gene up-regulated by BDNF, are associated with memory and general cognitive abilities.
PLoS One 2009;4(10):e7534. Epub 2009 okt 21

PMID: 19844571

1 forskningspublikasjon i 2009

Bramham CR, Alme MN, Bittins M, Kuipers SD, Nair RR, Pai B, Panja D, Schubert M, Soule J, Tiron A, Wibrand K
The Arc of synaptic memory
Exp Brain Res, 2009 PMID. 19690847DOI:10.1007/s00221-009-1959-2.

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Debabrata Panja
Translational regulation of long-term potentiation in the dentate gyrus
Disputert: Desember 2009
Hovedveileder: Clive Bramham

Forskningsprosjekt 911400

New strategies in the treatment of human acute myelogenous leukemia; clinical and experimental studies

Prosjektansvarlig: **Øystein Bruserud** (oystein.bruserud@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er tilknyttet Flerregional funksjon: Standard allogen benmargstransplantasjon.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

Nye behandlingsstrategier ved akutt myelogen leukemi

Forskningsgruppen har sin aktivitet innenfor feltet blodkreftsykdommer og arbeider med følgende tre problemstillinger: 1) Karakterisering av leukemiceller med tanke på ny pasientbehandling, 2) Praktisk bruk av stamcellebehandling og 3) Immunsvekkelse ved behandling av blodkreftsykdommer. Alle publikasjoner i 2009 er innenfor disse felt.

I løpet av 2009 har man fullført og publisert de siste resultatene fra en klinisk studie som omfatter lindrende og sykdomsstabiliserende terapi ved akutt leukemi. Denne behandlingen er nå innført som en ny del av det generelle behandlingstilbudet for disse pasientene ved vårt sykehus. En ny klinisk studie er etablert, de ti første pasientene var inkludert i første halvår 2009, vi hadde da 3 respondere og i tråd med protokollens kriterier fortsetter videre inklusjon fram til fullt planlagt antall. Stoppkriteriet var ingen respondere på de ti første pasientene.

I tillegg har vi fokusert mot nye farmakologiske strategier for behandling av blodkreftsykdommer. Dette går fram av flere originalpublikasjoner, som alle inkluderer bruk av pasientceller og ikke cellelinjer eller andre eksperimentelle modeller, og i flere oversiktsartikler. Dette gjelder målrettet terapi mot intracellulære signalveier.

Resultatene fra vår stamcelleforskning har ført til at rutinene er blitt endret i forbindelse med framstilling av stamcellene og bivirkningsfrekvensen er dermed halvert for pasienter som blir behandlet med egne stamceller, såkalt autolog transplantasjon. Dette er også publisert i fjor. I tillegg har vi dokumentert tryggheten at metoden er velegnet for langtidslagring av stamceller, og vi har gjennom både kliniske studier og laboratoriestudier vist at det er mulig å gjennomføre en transplantasjon nummer 2 hos pasienter med blodkreftsykdommen myelomatose når sykdommen igjen progredierer etter den første transplantasjonen. På denne måten har vår forskning gjort at behandlingen er blitt mindre besværlig for pasientene, og behandlingen er gjort tilgjengelig for nye pasienter. Disse studiene inngår i doktoravhandlingene til Knut Liseth og Cidgem Akalin Akkök, en av disse delstudiene er et samarbeid med blodbanken på Ullevål Universitetssykehus.

I tillegg har vi nå etablert immunologiske studier i forbindelse med at vi ved hematologisk seksjon utfører transplantasjon av stamceller fra friske personer til pasienter med blodkreftsykdom, såkalt allogen transplantasjon. Vi har i 2009 ingen publikasjoner fra dette feltet, men den første studien er akseptert og i ferd med å bli offentliggjort (forventet februar 2010).

12 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Akkök Cigdem A, Holte Mette R, Tangen Jon M, Ostenstad Bjørn, Bruserud Oystein
Hematopoietic engraftment of dimethyl sulfoxide-depleted autologous peripheral blood progenitor cells.
Transfusion 2009 Feb;49(2):354-61. Epub 2008 okt 28
PMID: 18980622

Ryningen Anita, Stapnes Camilla, Lassalle Philippe, Corbascio Matthias, Gjertsen Bjørn-Tore, Bruserud Oystein
A subset of patients with high-risk acute myelogenous leukemia shows improved peripheral blood cell counts when treated with the combination of valproic acid, theophylline and all-trans retinoic acid.
Leuk Res 2009 Jun;33(6):779-87. Epub 2008 nov 12
PMID: 19007987

Hatfield Kimberley, Øyan Anne M, Ersvaer Elisabeth, Kalland Karl-Henning, Lassalle Philippe, Gjertsen Bjørn T, Bruserud Øystein
Primary human acute myeloid leukaemia cells increase the proliferation of microvascular endothelial cells through the release of soluble mediators.
Br J Haematol 2009 Jan;144(1):53-68. Epub 2008 okt 30
PMID: 19016730

Øyan Anne Margrete, Anensen Nina, Bø Trond Hellem, Stordrange Laila, Jonassen Inge, Bruserud Øystein, Kalland Karl-Henning, Gjertsen Bjørn Tore
Genes of cell-cell interactions, chemotherapy detoxification and apoptosis are induced during chemotherapy of acute myeloid leukemia.
BMC Cancer 2009;9():77. Epub 2009 mar 5
PMID: 19265549

Stapnes Camilla, Gjertsen Bjørn Tore, Reikvam Håkon, Bruserud Øystein
Targeted therapy in acute myeloid leukaemia: current status and future directions.
Expert Opin Investig Drugs 2009 Apr;18(4):433-55.
PMID: 19335274

Foss Brynjar, Hervig Tor, Bruserud Oystein
Connexins are active participants of hematopoietic stem cell regulation.
Stem Cells Dev 2009 Jul-Aug;18(6):807-12.
PMID: 19355839

Olsnes Astrid Marta, Ersvaer Elisabeth, Ryningen Anita, Paulsen Kristin, Hampson Peter, Lord Janet M, Gjertsen Bjørn Tore, Kristoffersen Einar Klaeboe, Bruserud Øystein
The protein kinase C agonist PEP005 increases NF-kappaB expression, induces differentiation and increases constitutive chemokine release by primary acute myeloid leukaemia cells.
Br J Haematol 2009 Jun;145(6):761-74. Epub 2009 apr 20
PMID: 19388934

Liseth Knut, Ersvær Elisabeth, Abrahamsen Jenny Foss, Nesthus Ingerid, Ryningen Anita, Bruserud Oystein
Long-term cryopreservation of autologous stem cell grafts: a clinical and experimental study of hematopoietic and immunocompetent cells.
Transfusion 2009 Apr. Epub 2009 apr 20
PMID: 19392777

Reikvam H, Ersvaer E, Bruserud O
Heat shock protein 90 - a potential target in the treatment of human acute myelogenous leukemia.
Curr Cancer Drug Targets 2009 Sep;9(6):761-76.
PMID: 19754360

Akkök Cigdem Akalin, Liseth Knut, Hervig Tor, Ryningen Anita, Bruserud Øystein, Ersvaer Elisabeth
Use of different DMSO concentrations for cryopreservation of autologous peripheral blood stem cell grafts does not have any major impact on levels of leukocyte- and platelet-derived soluble mediators.
Cytotherapy 2009;11(6):749-60.
PMID: 19878061

Reikvam Håkon, Hatfield Kimberley J, Oyan Anne M, Kalland Karl H, Kittang Astrid O, Bruserud Oystein
Primary human acute myelogenous leukemia cells release matrix metalloproteases and their inhibitors: release profile and pharmacological modulation.
Eur J Haematol 2009 Nov. Epub 2009 nov 17
PMID: 19922462

Apelseth Torunn O, Bruserud Oystein, Wentzel-Larsen Tore, Hervig Tor
Therapeutic efficacy of platelet transfusion in patients with acute leukemia: an evaluation of methods.
Transfusion 2009 Dec. Epub 2009 des 18
PMID: 20030789

1 forskningspublikasjon i 2009

Reikvam H, Olsnes AM, Gjertsen BT, Ersvær E, Bruserud Ø
Nuclear factor-kB signaling: a contributor in leukemogenesis and a target for pharmacological intervention in human leukemia
Crit Rev Oncogenesis, 2009.

3 doktorgrader er avlagt i 2009

Knut Liseth
Preparation and clinical use of peripheral blood stem cell grafts
Disputert: September 2009
Hovedveileder: Øystein Bruserud

Cigdem Akalin Akkök
Preparation and therapeutic use of peripheral blood apheresis products in hematologic malignancies
Disputert: November 2009
Hovedveileder: Øystein Bruserud

Kimberley Joanne Hatfield
Angiogenic factors in human acute myeloid leukemia
Disputert: April 2009
Hovedveileder: Øystein Bruserud

Forskningsprosjekt 911230

Klinisk kreftforskning med translasjonsstudier av molekylære markører for terapirespons

Prosjektansvarlig: **Olav Dahl** (olav.dahl@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er tilknyttet Flerregional funksjon: Epikleral brachyterapi.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Vi har påvist at behandling med kjemoterapi (Cytostatica) hindrer tilbakefall og bedrer overlevelsen ved tykktarmskreft. I 2009 har vi publisert at flere molekylære markører kan brukes til å identifisere pasienter som har nytte av behandlingen.

Når vi gir kjemoterapi (cytostatica) til pasienter som har fått fjernet primærtumor er vi avhengig av større randomiserte studier for å påvise nytteeffekten. Etter primær kirurgisk reseksjon av svulster i tykktarm og endetarm har vi i Norge gjennomført en slik studie og dokumentert med en publikasjon at pasienter med tykktarmskreft og spredning til lymfeknuter i operasjonspreparatet har nytte av postoperativ kjemoterapi.

I vårt forskningsprosjekt har vi som grunnleggende hypotese at nytten av behandlingen ikke er tilfeldig, men beror mellom annet på molekylære egenskaper i svulstene. I 2009 publiserte vi en studie som viste at en markør for celledeling (Ki-67) kan være egnet til å forutsi hvilke pasienter som har nytte av tilleggsbehandling med kjemoterapi. Et annet protein som har betydning for genaktivitet (EZH2) var også en prognostisk faktor. Vi har i løpet av 2009 arbeidet med flere nye markører som er meget lovende ved tykktarmskreft. I samarbeid med en forskningsgruppe i Philadelphia, USA, har vi påvist at et regulerende protein som finnes i to splicevarianter har motsatt prognostisk betydning. Et manuskript er innsendt og et er under skriving.

Ved analkreft er det gjort videre studier av microRNA og overflatemarkører. Ved analkreft som er plateepitelkarsinomer, har vi påvist at transkripsjonsfaktoren SOX2 synes å ha samme betydning for tumorutviklingen som vist i en publikasjon med materiale fra lungekreft og kreft i spiserøret publisert i Nature Genetics.

Som ledd i et større forskningsprosjekt ved testikkelkreft har vi publisert et arbeid om effekten av ulike antall cytostatikakurer i tidlige stadier av nonseminom og presentert våre data om intensivering av behandlingen avhengig av terapirespons som presentasjon på American Society for Clinical Oncology (ASCO), USA 2009. Vi har også analysert en serie på 1380 seminomer behandlet etter felles protokoll i Norge og Sverige. Arbeidet er sendt som abstrakt til ASCO 2010. Vi har videre publisert langtidseffekter av kjemoterapi på lungefunksjon (J Clin Oncol) og langtidseffekten på hørsel og nervesystemet (J Natl Ca Int). Et manuskript er snart ferdig for innsending som viser sammenheng mellom evne til å få barn og hormonstatus og sædkvalitet etter behandlingsavslutning. Disse kliniske arbeidene er grunnlaget for målrettede molekylære studier ved testikkelkreft som er et nytt prioritert satsningsområde i vår gruppe.

19 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Brydøy Marianne, Oldenburg Jan, Klepp Olbjørn, Bremnes Roy M, Wist Erik A, Wentzel-Larsen Tore, Hauge Erik R, Dahl Olav, Fosså Sophie D
Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors.
J Natl Cancer Inst 2009 Dec;101(24):1682-95.
PMID: 19940282

Borkamo Erling Dahl, Schem Baard-Christian, Fluge Øystein, Bruland Ove, Dahl Olav, Mella Olav
cDNA microarray analysis of serially sampled cervical cancer specimens from patients treated with thermochemoradiotherapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 Dec;75(5):1562-9.
PMID: 19931738

Christoffersen Thoralf, Guren Tormod K, Spindler Karen-Lise Garm, Dahl Olav, Lønning Per Eystein, Gjertsen Bjørn Tore
Cancer therapy targeted at cellular signal transduction mechanisms: strategies, clinical results, and unresolved issues.
Eur J Pharmacol 2009 Dec;625(1-3):6-22. Epub 2009 okt 18
PMID: 19836383

Bass Adam J, Watanabe Hideo, Mermel Craig H, Yu Soyoung, Perner Sven, Verhaak Roel G, Kim So Young, Wardwell Leslie, Tamayo Pablo, Gat-Viks Irit, Ramos Alex H, Woo Michele S, Weir Barbara A, Getz Gad, Beroukhim Rameen, O'Kelly Michael, Dutt Amit, Rozenblatt-Rosen Orit, Dziunycz Piotr, Komisarof Justin, Chirieac Lucian R, Lafargue Christopher J, Scheble Veit, Wilbertz Theresia, Ma Changqing, Rao Shilpa, Nakagawa Hiroshi, Stairs Douglas B, Lin Lin, Giordano Thomas J, Wagner Patrick, Minna John D, Gazdar Adi F, Zhu Chang Qi, Brose Marcia S, Cecconello Ivan, Jr Ulysses Ribeiro, Marie Suely K, Dahl Olav, Shivdasani Ramesh A, Tsao Ming-Sound, Rubin Mark A, Wong Kwok K, Regev Aviv, Hahn William C, Beer David G, Rustgi Anil K, Meyerson Matthew
SOX2 is an amplified lineage-survival oncogene in lung and esophageal squamous cell carcinomas.
Nat Genet 2009 Nov;41(11):1238-42. Epub 2009 okt 4
PMID: 19801978

Fluge Ø, Gravdal K, Carlsen E, Vonen B, Kjellevold K, Refsum S, Lilleng R, Eide T J, Halvorsen T B, Tveit K M, Otte A P, Akslen L A, Dahl O, Norwegian Gastrointestinal Cancer Group
Expression of EZH2 and Ki-67 in colorectal cancer and associations with treatment response and prognosis.
Br J Cancer 2009 Oct;101(8):1282-9. Epub 2009 sep 22
PMID: 19773751

Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof M C C H, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, Bentzen S M
Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. 1996.
Int J Hyperthermia 2009 Aug;25(5):323-34.
PMID: 19670088

Krohn Jørgen, Frøystein Torbjørn, Dahl Olav
Topography of solitary congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in the ocular fundus.
Acta Ophthalmol 2009 Nov;87(8):921-2.
PMID: 19604161

Karlsdottir Asa, Muren Ludvig Paul, Wentzel-Larsen Tore, Johannessen Dag C, Haukaas Svein Andreas, Halvorsen Ole Johan, Dahl Olav
Outcome in intermediate or high risk prostate cancer patients receiving radiation dose and hormone therapy.
Acta Oncol 2009;48(6):874-81.
PMID: 19488886

Haugnes Hege S, Aass Nina, Fosså Sophie D, Dahl Olav, Brydøy Marianne, Aasebø Ulf, Wilsgaard Tom, Bremnes Roy M
Pulmonary function in long-term survivors of testicular cancer.
J Clin Oncol 2009 Jun;27(17):2779-86. Epub 2009 mai 4
PMID: 19414680

Grov Ellen Karine, Fosså Sophie D, Bremnes Roy M, Dahl Olav, Klepp Olbjørn, Wist Erik, Dahl Alv A
The personality trait of neuroticism is strongly associated with long-term morbidity in testicular cancer survivors.
Acta Oncol 2009;48(6):842-9.
PMID: 19412812

Jullumstrø Eivind, Lydersen Stian, Møller Bjørn, Dahl Olav, Edna Tom-H
Duration of symptoms, stage at diagnosis and relative survival in colon and rectal cancer.
Eur J Cancer 2009 Sep;45(13):2383-90. Epub 2009 apr 6
PMID: 19356923

Tandstad Torgrim, Dahl Olav, Cohn-Cedermark Gabriella, Cavallin-Stahl Eva, Stierner Ulrika, Solberg Arne, Langberg Carl, Bremnes Roy M, Laurell Anna, Wijkstrøm Hans, Klepp Olbjørn
Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program.
J Clin Oncol 2009 May;27(13):2122-8. Epub 2009 mar 23
PMID: 19307506

Sigurdsson Helgi Kjartan, Søreide Jon Arne, Dahl Olav, Skarstein Arne, Von Hofacker Sebastian, Kørner Hartwig
Utilisation of specialist care in patients with incurable rectal cancer. a population-based study from Western Norway.
Acta Oncol 2009;48(3):377-84.
PMID: 19294541

Dahl Olav
Follow up your unexpected clinical observations!
Acta Oncol 2009;48(3):325-7.
PMID: 19294540

Dahl Olav, Fluge Øystein, Carlsen Erik, Wiig Johan N, Myrvold Helge E, Vonen Barthold, Podhorny Nina, Bjerkeset Ottar, Eide Tor Jack, Halvorsen Tore B, Tveit Kjell Magne, Norwegian Gastrointestinal Cancer Group
Final results of a randomised phase III study on adjuvant chemotherapy with 5 FU and levamisol in colon and rectum cancer stage II and III by the Norwegian Gastrointestinal Cancer Group.
Acta Oncol 2009;48(3):368-76.
PMID: 19242829

Borkamo Erling Dahl, Dahl Olav, Bruland Ove, Fluge Øystein
Kinetics study on markers of the immune system by gene expression profiling of an in vivo heated tumor.
Int J Hyperthermia 2009 Feb;25(1):41-6.

PMID: 19219699

Sigurdsson H K, Kørner H, Dahl O, Skarstein A, Søreide J A, Norwegian Colorectal Cancer Group
Rectal cancer with macroscopic peritoneal involvement--clinical challenges and consequences.
Colorectal Dis 2009 Oct;11(8):838-44. Epub 2008 okt 1
PMID: 19175632

Krohn J, Frøystein T, Dahl O
Topographical distribution of choroidal naevi in the ocular fundus.
Eye (Lond) 2009 Aug;23(8):1685-90. Epub 2008 nov 28
PMID: 19039331

Skaali Tone, Fosså Sophie D, Bremnes Roy, Dahl Olav, Haaland Carl Fredrik, Hauge Erik Rønneberg, Klepp Olbjørn, Oldenburg Jan, Wist Erik, Dahl Alv A
Fear of recurrence in long-term testicular cancer survivors.
Psychooncology 2009 Jun;18(6):580-8.
PMID: 18855944

7 forskningspublikasjoner i 2009

Dahl O, Lehne G.
Cancer testis.
Medikamentell kreftbehandling. Cytostaticaboken. Farmakol. Inst, UiO, pp 404-411.

Dahl O, Lilleby W, Helle SI, Angelsen A.
Kreft i nyre, ureter, urinblære og prostata.
Medikamentell kreftbehandling. Cytostaticaboken. Farmakol. Inst, UiO, pp 396-403.

Tveit KM, Balteskard L, Dahl O.
Gastrointestinal kreft.
Medikamentell kreftbehandling. Cytostaticaboken. Farmakol. Inst, UiO, pp 363-375.

Dahl O, Nygaard R, Lehne G, Fosså SD.
Bivirkninger
Medikamentell kreftbehandling. Cytostaticaboken. Farmakol. Inst, UiO, pp 56-74.

Dahl O, Kvaløy S, Lehne G, Baksaas I, Christoffersen T
Medikamentell kreftbehandling.
Medikamentell kreftbehandling. Cytostaticaboken. Farmakol. Inst, UiO, pp 38-45.

Christoffersen T, Fluge Ø, Lehne G, Dahl O.
Kreftceller og kjemoterapi.
Medikamentell kreftbehandling. Cytostaticaboken. Farmakol. Inst, UiO, pp 12-37.

Dahl O, Lehne G, Baksaas I, Kvaløy S, Christoffersen T
Medikamentell kreftbehandling. Cytostaticaboken 7. edition.
Bok. Farmakologisk Inst, Univ. i Oslo, Oslo 2009, pp 1-495

2 doktorgrader er avlagt i 2009

Erling Dahl Borkamo
Molecular and biological alterations in tumors after hyperthermia- Hyperthermia in addition to metronomic chemotherapy in rats a
Disputert: Desember 2009
Hovedveileder: Øystein Fluge

Ása Karlsdottir
Radiation therapy combined with hormone treatment for primary prostate cancer. Effects of radiation dose escalations and assessm
Disputert: Mai 2009
Hovedveileder: Olav Dahl

Forskningsprosjekt 911502

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.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Terapirespons og genetisk variasjon ved testikkelkreft

Vi har i detalj kartlagt type og grad av bivirkninger etter primærbehandling angående hjertebivirkninger, lungefunksjon, fertilitet, hormonstatus og nevrologiske bivirkninger og hørsel. Disse data skal nå korreleres med normale genetiske variasjoner i proteiner som har betydning for vekst og spredning av kreftcellene og bivirkninger av legemidler.

Gjennom et nasjonalt samarbeid har vi samlet inn blodprøver fra over 1000 pasienter som har deltatt i en norsk etterundersøkelse ca. 11 år etter primærbehandlling for testikkelkreft (Prosjektleder prof. SD Fosså, Radiumhospitalet). For tiden isoleres DNA for analyser av polymorfismer (SNPs) som vi har valgt ut som kandidater for regulerende mekanismer i kreftcellene som påvirker celledeling og evne til spredning i kroppen. Vi vil med den kliniske databasen med detaljerte opplysninger om pasientenes bivirkninger få en unik mulighet til å analysere betydningen av opptak, omsetning og degradering av medikamenter gitt mot kreftsvulstene på forekomsten av de ulike bivirkningene. Kvaliteten på bivirkningsregistreringen er dokumentert gjennom en rekke publikasjoner i kliniske toppjournaler som J Clin Oncol og J Natl Ca Inst.

I tillegg til de nevnte prøvene får vi tilgang til DNA isolert fra spyttprøver for ca. 500 pasienter som inngår i en annen studie hvor hypotesen om endringer i det hormonelle miljøet som årsaksfaktor for utvikling av testikkelkreft skal testes ut i Norge og Sverige (ledes av prof. T Grotmol, Kreftregisteret). Disse pasientene vil som de ovennevnte brukes til et delprosjekt hvor genetiske variasjoner skal testes opp mot pasientenes tumorutbredning på diagnosetidspunktet. I denne sammenheng er det interessant at det nylig er påvist genvariasjoner som har betydning for spredningsmønsteret ved eksperimentelle svulster hos mus.

For begge prosjekter er rensing av DNA i gang og vi regner med at vi vil kunne begynne med laboratorieanalysene i løpet av første halvår 2010.

Ved åpningen av Mohn Laboratorium for kreftforskning hvor undertegnede er leder, har vi fått en unik mulighet for å gjennomføre dette prosjektet som skal gjøres i nært samarbeid med Avdeling for Medisinsk genetikk ved professor Per Knappskog.

Vi vil i første omgang foreta analyser av utvalgte polymorfismer som er kjent å påvirke medikamentomsetningen, men vi vil også i utvalgte grupper foreta analyser av multiple polymorfismer (1,8 mill SNPs) på spesialchips så langt finansieringen rekker.

19 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Bass Adam J, Watanabe Hideo, Mermel Craig H, Yu Soyoung, Perner Sven, Verhaak Roel G, Kim So Young, Wardwell Leslie, Tamayo Pablo, Gat-Viks Irit, Ramos Alex H, Woo Michele S, Weir Barbara A, Getz Gad, Beroukhim Rameen, O'Kelly Michael, Dutt Amit, Rozenblatt-Rosen Orit, Dziunycz Piotr, Komisarof Justin, Chirieac Lucian R, Lafargue Christopher J, Scheble Veit, Wilbertz Theresia, Ma Changqing, Rao Shilpa, Nakagawa Hiroshi, Stairs Douglas B, Lin Lin, Giordano Thomas J, Wagner Patrick, Minna John D, Gazdar Adi F, Zhu Chang Qi, Brose Marcia S, Cecconello Ivan, Jr Ulysses Ribeiro, Marie Suely K, Dahl Olav, Shivdasani Ramesh A, Tsao Ming-Sound, Rubin Mark A, Wong Kwok K, Regev Aviv, Hahn William C, Beer David G, Rustgi Anil K, Meyerson Matthew
SOX2 is an amplified lineage-survival oncogene in lung and esophageal squamous cell carcinomas.
Nat Genet 2009 Nov;41(11):1238-42. Epub 2009 okt 4
PMID: 19801978

Christoffersen Thoralf, Guren Tormod K, Spindler Karen-Lise Garm, Dahl Olav, Lønning Per Eystein, Gjertsen Bjørn Tore
Cancer therapy targeted at cellular signal transduction mechanisms: strategies, clinical results, and unresolved issues.
Eur J Pharmacol 2009 Dec;625(1-3):6-22. Epub 2009 okt 18
PMID: 19836383

Brydøy Marianne, Oldenburg Jan, Klepp Olbjørn, Bremnes Roy M, Wist Erik A, Wentzel-Larsen Tore, Hauge Erik R, Dahl Olav, Fosså Sophie D

Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors.
J Natl Cancer Inst 2009 Dec;101(24):1682-95.
PMID: 19940282

Haugnes Hege S, Aass Nina, Fosså Sophie D, Dahl Olav, Brydøy Marianne, Aasebø Ulf, Wilsgaard Tom, Bremnes Roy M
Pulmonary function in long-term survivors of testicular cancer.
J Clin Oncol 2009 Jun;27(17):2779-86. Epub 2009 mai 4
PMID: 19414680

Tandstad Torgrim, Dahl Olav, Cohn-Cedermark Gabriella, Cavallin-Stahl Eva, Stierner Ulrika, Solberg Arne, Langberg Carl, Bremnes Roy M, Laurell Anna, Wijkstrøm Hans, Klepp Olbjørn
Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program.
J Clin Oncol 2009 May;27(13):2122-8. Epub 2009 mar 23
PMID: 19307506

Grov Ellen Karine, Fosså Sophie D, Bremnes Roy M, Dahl Olav, Klepp Olbjørn, Wist Erik, Dahl Alv A
The personality trait of neuroticism is strongly associated with long-term morbidity in testicular cancer survivors.
Acta Oncol 2009;48(6):842-9.
PMID: 19412812

Skaali Tone, Fosså Sophie D, Bremnes Roy, Dahl Olav, Haaland Carl Fredrik, Hauge Erik Rønneberg, Klepp Olbjørn, Oldenburg Jan, Wist Erik, Dahl Alv A
Fear of recurrence in long-term testicular cancer survivors.
Psychooncology 2009 Jun;18(6):580-8.
PMID: 18855944

Karlsdottir Asa, Muren Ludvig Paul, Wentzel-Larsen Tore, Johannessen Dag C, Haukaas Svein Andreas, Halvorsen Ole Johan, Dahl Olav
Outcome in intermediate or high risk prostate cancer patients receiving radiation dose and hormone therapy.
Acta Oncol 2009;48(6):874-81.
PMID: 19488886

Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof M C C H, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, Bentzen S M
Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. 1996.
Int J Hyperthermia 2009 Aug;25(5):323-34.
PMID: 19670088

Borkamo Erling Dahl, Schem Baard-Christian, Fluge Øystein, Bruland Ove, Dahl Olav, Mella Olav
cDNA microarray analysis of serially sampled cervical cancer specimens from patients treated with thermochemoradiotherapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 Dec;75(5):1562-9.
PMID: 19931738

Borkamo Erling Dahl, Dahl Olav, Bruland Ove, Fluge Øystein
Kinetics study on markers of the immune system by gene expression profiling of an in vivo heated tumor.
Int J Hyperthermia 2009 Feb;25(1):41-6.
PMID: 19219699

Dahl Olav
Follow up your unexpected clinical observations!
Acta Oncol 2009;48(3):325-7.
PMID: 19294540

Fluge Ø, Gravdal K, Carlsen E, Vonen B, Kjellevold K, Refsum S, Lilleng R, Eide T J, Halvorsen T B, Tveit K M, Otte A P, Akslen L A, Dahl O, Norwegian Gastrointestinal Cancer Group
Expression of EZH2 and Ki-67 in colorectal cancer and associations with treatment response and prognosis.
Br J Cancer 2009 Oct;101(8):1282-9. Epub 2009 sep 22
PMID: 19773751

Dahl Olav, Fluge Øystein, Carlsen Erik, Wiig Johan N, Myrvold Helge E, Vonen Barthold, Podhorny Nina, Bjerkeset Ottar, Eide Tor Jack, Halvorsen Tore B, Tveit Kjell Magne, Norwegian Gastrointestinal Cancer Group
Final results of a randomised phase III study on adjuvant chemotherapy with 5 FU and levamisol in colon and rectum cancer stage II and III by the Norwegian Gastrointestinal Cancer Group.
Acta Oncol 2009;48(3):368-76.
PMID: 19242829

Jullumstrø Eivind, Lydersen Stian, Møller Bjørn, Dahl Olav, Edna Tom-H
Duration of symptoms, stage at diagnosis and relative survival in colon and rectal cancer.
Eur J Cancer 2009 Sep;45(13):2383-90. Epub 2009 apr 6
PMID: 19356923

Sigurdsson Helgi Kjartan, Søreide Jon Arne, Dahl Olav, Skarstein Arne, Von Hofacker Sebastian, Kørner Hartwig
Utilisation of specialist care in patients with incurable rectal cancer. a population-based study from Western Norway.
Acta Oncol 2009;48(3):377-84.

PMID: 19294541

Sigurdsson H K, Kørner H, Dahl O, Skarstein A, Søreide J A, Norwegian Colorectal Cancer Group
Rectal cancer with macroscopic peritoneal involvement--clinical challenges and consequences.
Colorectal Dis 2009 Oct;11(8):838-44. Epub 2008 okt 1
PMID: 19175632

Krohn Jørgen, Frøystein Torbjørn, Dahl Olav
Topography of solitary congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in the ocular fundus.
Acta Ophthalmol 2009 Nov;87(8):921-2.
PMID: 19604161

Krohn J, Frøystein T, Dahl O
Topographical distribution of choroidal naevi in the ocular fundus.
Eye (Lond) 2009 Aug;23(8):1685-90. Epub 2008 nov 28
PMID: 19039331

7 forskningspublikasjoner i 2009

Dahl O, Lehne G.
Cancer testis.
Medikamentell kreftbehandling. Cytostaticaboken. Farmakol. Inst, UiO, pp 404-411.

[Rediger] Dahl O, Lilleby W, Helle SI, Angelsen A.
Kreft i nyre, ureter, urinblære og prostata.
Medikamentell kreftbehandling. Cytostaticaboken. Farmakol. Inst, UiO, pp 396-403.

Tveit KM, Balteskard L, Dahl O.
Gastrointestinal kreft.
Medikamentell kreftbehandling. Cytostaticaboken. Farmakol. Inst, UiO, pp 363-375.

Dahl O, Nygaard R, Lehne G, Fosså SD.
Bivirkninger
Medikamentell kreftbehandling. Cytostaticaboken. Farmakol. Inst, UiO, pp 56-74.

[Rediger] Dahl O, Kvaløy S, Lehne G, Baksaas I, Christoffersen T
Medikamentell kreftbehandling.
Medikamentell kreftbehandling. Cytostaticaboken. Farmakol. Inst, UiO, pp 38-45.

Christoffersen T, Fluge Ø, Lehne G, Dahl O.
Kreftceller og kjemoterapi.
Medikamentell kreftbehandling. Cytostaticaboken. Farmakol. Inst, UiO, pp 12-37.

[Rediger] Dahl O, Lehne G, Baksaas I, Kvaløy S, Christoffersen T
Medikamentell kreftbehandling. Cytostaticaboken 7. edition.
Bok. Farmakologisk Inst, Univ. i Oslo, Oslo 2009, pp 1-495

2 doktorgrader er avlagt i 2009

Erling Dahl Borkamo
Molecular and biological alterations in tumors after hyperthermia- Hyperthermia in addition to metronomic chemotherapy in rats
a
Disputert: Desember 2009
Hovedveileder: Øystein Fluge

Ása Karlsdottir
Radiation therapy combined with hormone treatment for primary prostate cancer. Effects of radiation dose escalations and
assessm
Disputert: Mai 2009
Hovedveileder: Olav Dahl

Forskningsprosjekt 911495

PolNorEx: A Polish-Norwegian Randomized, Controlled, Intensive Exercise Training Program in Chronic Symptomatic Heart Failure

Prosjektansvarlig: **Kenneth Dickstein** (kenneth.dickstein@med.uib.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Et Polsk-Norsk forskningsprogram med intensivert fysisk trening hos pasienter med symptomgivende kronisk hjertesvikt.

Den vitenskapelige undersøkelsen PolNorEx ble innvilget økonomisk støtte på kr 400.000,- fra Helse Vest for 2009; det første året i et treårig program. Dette var meget gledelig, og det medførte at Norge skulle kunne oppfylle sine økonomiske forpliktelser i dette offentlig finansierte samarbeidet initiert av sykehuset Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu (SCCS) i Polen. Hovedfinansieringen på 1,6 mill Euro over 2,5 år ble innvilget i mai 2008 fra det Polsk-Norske Forskningsfondet, der Norges Forskningsråd er en sentral partner. Disse fondsmidlene administreres av organisasjonen Ośrodek Przetwarzania Informacji (OPI) i Waszawa.

Etter at søknaden om støtte fra Helse Vest ble innlevert i september 2008 la den internasjonale styringskomiteen ned et betydelig arbeid i å utvikle protokollen videre i samsvar med de nye europeiske Guidelines for hjertesviktbehandling som ble publisert høsten 2008, og andre publikasjoner som begrunnet en viss justering av fokus i datasettet uten endring av hypotesen eller målsetningen. Prosjektorganisasjonen ble også styrket ved å involvere to av Europas fremste eksperter innen hjertesvikt og rehabilitering. Protokollen skulle etter den reviderte fremdriftsplanen ferdigstilles for full implementering i mars 2009.

Imidlertid gav OPI helt uventet en telefonisk melding til SCCS i midten av februar 2009 om at fondsstyret hadde besluttet å trekke tilbake disse midlene. Det foreligger ingen skriftlig begrunnelse for denne beslutningen. Denne uventede kanselleringen av tildelingen medførte store konsekvenser. Styringskomiteen for studien hadde i realiteten ikke hatt annet valg enn å avslutte arbeidet før man kommer så langt at pasienter skal rekrutteres til deltakelse. Det var planlagt oppstartmøter i Polen 2 og 3 mars og i Norge 26 og 27 mars der totalt 25 deltakende sentra skulle samordne sitt arbeid i studien. Møtet i Polen hadde over 50 påmeldte deltakere. Disse møtene måtte kanselleres på meget kort varsel for å unngå ytterligere utgifter.

Denne totalt uventede situasjonen har medført at tilliten til offentlig finansiert forskningssamarbeid mellom Polen og Norge svekkes kraftig. De 25 sentrene i begge land som var involvert i forberedelsene vil neppe være villige til å gå inn i nye samarbeidsprosjekter på en stund.
Det opplevdes dessuten direkte uetisk at det Polsk-Norske Forskningsfondet trakk forskningsmidlene uten varsel og uten å invitere styringskomiteen til diskusjon om eventuelle problemstillinger. Styringskomiteen forfattet et brev datert 13. mars 2009 til OPI og Fondet som formidlet komiteens reaksjoner og oppfatning av denne avgjørelsen. Styringskomiteen har også informert de forskningsetiske komiteene i Polen og Norge om hva man oppfatter som en meget problematisk saksbehandling fra Fondets side.

I forhold til tildeling nr 911495 fra Helse Vest, har midlene ikke blitt brukt etter hensikten og er stilt disponible for Samarbeidsorganet. Det er imidlertid godkjent refusjon av de påløpte utgiftene under oppstartfasen fra tildelingen, begrenset til kr 94 904. Den internasjonale styringskomiteen har nå avsluttet sitt arbeid med PolNorEx etter den nødvendige opprydningen, og anser det ikke for realistisk å gjenoppta sin funksjon.

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
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

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 akuttfasen 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 2009 har 17 kandidater gjennomgått innledende undersøkelser for studien, og 12 deltakere er vellykket inkludert og behandlet. Internasjonalt er 120 av 210 planlagte deltakere inkludert.
Helse Vest har bevilget en meget verdifull støtte på totalt kr 900 000 over årene 2006 – 2009. Det første årets tildeling på kr 500 000 stilte i utsikt et tilsvarende beløp for de påfølgende 2 år etter vanlig praksis. Siden Helse Vest har redusert støtten fra forventet kr 1 500 000 over 3 år til kr 900.000,- over 4 år, har den norske delen av studien nå begrenset mulighet til å gjennomføres etter intensjonene. Rekrutteringen ble stoppet etter 5 inkluderte pasienter i 2009 av hensyn til budsjettet. Den gjenværende delen av tildelingen vil gå med til å fullføre studien for de deltakerne som nå er under oppfølging.

Den internasjonale studiegruppen har også i 2009 publisert artikler på bakgrunn av den forutgående BOOST-studien. Analysene av den pågående studien BOOST-2 vil bli utført etter fullført datainnsamling.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Meyer Gerd P, Wollert Kai C, Lotz Joachim, Pirr Jens, Rager Ulrike, Lippolt Peter, Hahn Andreas, Fichtner Stephanie, Schaefer Arnd, Arseniev Lubomir, Ganser Arnold, Drexler Helmut
Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: 5-year follow-up from the randomized-controlled BOOST trial.
Eur Heart J 2009 Dec;30(24):2978-84.
PMID: 19773226

Schaefer Arnd, Zwadlo Carolin, Fuchs Martin, Meyer Gerd P, Lippolt Peter, Wollert Kai C, Drexler Helmut
Long-term effects of intracoronary bone marrow cell transfer on diastolic function in patients after acute myocardial infarction: 5-year results from the randomized-controlled BOOST trial--an echocardiographic study.
Eur J Echocardiogr 2009 Nov. Epub 2009 nov 28
PMID: 19946118

Forskningsprosjekt 911395

Stress signaling pathways. Relevance for AML cell apoptosis and metabolic disorders

Prosjektansvarlig: **Stein Ove Døskeland** (stein.doskeland@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Behandlingsrelevante stress signaler i leukemiceller

Nye mekanismer for cellestress i kreftceller utsatt for cellegift – hvordan kan de utnyttes for å øke effekten av cellegift

Både normale og vondartete celler stresses av cellegift ("toxic stress"), lav oksygentilførsel ("hypoxic stress") eller ubalansert tilgang på næringsstoff ("metabolic stress"). Vi har funnet at vanlig cellegift av antracyklintypen (førstetvalg ved kreftformer som myelogen leukemi) ikke bare øker prosesser som fører til celledød, men også aktiverer overlevelsesprogrammer. Særlig bekymringsfullt er at de mest hardføre (behandlingsresistente) kreftcellene er flinkest til å starte overlevelsesprogram og minst flinke til å starte dødsprogram etter kontakt med cellegift.

G. Gausdal, S. Huseby og L. Herfindal har vist at leukemiceller og coloncancerceller med manglende eller defekt p53 (et protein som reagerer på stress og ofte er defekt i kreftceller som ikke reagerer på cellegift) setter i gang produksjon av proteiner som beskytter mot cellegift når de blir stresset, mens normale celler med intakt p53 setter i gang et selvmordsprogram. Det som er oppmuntrende er at hemming av proteinsyntese ser ut til å beskytte normale celler mot antracyklincellegift, mens de sterkt ondartete cellene blir mer sensitive for cellegiften.

Vi har i tett samarbeid med B.T. Gjertsen og E. McCormack funnet en helt ny effekt av antracykliner som i motsetning til proteinsyntesen, aktiverer celledød. Dette er kløving av et nøkkeltransportprotein (CLC) som kontrollerer trafikken av membraner mellom celleoverflaten og cellens indre. Oppsiktsvekkende nok har vi funnet at når leukemiceller hvor CLC er kløveresistent blir injisert i mus så hjelper det ikke å behandle med antracyklin. Vi kan altså ha funnet en viktig komponent for å forklare hvordan antracykliner virker, og antar at CLC kan være et nytt “drug target”.

I tillegg har L. Herfindal gjort betydelige framskritt innen bioprospektering. Kiselalger isolert av kollegaer ved Biol. Inst. UiB, som en har ment var uten giftstoff, produserer flere substanser med virkning mot leukemiceller. I samarbeid med S. Zotchev i Trondheim har vi videre - basert på andre marine mikroorganismer - funnet selektiv effekter på leukemiceller av substanser som er produsert ved at gener for syntese av en kjent svaktvirkende cellegift er “byttet i rekkefølge” slik at helt nye stoff blir dannet. Herfindal har dessuten etablert samarbeid med Univ. i Paris for produksjon av avanserte nanokuler til å introdusere potensielle legemidler som er for lite vannløselige til å injiseres alene.
I forlengelsen av E. Kjærlands doktorgradsarbeid om aktin har vi funnet at leukemiceller hvor så líte som 2 % av aktin er erstattet av GFP-aktin, som har redusert kontraksjonsevne, har nedsatt bevegelsesevne. Faktisk så er slike celler mye mindre flinke til å vandre til beinmargen etter injeksjon i dyr og dyrene injisert med slike leukemiceller lever dobbelt så lenge etter transplantasjon som dyr injisert med vanlige leukemiceller. Dette tyder på at vandringsegenskaper via celletrykk er viktig for at leukemiceller finner nisjer og overlever i intakte dyr.

Endelig har vi undersøkt fettvev hos mus utsatt for kuldestress og sammen med forskere I København (K. Kristiansen) og ved NIFES, Bergen (L. Madsen) og Institutt for indremedisin (G. Mellgren) funnet at signalsubstansen cAMP – sannsynligvis produsert via økt dannelse av prostaglandiner i fettvevet – kan føre til at vanlige fettceller endres til å forbrenne fett. Effekten av cAMP var sannsynligvis mediert via en cAMP-stimulert protein kinase siden den var intakt hos dyr med eliminert cAMP receptor av type Epac1.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Jørgensen Hanne, Degnes Kristin F, Sletta Håvard, Fjaervik Espen, Dikiy Alexander, Herfindal Lars, Bruheim Per, Klinkenberg Geir, Bredholt Harald, Nygård Gyrid, Døskeland Stein O, Ellingsen Trond E, Zotchev Sergey B
Biosynthesis of macrolactam BE-14106 involves two distinct PKS systems and amino acid processing enzymes for generation of the aminoacyl starter unit.
Chem Biol 2009 Oct;16(10):1109-21.

PMID: 19875084

Herfindal Lars, Kasprzykowski Franciszek, Schwede Frank, Lankiewicz Leszek, Fladmark Kari E, Lukomska Joanna, Wahlsten Matti, Sivonen Kaarina, Grzonka Zbigniew, Jastorff Bernd, Døskeland Stein Ove
Acyloxymethyl esterification of nodularin-R and microcystin-LA produces inactive protoxins that become reactivated and produce apoptosis inside intact cells.
J Med Chem 2009 Sep;52(18):5758-62.
PMID: 19705870

Arntzen Magnus Ø, Osland Christoffer Leif, Raa Christopher Rasch-Olsen, Kopperud Reidun, Døskeland Stein-Ove, Lewis Aurélia E, D'Santos Clive S
POSTMan (POST-translational modification analysis), a software application for PTM discovery.
Proteomics 2009 Mar;9(5):1400-6.
PMID: 19253288

2 forskningspublikasjoner i 2009

Birkeland E, Nygaard G, Oveland E, Mjaavatten O, Ljones M, Døskeland, SO, Krakstad C, Selheim F
Epac-induced Alterations in the Proteome of Human SH-SY5Y Neuroblastoma Cells
J Proteomics Bioinform 2: 244-254. doi:10.4172/jpb.1000083

Prestegard SV, Oftedal LSW,m Coyne RT, Nygård G, Skjærven KH, Knutsen G, Døskeland SO, Herfindal L
Marine Benthic Diatoms Contain Compounds Able to Induce Leukemia Cell Death and Modulate Blood Platelet Activity
Marine Drugs, 7, 605-623 (2009)

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Endre Kjærland
Cotranslational phopshorylation - mechanism and role in cAMP signaling
Disputert: April 2009
Hovedveileder: Stein Ove Døskeland

Forskningsprosjekt 911398

Separate gene and protein expression profiling of the malignant and stromal cell compartments in tumors

Prosjektansvarlig: **Per Øyvind Enger** (Per.Enger@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

I hjernesvulster skjer det interaksjoner mellom kreftcellene og omgivende normale celler. Stromale vertsceller endrer egenskaper pga disse interaksjonene som vi forsøker å kartlegge.

GFP-positive scid mus graftes med humane hjernesvulster. Når musene har utviklet xenograftsvulster tas svulstene ut, dissossieres og FACS-sortes på fluorescnes i en tumor og stromal cellepopulasjon. Etter å ha sjekket renhet av celepopulasjonene vha kontrollmikroskopi og humanspesifikke antistoffer isolerer vi RNA fra disse prøvene samt stromale (gliale) celler fra normal musehjerne. Dette er nå gjort på 6 prøver og genekspresjonsanalysen fullføres våren 2010. Så langt er en prøve analysert og vi har der funnet 1800 gener som er differensielt uttrykt mellom gliale celler fra hjernesvulster og normal hjerne. Av disse er ca 1200 gener nedregulert og 600 gener oppregulert i tumoraktiverte gliale celler i forhold til normal hjerne. I tillegg ser vi at gliale celler fra svulster uttrykker et høyere nivå av den nevrale stamcellemarkøren nestin og at de dessuten proliferer. I ko-implantasjonsstudier ser vi også at tumorceller implantert sammen med tumoraktiverte gliale celler gir tumor fortere enn om vi bare implanterer tumorceller. Differensielt uttrykte gener vil valideres i et humant biopsimateriale. Vi ønsker slik å finne hvilke signalveier som virker i tumoraktiverte gliale celler. Vi vil gjøre ytterligere funksjonelle studier og bla kartlegge migratoriske egenskaper. Deretter vil de valideres som terapeutiske targets. Gjennom siRNA knockout og bruk av mus med forskjellig genetisk bakgrunn av de differensielt uttrykte genene, ønsker vi å finne mekanismene som regulerer interaksjonene mellom kreftceller og tumor-aktiverte gliale celler i hjernesvulster.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Wang Jian, Miletic Hrvoje, Sakariassen Per O, Huszthy Peter C, Jacobsen Hege, Brekka Narve, Li Xingang, Zhao Peng, Mork Sverre, Chekenya Martha, Bjerkvig Rolf, Enger Per O
A reproducible brain tumour model established from human glioblastoma biopsies.
BMC Cancer 2009 Dec;9(1):465. Epub 2009 des 29
PMID: 20040089

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 Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Arvelige årsaker til løsning av hofteproteser

I denne studien studeres arvelige årsaker til løsning av hofteproteser. Pasienter med løse og faste hofteproteser blir spurt om å levere spyttprøver for analysering av DNA. Pasientene rekrutteres fra Nasjonalt register for leddproteser.

Hofteprotese 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 hofteprotese er fortsatt fornøyd med behandlingen 10 år etter operasjonen. Imidlertid må noen opereres på ny etter en tid på grunn av løsning eller slitasje av protesen. Vi vet en hel del om hvorfor og hvordan proteser løsner, men vi vet lite om hvorfor dette skjer hos noen pasienter og ikke hos andre. En økt forståelse av løsnings-problemet vil kunne hjelpe oss å ytterligere forbedre behandlingstilbudet. En pågående studie i England identifiserer risikogener for de pasientene som har løse proteser og denne Norske delen av studien skal bekrefte disse funnene. Forskerne i England har valgt det norske leddregisteret fordi vi har gode og nesten komplette nasjonale data på hofteprotesepasienter siden 1987.

Pasienter som har gjennomgått revisjonsoperasjon for løs hofteprotese og er rapportert til Nasjonalt register for leddproteser er tilskrevet med spørsmål om å delta i studien. Spyttprøver fra disse pasientene samles inn og DNA-analyseres. Prøvene analyseres ved et laboratorium i England (Sanger Institute). En kontrollgruppe med pasienter hvor hofteprotesen er fast analyseres også.

2000 Norske pasienter har i disse dager fått tilsendt spørreskjema med spørsmål om deltagelse i studien og ytterliggere 2000 pasienter i kontrollgruppen vil snart bli tilskrevet.

Prosjektet er et samarbeidsprosjekt mellom Nasjonalt register for leddproteser i Helse-Bergen og med Universitetet i Sheffield, UK. Forskerne i Sheffield er en del av et større forskningsprosjekt hvor arvelighet ved ulike muskel-skjelettlidelser studeres.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Gordon A, Kiss-Toth E, Stockley Ian, Eastell Richard, Wilkinson J Mark
Reply to letter by Gallo and Petrek commenting on interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 polymorphisms and post-total hip arthroplasty osteolysis.
Arthritis Rheum 2009 Dec;60(12):3856-7.
PMID: 19950270

Espehaug Birgitte, Furnes Ove, Engesaeter Lars B, Havelin Leif I
18 years of results with cemented primary hip prostheses in the Norwegian Arthroplasty Register: concerns about some newer implants.
Acta Orthop 2009 Aug;80(4):402-12.
PMID: 19857178

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

- Leddproteser (Registeret er en vesentlig datakilde)

Forskningsprosjekt 911402

Cardiac dysfunction in obesity - impact of diet and weight reduction

Prosjektansvarlig: **Eva Gerdts** (eva.gerdts@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Hjertefunksjon ved overvekt

I studien "Hjertefunksjon ved overvekt" undersøkes friske overvektige personer. Hjertefunksjonen undersøkes med elektrokardiogram, måling av blodtrykk, ultralydundersøkelse og gangtest på tredemølle med måling av surstoffopptak. I blodprøver måles fett- og sukkerinnhold samt en rekke hormoner som produseres i fettvev.

Studiens biobank ble godkjent i 2009 og revidert studieprotokoll ble endelig godkjent av REK september 2009. I den reviderte studieprotokollen måtte fettmåling i hjerte med MR utgå på grunn av langvarige samarbeidsproblemer mellom Radiologisk avdeling og Hjerteavdelingen ved HUS, og intervensjonsdelen med diett og bioaktivt kosttilskudd utsettes på grunn av forsinket fase 2 studie med kosttilskuddet. Men vi håper at disse deler av studien kan komme inn som en tilleggsstudie når disse problemene er løst og MR hjerte kapasiteten er normalisert og fase 2 studien gjennomført med tilfredsstillende resultat. Studiewebside ble opprettet (www.fatcor.com) og studiepersonell gjennomførte kurs om Good Clinical Trial Guidelines i regi av Innovest. Dessverre viste det seg at EndoPat 2000 utstyret som brukes til pletysmografisk måling av endotelfunksjon var defekt, og det kunne verken repareres av Medisinsk teknisk avdeling, HUS eller hos produsenten Itamar i Israel. Etter demonstrasjon av SpygmoCor aplanasjonstonometer for måling av sentralt blodtrykk og pulsårestivhet i oktober 2009 ble dette innkjøp som erstatning for EndoPat 2000. Disse undersøkelsene utføres av prosjektsykepleier som har fått praktisk opplæring av produsent og lege med vaskulær ultralydkompetanse. I innkjøringsfasen gav prosjektleder intervju i VG desember 2009 og holdt foredrag på Forskningsdagane i Bergen september 2009 for å skape blest rundt studien. Kort informasjon om studien ble lagt på innsiden. Studien inngår i HUS strategiske forskningsprogram innenfor ernæring og er også presentert på interne fagmøter ved Institutt for indremedisin, UiB og ved Hjerteavdelingen. Screening og inklusjon av pasienter startet september 2009 og fram til nyttår ble 26 pasienter screenet og 18 inkludert. Studien var opprinnelig basert på single senter samarbeid med Alfa Helsesenter. I praksis viste det seg at deres inklusjonshastighet var for lav i forhold til optimal utnytting av prosjektkapasiteten på Hjerteavdelingen. Vi arbeider nå med å etablere samarbeid med praktiserende hjertespesialister og andre utvalgte fastleger i Bergen.

Forskningsprosjekt 911387

MedVis - Bedre bilder, bedre behandling

Prosjektansvarlig: **Odd Helge Gilja** (odd.gilja@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

MedViz er en forskningsklynge ved Helse Bergen, Christian Michelsen Research og Universitetet i Bergen, som utvikler et forskningsmiljø av høy kvalitet innen medisinsk bilde-analyse og visualisering. MedViz vil fremskaffe entydige visuelle beslutningsgrunnlag for diagnostikk og behandling gjennom interdisiplinær forskning.

Vevskarakterisering med endoskopisk ultrasonografi.
Prosjektet prøver ut vevstøyning vha UL for bedre å kunne avgjøre om en svulst er godartet eller ondartet. En særlig utfordring er å skjelne mellom betennelse og bindevev i tarm hos pasienter med kronisk tarmsykdom. Vi benytter UL-kontrastmidler ved Crohn's sykdom og kan i detalj studere blodgjennomstrømning i tarmveggen hos pasienter som skal opereres eller har fått medisiner mot betennelse. Endoskopisk ultralyd brukes i øvre og nedre del av magetarmkanalen for å undersøke kreftsvulster og kronisk betennelse.

Perfusionsanalyse og multispektral klassifikasjon av prostata med MR.
Man arbeider kontinuerlig med forbedring og validering av den nye perfusjonsalgoritmen utviklet i Bergen. Nøyaktigheten i denne metoden er avgjørende for hvor bra de resulterende perfusjonsverdiene blir. Validering på en gruppe av mus og av rotter har gitt forbausende gode resultater. Metoden prøves nå ut på mennesker med sykdom i prostata og man vurderer utprøvning også i bukspyttkjertelen.

Multimodal avbildning og målstyrte ultralyd mikrobobler.
Doktorgradskandidat arbeider med pilotstudier for å karakterisere boblenes oppførsel in vitro og med flowcytometri. Særlig har bruk av flowcytometri gitt ny innsikt. Høyfrekvente UL-prober er testet på rotter og mus for å finne optimal frekvens, dose og skannerutstyr. Stipendiaten har også i år vært på studieopphold på et meget anerkjent senter ved Dundee University.

Utvikling og evaluering av ultralyd strain metoder på hjertet og magesekken.
Prosjektet Strainavbildning har i 2009 ledet fram til flere publikasjoner hvor strainmetoder har blitt brukt til å beskrive kontraksjoner i hjertet og magesekk. For hjertet kunne vi påvise redusert strain i hjertets langakse i pasienter med forsnevring i aortaklaffen. Videre har vi testet metoder for lagvise strainmålinger i pasienter og forsøksdyr. Flere undersøkelser av magesekken hos friske og hos pasienter med stressmage er utført med vevs-Doppler som beregner strain fra vevets hastighetsfordeling. Undersøkelser av alternative raskere metoder basert på mønstergjenkjenning er i gang. Et måleoppsett for testing av nøyaktigheten til disse metodene er nå under utvilkling i samarbeid med Institutt for fysikk og teknologi.

Segmentering og modellering av intestinale bevegelser under radioterapi.
I dette prosjektet utvikler vi metoder for å forbedre strålebehandling av svulster i bekkenet (for eksempel ved behandling av prostatakreft, blærekreft eller gynekologisk kreft). Strålebehandling medfører alltid en viss risiko for bivirkninger fordi strålingen må gå gjennom friskt vev for å nå svulsten. Tarmen er svært strålefølsom og vi prøver derfor å unngå høye stråledoser til områder hvor tarmen kan befinne seg, men fordi tarmen er et svært bevegelig organ er dette en stor utfordring. I dette prosjektet har vi i løpet av 2009 utviklet en metode som gjør det mulig å ta hensyn til pasient-spesifikke mønster i tarmens bevegelser under strålebehandling; et manuskript som beskriver denne metoden er under publisering. I tillegg har vi arbeidet med en metode for å gjøre inntegningen av tarm på CT bilder enklere og mer effektiv ved hjelp av Fast Marching-basert segmentering; dette arbeidet forventes innsendt for publisering primo 2010. Begge prosjektene ble presentert på årets europeiske konferanse i stråleterapi i Maastricht (ESTRO). Prosjektet har i 2009 også fått en ny vitenskaplig medarbeider som skal bidra til at de utviklede metoder hurtigere kan tas i klinisk bruk.

En MedViz plattform for MRI-basert vurdering av nyrefunksjon.
Vi har bak oss flere publikasjoner og presentasjoner. Prosjektgruppen har videreutviklet software / pipeline-programmet utviklet ved CMR. Hoveddelen av tildelte midler er brukt på denne prototypen

som er basert på utviklingsarbeid og programkode utført av MedViz' matematikere. Den bruker en farmakokinetisk multikompartmentmodell for voxelvis beregning av skalert GFR og multiresolusjons- og elastisk bilderegistrering for bevegelseskorreksjon av 3D DCE-MRI.

9 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Ahmed A B, Gilja O H, Hausken T, Gregersen H, Matre K
Strain measurement during antral contractions by ultrasound strain rate imaging: influence of erythromycin.
Neurogastroenterol Motil 2009 Feb;21(2):170-9. Epub 2007 des 11
PMID: 18086208

Erchinger Friedemann, Dimcevski Georg, Gilja Odd Helge, Hausken Trygve
Abdominal ultrasound after colonoscopy with insufflation of carbon dioxide versus air.
Scand J Gastroenterol 2009;44(9):1055-9.
PMID: 19670077

Zöllner Frank G, Sance Rosario, Rogelj Peter, Ledesma-Carbayo María J, Rørvik Jarle, Santos Andrés, Lundervold Arvid
Assessment of 3D DCE-MRI of the kidneys using non-rigid image registration and segmentation of voxel time courses.
Comput Med Imaging Graph 2009 Apr;33(3):171-81. Epub 2009 jan 9
PMID: 19135861

Zöllner Frank Gerrit, Monssen Jan Ankar, Rørvik Jarle, Lundervold Arvid, Schad Lothar R
Blood flow quantification from 2D phase contrast MRI in renal arteries using an unsupervised data driven approach.
Z Med Phys 2009;19(2):98-107.
PMID: 19678525

Fannelop Tord, Dahle Geir Olav, Salminen Pirjo-Riitta, Moen Christian Arvei, Matre Knut, Mongstad Arve, Eliassen Finn, Segadal Leidulf, Grong Ketil
Multidose cold oxygenated blood is superior to a single dose of Bretschneider HTK-cardioplegia in the pig.
Ann Thorac Surg 2009 Apr;87(4):1205-13.
PMID: 19324152

Davidsen Einar Skulstad, Moen Christian Arvei, Matre Knut
Radial deformation by tissue Doppler imaging in multiple myocardial layers.
Scand Cardiovasc J 2009 Aug. Epub 2009 aug 13
PMID: 19681017

Kvinnsland Yngve, Brekke Njål, Taxt Torfinn M, Grüner Renate
Multispectral analysis of multimodal images.
Acta Oncol 2009;48(2):277-84.
PMID: 18752080

Odegaard S, Volkmann H L von, Havre R F, Nesje L B
Endoscopic ultrasonography of the small bowel.
Endoscopy 2009;41 Suppl 2():E8-9. Epub 2009 jan 29
PMID: 19180426

Nylund Kim, Ødegaard Svein, Hausken Trygve, Folvik Geir, Lied Gülen Arslan, Viola Ivan, Hauser Helwig, Gilja Odd-Helge
Sonography of the small intestine.
World J Gastroenterol 2009 Mar;15(11):1319-30.
PMID: 19294761

4 forskningspublikasjoner i 2009

Brix O, Apablaza P, Baker A, Taxt T, Grüner R.
Chemical shift based MR imaging and gas chromatography for quantification and localization of fat in Atlantic mackerel
JOURNAL OF EXPERIMENTAL MARINE BIOLOGY AND ECOLOGY Volume: 376 Issue: 2 Pages: 68-75 Published: AUG 15 2009

Kolar R, Jirik R, Harabis, V, Nylund K, Gilja OH
Registration of ultrasound Contrast images for perfusion analysis.
IEEE Proc Ultrason & Ferroelect & Freq contr 2009.

A. Anderlik, A. Munthe-Kaas, O. Oye, E. Eikefjord, J. Rorvik, D.
Quantitaive Assessment of Kidney Function using Dynamic Contrast Enhanced MRI - Steps towards an integrated software prototype
Proceedings of the 6th International Symposium on Image and Signal Processing and Analysis, pp.575-581 (2009).

Schwinger E
Renal Function Estimation using
Master thesis, Department of Mathematics, UiB, 2009

Forskningsprosjekt 911497

Tumor suppressor proteins p53 and NPM1/nucleophosmin in targeted therapy of hematological malignancies

Prosjektansvarlig: **Bjørn Tore Gjertsen** (bjorn.gjertsen@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er tilknyttet Flerregional funksjon: Standard allogen benmargstransplantasjon.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Proteinkart av leukemiceller gir ny behandling

Kreftsykdommer rammer en tredjedel av befolkningen. Alle menneskets gener kjent, og vi har fått en detaljert kjennskap til omkreftcellenes maskineri. Hvorfor kan vi da ikke helbrede flere kreftpasienter?

Det er flere grunner til at vår kunnskap om kreft og kreftceller ikke kan omsettes til effektiv behandling for pasientene. Overgangen fra prøverør og laboratoriebenk til ny medisin eller diagnostikk som pasienten kan bruke, er vanskelig. Hvordan maskineriet i kreftceller faktisk fungerer, har vist seg å være mye mer komplisert enn å kartlegge alle genene. Gode sykdomsmodeller, spesielt i dyr, er nødvendig for å kunne bruke ny kreftbehandling på mennesker.

Vårt prosjekt tar sikte på å utvikle nye analysemetoder for proteiner i kreftcellene. Vi har studert proteinkart i leukemiceller, og har funnet nye måter å øke effekten av rutinebehandling ved akutt myelogen leukemi. Dette er et samarbeidsprosjekt mellom grunnforskere og kliniske forskere, hvor det i tillegg til avanserte proteinkart og målemetoder er utviklet nye dyremodeller for akutt leukemi. Vi tester nå ut hvordan mindre toksiske behandlingsprinsipp kan gi sykdomskontroll ved leukemi, og hvordan vi kan bruke proteinkart som veileder for å finne de pasientene som vil svare godt på behandlingen.

Vi har testet ut to nye stoffer som effektivt dreper kreftceller (Erikstein et al. 2009, Bredholt et al. 2009). Disse eksperimentelle behandlingene antyder at nye stoffer kan hjelpe oss til å gi skånsom behandling til de av våre pasienter som er eldre. For å kunne tilby behandlingsalternativ til våre pasienter har vi inngått samarbeid med et europeisk forskingskonsortium (hovon.nl) for å prøve ut ny medisin mot akutt myelogen leukemi. De første to pasientene ble inkludert i 2009. Vi håper å kunne delta i utvikling av ny utprøvende behandling i europeisk kompaniskap, og på den måten tilby våre pasienter bedre behandling.

11 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Bredholt Therese, Dimba Elizabeth Ao, Hagland Hanne R, Wergeland Line, Skavland Jørn, Fossan Kjell O, Tronstad Karl J, Johannessen Anne C, Vintermyr Olav K, Gjertsen Bjørn T
Camptothecin and khat (Catha edulis Forsk.) induced distinct cell death phenotypes involving modulation of c-FLIPL, Mcl-1, procaspase-8 and mitochondrial function in acute myeloid leukemia cell lines.
Mol Cancer 2009;8():101. Epub 2009 nov 13
PMID: 19912650

Christoffersen Thoralf, Guren Tormod K, Spindler Karen-Lise Garm, Dahl Olav, Lønning Per Eystein, Gjertsen Bjørn Tore
Cancer therapy targeted at cellular signal transduction mechanisms: strategies, clinical results, and unresolved issues.
Eur J Pharmacol 2009 Dec;625(1-3):6-22. Epub 2009 okt 18
PMID: 19836383

Erikstein Bjarte Skoe, McCormack Emmet, Tronstad Karl Johan, Schwede Frank, Berge Rolf, Gjertsen Bjørn Tore
Protein kinase A activators and the pan-PPAR agonist tetradecylthioacetic acid elicit synergistic anti-leukaemic effects in AML through CREB.
Leuk Res 2009 Sep. Epub 2009 sep 26
PMID: 19786302

Hofmann Matthias, McCormack Emmet, Mujic Maja, Rossberg Maila, Bernd August, Bereiter-Hahn Jürgen, Gjertsen Bjørn Tore, Wiig Helge, Kippenberger Stefan
Increased plasma colloid osmotic pressure facilitates the uptake of therapeutic macromolecules in a xenograft tumor model.
Neoplasia 2009 Aug;11(8):812-22.
PMID: 19649211

Lukandu Ochiba M, Bredholt Therese, Neppelberg Evelyn, Gjertsen Bjørn T, Johannessen Anne C, Vintermyr Olav K, Costea Daniela Elena
Early loss of mitochondrial inner transmembrane potential in khat-induced cell death of primary normal human oral cells.

Toxicology 2009 Sep;263(2-3):108-16. Epub 2009 jul 8
PMID: 19591894

Olsnes Astrid Marta, Ersvaer Elisabeth, Ryningen Anita, Paulsen Kristin, Hampson Peter, Lord Janet M, Gjertsen Bjørn Tore, Kristoffersen Einar Klaeboe, Bruserud Øystein
The protein kinase C agonist PEP005 increases NF-kappaB expression, induces differentiation and increases constitutive chemokine release by primary acute myeloid leukaemia cells.
Br J Haematol 2009 Jun;145(6):761-74. Epub 2009 apr 20
PMID: 19388934

Stapnes Camilla, Gjertsen Bjørn Tore, Reikvam Håkon, Bruserud Øystein
Targeted therapy in acute myeloid leukaemia: current status and future directions.
Expert Opin Investig Drugs 2009 Apr;18(4):433-55.
PMID: 19335274

Øyan Anne Margrete, Anensen Nina, Bø Trond Hellem, Stordrange Laila, Jonassen Inge, Bruserud Øystein, Kalland Karl-Henning, Gjertsen Bjørn Tore
Genes of cell-cell interactions, chemotherapy detoxification and apoptosis are induced during chemotherapy of acute myeloid leukemia.
BMC Cancer 2009;9():77. Epub 2009 mar 5
PMID: 19265549

Hatfield Kimberley, Øyan Anne M, Ersvaer Elisabeth, Kalland Karl-Henning, Lassalle Philippe, Gjertsen Bjørn T, Bruserud Øystein
Primary human acute myeloid leukaemia cells increase the proliferation of microvascular endothelial cells through the release of soluble mediators.
Br J Haematol 2009 Jan;144(1):53-68. Epub 2008 okt 30
PMID: 19016730

Ryningen Anita, Stapnes Camilla, Lassalle Philippe, Corbascio Matthias, Gjertsen Bjørn-Tore, Bruserud Oystein
A subset of patients with high-risk acute myelogenous leukemia shows improved peripheral blood cell counts when treated with the combination of valproic acid, theophylline and all-trans retinoic acid.
Leuk Res 2009 Jun;33(6):779-87. Epub 2008 nov 12
PMID: 19007987

Oveland Eystein, Gjertsen Bjørn Tore, Wergeland Line, Selheim Frode, Fladmark Kari E, Hovland Randi
Ligand-induced Flt3-downregulation modulates cell death associated proteins and enhances chemosensitivity to idarubicin in THP-1 acute myeloid leukemia cells.
Leuk Res 2009 Feb;33(2):276-87. Epub 2008 aug 8
PMID: 18691757

Forskningsprosjekt 911505

Kjernefasilitet for væskestrømscytometri og celle-sortering

Prosjektansvarlig: **Bjørn Tore Gjertsen** (bjorn.gjertsen@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Flerregional funksjon: Standard allogen benmargstransplantasjon.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

The Flow Cytometry Core Unit is proud to present an outstanding list of publications for 2009. Of special interest it two publications in Blood, one in Cancer Research and one in PNAS (Gjerdrum et al. was online Dec 30, 2009). The unit's cell sorter has been pivotal for these publications.

University of Bergen and Helse Vest has over several years invested in a core facility for flow cytometry. The technical development in this area is advancing with a high pace with need for regular replacement, and the high-end instruments are so costly that small research groups or single researchers have limited ability to purchase for own use. Furthermore, the advanced machines provide highly competent technicians. Together, organization of flow cytometry as a core unit seems the only possible solution for our region. In comparison, the Oslo-region has three similar core facilities, located at Ullevål, Rikshospitalet and Ullevål, respectively. These are well operated, and secure the Oslo-region a competitive edge in stem cell research and regenerative medicine, in addition to the conventional use in the fields of immunology, cell and molecular biology. We will suggest that University of Bergen and Helse Vest secure a flow cytometry core unit on a permanent basis, with mechanisms of management that secure continuing development and innovation.

The management of the Flow Cytometry Core Unit has taken initiative towards Institute of Medicine, Department of Biomedicine (70% of user time vs 24% use by Hospital/IFI/Gades) and Gades Institute for formalization of the platform, and useer meetings and a tentative advisory board will be initiated in 2010, proposed by Institute of Medicine and Gades Institute. The tentative advisory board will invite representatives from all user-groups and institutes, and discuss the physical location. The final organization of the flow core unit needs to be formalized by the Faculty and Departments.

A high-end flow cytometer for analysis of multiparameter samples has been proposed and applied for through AVIT and in intramural calls. This work will continue, since the demand for such an instrument is increasing. We think our core unit has a competitive edge in customer support and user training through its enthusiastic manager Marianne Enger, and strengthening of the unit's personnel is prioritized for the next years.

The flow cytometri core unit is a major success as a core facility, the instrumentation being used a total of more than 1200 effective hours. Service is provided at equal terms for all university sector users in Norway. This is in order to facilitate as much research as possible with the available instrumentation and skilled staff.

Financial overview

- 900k from Helse Vest pr year
  - One senior engineer
  - 300k in upgrades/new instrumentation
- User fees (380k in 2009) are budgeted to cover:
  - All running costs (160k in 2009)
  - Maintenance/upgrades of equipment
- Contributions/Funds applied for/granted covers:
  - New instruments/major upgrades (750k in 2009)

General activity

A new low entrace machine (2 lasers, four colors) financed by University of Bergen Translational Medicine Program was purchased in October 2009, Accuri C6. This machine will replace the aging Calibur.

Eight persons are trained in advanced cell sorting (Inst for Biomed., Gades inst., Nevrologisk avd HUS, BergenBio AS). A new PC/work station is purchased with software for analysis.

The unit has participated in training course in Advanced phosphprotein flow cytometry, and the manager Marianne Enger has arranged the national meeting in Flow Cytometry at Solstrand, Bergen.

7 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Pendino Frédéric, Nguyen Eric, Jonassen Inge, Dysvik Bjarte, Azouz Abdulkader, Lanotte Michel, Ségal-Bendirdjian Evelyne, Lillehaug Johan R
Functional involvement of RINF, retinoid-inducible nuclear factor (CXXC5), in normal and tumoral human myelopoiesis.
Blood 2009 Apr;113(14):3172-81. Epub 2009 jan 30
PMID: 19182210

Oveland Eystein, Gjertsen Bjørn Tore, Wergeland Line, Selheim Frode, Fladmark Kari E, Hovland Randi
Ligand-induced Flt3-downregulation modulates cell death associated proteins and enhances chemosensitivity to idarubicin in THP-1 acute myeloid leukemia cells.
Leuk Res 2009 Feb;33(2):276-87. Epub 2008 aug 8
PMID: 18691757

Erikstein Bjarte Skoe, McCormack Emmet, Tronstad Karl Johan, Schwede Frank, Berge Rolf, Gjertsen Bjørn Tore
Protein kinase A activators and the pan-PPAR agonist tetradecylthioacetic acid elicit synergistic anti-leukaemic effects in AML through CREB.
Leuk Res 2009 Sep. Epub 2009 sep 26
PMID: 19786302

Bredholt Therese, Dimba Elizabeth Ao, Hagland Hanne R, Wergeland Line, Skavland Jørn, Fossan Kjell O, Tronstad Karl J, Johannessen Anne C, Vintermyr Olav K, Gjertsen Bjørn T
Camptothecin and khat (Catha edulis Forsk.) induced distinct cell death phenotypes involving modulation of c-FLIPL, Mcl-1, procaspase-8 and mitochondrial function in acute myeloid leukemia cell lines.
Mol Cancer 2009;8():101. Epub 2009 nov 13
PMID: 19912650

Huszthy Peter C, Giroglou Tsanan, Tsinkalovsky Oleg, Euskirchen Philipp, Skaftnesmo Kai Ove, Bjerkvig Rolf, von Laer Dorothee, Miletic Hrvoje
Remission of invasive, cancer stem-like glioblastoma xenografts using lentiviral vector-mediated suicide gene therapy.
PLoS One 2009;4(7):e6314. Epub 2009 jul 20
PMID: 19617915

Parlati Francesco, Lee Susan J, Aujay Monette, Suzuki Erika, Levitsky Konstantin, Lorens James B, Micklem David R, Ruurs Paulina, Sylvain Catherine, Lu Yan, Shenk Kevin D, Bennett Mark K
Carfilzomib can induce tumor cell death through selective inhibition of the chymotrypsin-like activity of the proteasome.
Blood 2009 Oct;114(16):3439-47. Epub 2009 aug 11
PMID: 19671918

Røsland Gro Vatne, Svendsen Agnete, Torsvik Anja, Sobala Ewa, McCormack Emmet, Immervoll Heike, Mysliwietz Josef, Tonn Joerg-Christian, Goldbrunner Roland, Lønning Per Eystein, Bjerkvig Rolf, Schichor Christian
Long-term cultures of bone marrow-derived human mesenchymal stem cells frequently undergo spontaneous malignant transformation.
Cancer Res 2009 Jul;69(13):5331-9. Epub 2009 jun 9
PMID: 19509230

Forskningsprosjekt 911409

Stroma-targeting: a directed approach aimed at tumor stroma fibroblasts

Prosjektansvarlig: **Donald Gullberg** (donald.gullberg@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

Betydelsen av celladhesion till kollagen för tumörtillväxt

Under senare år har betydelsen av mikromiljön kring tumörer rönt ett ökat intresse. I vår forskning studerar vi celladhesionsmekanismer till bindvävsproteinet kollagen i normala celler samt i celler isolerade från olika typer av tumörväv.

Alla kroppens celler har en uppsättning proteiner på sin yta som kalls integriner och som känner av var celler befinner sig. Förutom att och sända information i form av signaler in i cellen används dessa proteiner också för att förflytta celler och för att förankra celler i bindväven. I min forskargrupp bedriver vi forskning som fokuseras kring alfa11beta1 integrinen, ett ytprotein som finns på bindvävsceller och som förmedlar deras kontakt med proteinet kollagen.

Vi har under det gångna året fortsatt vårt arbete med att karaktärisera betydelsen av alfa11beta1 integrinen i celladhesion. Vi har i detalj studerat:

1) hur genuttryck reglerar alfa11 integrin proteinnivåer,
2) hur odling under olika betingelser i en 3D kollagengel påverkar integrinuttryck.

Sammanfattningsvis antyder våra resultat från dessa studier att TGF-beta reglerar alfa11 genuttryck via ett så kallat "Smad-binding element" och att mekanisk belastning, via en autokrin mekanism som involverar medlemmar av TGF-beta familjen, reglerar alfa11 integrinen. I fortsatta försök vill vi studera hur de uppreglerade nivåerna av integrinen påverkar tumörtillväxt.

Vi har i tidigare studier visat att alfa11 integrinen är uppreglerad i tumörstromat. För att närmare studera tumör-stroma interaktioner på cellulär nivå under kontrollerade former utnyttjar vi även spheroidkulturer av fibroblaster och lungtumörceller för att studera alfa11 integrinens roll i cellaktivering, bi-direktionell signalering mellan tumörceller och stromaceller, samt för utsöndring av bindvävsnedbrytande enzymer.

8 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Lu Ning, Ranta Jonna, Heuchel Rainer, Soininen Raija, Gullberg Donald
The human alpha11 integrin promoter drives fibroblast-restricted expression in vivo and is regulated by TGF-beta1 in a Smad- and Sp1-dependent manner.
Matrix Biol 2009 Nov. Epub 2009 nov 12
PMID: 19913614

Gullberg Donald
Shift happens--a paradigm shift for the role of integrins in fibrosis.
Matrix Biol 2009 Sep;28(7):383.
PMID: 19880051

Nyström Alexander, Shaik Zabeena P, Gullberg Donald, Krieg Thomas, Eckes Beate, Zent Roy, Pozzi Ambra, Iozzo Renato V
Role of tyrosine phosphatase SHP-1 in the mechanism of endorepellin angiostatic activity.
Blood 2009 Nov;114(23):4897-906. Epub 2009 sep 29
PMID: 19789387

Svendsen Ø S, Barczyk M M, Popova S N, Lidén A, Gullberg D, Wiig H
The alpha11beta1 integrin has a mechanistic role in control of interstitial fluid pressure and edema formation in inflammation.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009 Nov;29(11):1864-70. Epub 2009 sep 3
PMID: 19729609

Barczyk M M, Olsen L-H Borge, da Franca P, Loos B G, Mustafa K, Gullberg D, Bolstad A I
A role for alpha11beta1 integrin in the human periodontal ligament.
J Dent Res 2009 Jul;88(7):621-6.
PMID: 19641149

Bao Xingfeng, Kobayashi Motohiro, Hatakeyama Shingo, Angata Kiyohiko, Gullberg Donald, Nakayama Jun, Fukuda Michiko N, Fukuda Minoru
Tumor suppressor function of laminin-binding alpha-dystroglycan requires a distinct beta3-N-acetylglucosaminyltransferase.

Proc Natl Acad Sci U S A 2009 Jul;106(29):12109-14. Epub 2009 jul 8
PMID: 19587235

Byström Berit, Carracedo Sergio, Behndig Anders, Gullberg Donald, Pedrosa-Domellöf Fatima
Alpha11 integrin in the human cornea: importance in development and disease.
Invest Ophthalmol Vis Sci 2009 Nov;50(11):5044-53. Epub 2009 jun 10
PMID: 19516006

Johnson Mark S, Lu Ning, Denessiouk Konstantin, Heino Jyrki, Gullberg Donald
Integrins during evolution: evolutionary trees and model organisms.
Biochim Biophys Acta 2009 Apr;1788(4):779-89. Epub 2009 jan 7
PMID: 19161977

Forskningsprosjekt 911349

Regulation of AMPA receptors by hyperglycemia in the retina

Prosjektansvarlig: **Espen Hartveit** (espen.hartveit@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

Diabetes mellitus (sukkersyke) er en viktig årsak til alvorlig sykdom og død og kan affisere en rekke forskjellige organsystemer. Én 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 (hyperglykemi) fører til forandringer i mønsteret av AMPA-reseptorer i nervecellene og endret permabilitet 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. I dette prosjektet har vi to hovedmål. For det første vil vi anvende et in vitro skivepreparat fra netthinnen for elektrofysiologiske undersøkelser av mulige endringer i sammensetning av og funksjonelle egenskaper til nervecellers AMPA-reseptorer, utløst av hyperglykemi hos forsøksdyr med eksperimentelt påført diabetes mellitus. For det andre ønsker vi å kombinere de elektrofysiologiske undersøkelsene med målinger av intracellulær kalsiumdynamikk ved hjelp av fluorescensmikroskopi (konvensjonell og multifoton).

Prosjektet innebærer et samarbeid med forskningsgruppen til Dr. A. F. Ambrosio ved Center of Ophthalmology (IBILI) ved Universitetet i Coimbra (Portugal). Parallelt med våre elektrofysiologiske undersøkelser vil Ambrosios gruppe utføre molekylær- og cellebiologiske undersøkelser mhp. hvordan hyperglykemi regulerer AMPA-reseptorer i netthinnen.

I løpet av 2009 har prosjektet omfattet følgende aktiviteter:

1) Den eksperimentelle virksomheten fikk et kraftig oppsving etter sommeren. Riktignok innebar dette en forsinkelse i forhold til de opprinnelige planene, men det betyr at hovedaktiviteten i prosjektet er kommet i gang med medarbeidere på full tid. I midten av august begynte Eirik Madsen, stud. med. ved Universitetet i Bergen, på et ettårig engasjement som forskerlinjestudent i full tid frem til sommeren 2010. I midten av september kom PhD-student Aurea Castilho til Bergen for å arbeide på prosjektet, etter planen vil hennes opphold vare til ut 2010. Castilho er til vanlig PhD-student i forskningsgruppen til vår samarbeidspartner Dr. Antonio F. Ambrosio ved University of Coimbra. Castilhos ankomst til Bergen var blitt forsinket flere ganger, men innebærer at etableringen av dyremodellen for eksperimentelt indusert diabetes mellitus vil skyte fart. Fra september til desember 2009 har både Castilho og Madsen fått opplæring i elektrofysiologisk metodikk. De har så langt arbeidet med normalt vev for å være best mulig kvalifisert rent metodologisk slik at vi øker sjansene for et høyt utbytte av forsøkene når de starter registrering fra celler i vev hentet fra dyr med diabetes mellitus. I den nåværende fasen av prosjektet arbeider Castilho og Madsen med å etablere et kontrollmateriale fra normalt vev.

2) I løpet av 2009 har vi også fått på plass infrastruktur for måling av intracellulær kalsium ved hjelp av multifoton mikroskopi. Dette har vært en lang prosess, der siste halvår 2009 gikk med til installering og tilpasning av en infrarød laser i et nytt forsøksoppsett (finansiert av Norges Forskningsråd) sentrert rundt denne teknikken. Etter en fase med tilpasninger og pilotforsøk, regner vi med å komme i gang med de aktuelle forsøkene i løpet av første halvår 2010.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Veruki Margaret Lin, Hartveit Espen
Meclofenamic acid blocks electrical synapses of retinal AII amacrine and on-cone bipolar cells.
J Neurophysiol 2009 May;101(5):2339-47. Epub 2009 mar 11
PMID: 19279153

Forskningsprosjekt 911350

Clinical investigations of giardiasis, and postgiardia-irritable bowel syndrome in Bergen during and following the extensive waterborne outbreak of giardiasis which occurred autumn/winter 2004/2005

Prosjektansvarlig: **Trygve Hausken** (tryh@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Giardia epidemien i Bergen 2004-2005

Høsten 2004 fikk Bergen et utbrudd av giardiasis hvor rundt 2500 tidligere friske unge mennesker, ble smittet. Ca 10 – 15 % av pasientene som ble vellykket behandlet for giardiasis fortsatte å ha mage mageplager. Disse pasientene hadde ikke lenger giardia i avføringen. De fikk diagnosen Postinfeksiøs irritabel bowel syndrome (PI-IBS).

Høsten 2004 fikk Bergen et utbrudd av giardiasis hvor rundt 2500 tidligere friske og hovedsakelig unge mennesker, ble smittet. 1300 avla positive avføringsprøver. Dette er det første store Giardia utbrudd registrert i Norge og et av de største utbrudd i vestlige land i nyere tid. Ca 10 – 15 % av disse pasientene som ble vellykket behandlet for giardiasis fortsatte å ha mage mageplager som diaré, magesmerter, oppblåsthet og kvalme som en ikke fant forklaring på. Disse pasientene hadde ikke lenger giardia i avføringen. Disse pasientene fikk diagnosen Postinfeksiøs irritabel bowel syndrome (PI-IBS). Man har tidligere sett at irritabel tarm kan oppsto etter infeksjon med Salmonella og Campylobacter, men ikke etter infeksjon med Giardia parasitten. Det er usikkert hvorfor en får langvarige plager. I en follow-up med spørreskjema 3 år etter utbruddet rapporterer 600 personer fortsatt mageplager og ca 400 pasienter rapporter kronisk utmattelsessyndrom. Ca 30 pasienter med alvorlig utmattelsessyndrom kan ikke arbeide (per desember 2009).

Vi har nå 4 fulltids stipendiater (fra 2007) og 3 deltids leger involvert i prosjektet. I løpet av 2009 er 09 artikler publisert, 2 leger har nylig sendt inn sitt arbeid til bedømming av pH D graden. En rekke manuskripter er under bearbeiding.

Vi vil nå videre undersøke mekanismer spesielt vedrørende low-grade inflammation in postinfectious giardia-induced IBS samt mulige behandlinger hos pasienter med postinfeksiøs giardia indusert– IBS. Postinfesiøs – IBS er veldig ”hot” innenfor det gastroenterologiske fagfelt og utbruddet i 2004 gav oss en unik mulighet for å studere behandlings respons, alternative behandlinger, den naturlige utvikling av sykdommen, komplikasjoner og mekanismer for å forstå mageplagene. Biopsier og blodprøver er lagret i biobank. Prosjektet vil bruke disse prøvene for å analysere immunologiske aspekter, celle morfologi, polymorfismer, neurokrine aspekter og gen-expresjon. Dessuten har pasienter med symptomer på kronisk utmattelses syndrom fått tilbud om behandling med kognitiv terapi. I samarbeid med nevrologisk avdeling og professor Kenneth Hugdahl fMRI gruppen undersøkes friske personer og ca 80 pasienter med kronisk fatigue med protonspektroskopi (spesiell fMRI metode).

Videre forskning de nærmeste årene vil se på:

1. effekt av behandling med pentasa (Inflammatorisk tarmsykdom behandling) på postinfesksiøs IBS. Biopsier vil bli undersøkt på immunlogi, alpha-defensiner, toll-like receptorer, resolviner og prostaglandiner EC celler, mastceller i colon og terminale ileum. 20 friske kontroller vil inngå som kontroller.
2. Undersøke serotonin metabolisme og CCK i plasma og i biopsier i pasienter og kontroller etter en serotonin challenge test.
3. Undersøke permeabilitet i mucosa ved å benytte et mini-Ussing kammer samt undersøke vanilloid receptor type 1 (TRPV1) og PAR2 i duodenal biopsier hos PI –IBS.
4. Behandling med CCK – antagonist hos PI-IBS
5. Follow-up studier av alle 1300 pasienter med positiv giardia avføringsprøve som ble syke i 2004, undersøke pasientene med tanke på PI-IBS etter Roma III kriteriene samt us forekomsten av kronisk utmattelses syndrom
6. Studere effekten av rifaximin på PI-IBS
7. Studere kronisk utmattelses syndrom med fMRI
8. Giardia genotyper og polymorfismer

9. Sette opp nye metoder for å undersøke appetittregulerende hormoner i plasma og biopsier hos pasienter med giardiasis

6 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Morken Mette H, Lind Ragna A, Valeur Jørgen, Wilhelmsen Ingvard, Berstad Arnold
Subjective health complaints and quality of life in patients with irritable bowel syndrome following Giardia lamblia infection: a case control study.
Scand J Gastroenterol 2009;44(3):308-13.
PMID: 19031266

Morken Mette Helvik, Valeur Jørgen, Norin Elisabeth, Midtvedt Tore, Nysaeter Gunnar, Berstad Arnold
Antibiotic or bacterial therapy in post-giardiasis irritable bowel syndrome.
Scand J Gastroenterol 2009;44(11):1296-303.
PMID: 19821794

Wensaas Knut-Arne, Langeland Nina, Rortveit Guri
Prevalence of recurring symptoms after infection with Giardia lamblia in a non-endemic area.
Scand J Prim Health Care 2009;27(1):12-7.
PMID: 19085428

Mørch K, Hanevik K, Rortveit G, Wensaas K A, Langeland N
High rate of fatigue and abdominal symptoms 2 years after an outbreak of giardiasis.
Trans R Soc Trop Med Hyg 2009 May;103(5):530-2. Epub 2009 jan 30
PMID: 19185898

Hanevik Kurt, Dizdar Vernesa, Langeland Nina, Hausken Trygve
Development of functional gastrointestinal disorders after Giardia lamblia infection.
BMC Gastroenterol 2009;9():27. Epub 2009 apr 21
PMID: 19383162

Morch Kristine, Hanevik Kurt, Rortveit Guri, Wensaas Knut-Arne, Eide Geir Egil, Hausken Trygve, Langeland Nina
Severity of Giardia infection associated with post-infectious fatigue and abdominal symptoms two years after.
BMC Infect Dis 2009 Dec;9(1):206.
PMID: 20003489

Forskningsprosjekt 911101

Auditory hallucinations in schizophrenia: Functional and structural MR imaging

Prosjektansvarlig: **Kenneth Hugdahl** (hugdahl@psybp.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Prosjektet har til hensikt å finne de nevronale korrelater til hørselshallusinasjoner ved schizofreni og bruker fMRI teknikk.

Prosjektet ser på nevronale og kognitive faktorer bak hørselshallusinasjoner ("å høre stemmer") hos pasienter med schizofreni. Vår hypotese er at hørselshallusinasjoner er språkperseptuelle fenomener som oppstår gjennom spontan nevronal aktivering i de reseptive språksentra i venstre tinninglapp. Med hjelp av dikotisk lytting og fMRI teknikk får pasientene presentert enkle språklyder (isolerte stavelser) som de skal gjengi, samtidlig som fMRI bilder blir tatt av hjernen. Pasienter som hører stemmer har svekket funksjon til persepsjon av eksterne språklyder, som sammenfaller med redusert nevronal aktivering i språkområder i hjernen. Resultatene kan derfor tyde på at nevronene i disse områdene er "refraktære" hos pasienter som opplever hyppige hørselshallusinasjoner, og at det bidrar til avskjerming fra omverden under hallusinasjoner. I det aktuelle prosjekt har vi samarbeidet med forskere ved Universitetet i Tromsø for å undersøke betydningen av ulike emosjonelle komponenter i stemmene. En hypotese er at kommanderende (omnipotente) og negative (malevolente) stemmer har et unikt nevronalt aktiveringsmønster sammenlignet med positive (benevolente) og ikke-kommanderende stemmer. Foreløpige resultater har også vist at blokkering av glutamat transmitter ved NMDA reseptorer med memantin gir reduksjon av nevronal aktivering i temporale og frontale områder i hjernen, bl.a. i de reseptive språkområder i venstre tinninglapp. Disse resultatene kan tyde på at glutamat er kritisk signalstoff (transmitter) for både språkpersepsjon generelt og for oppkomst av hørselshallusinasjoner hos pasienter med schizofreni. Det er tidligere kjent at schizofreni karakteriseres av hypofunskjon mht glutamat. Resultatene kan bidra til bedret diagnostikk og på sikt også bedret behandling.

Prosjektet hører sammen med prosjekt # 911423 i samarbeid med UiTø.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Hugdahl Kenneth, Løberg Else-Marie, Nygård Merethe
Left temporal lobe structural and functional abnormality underlying auditory hallucinations in schizophrenia.
Front Neurosci 2009 May;3(1):34-45. Epub 2009 mai 1
PMID: 19753095

Korsnes Maria Stylianou, Hugdahl Kenneth, Nygård Merethe, Bjørnæs Helge
An fMRI study of auditory hallucinations in patients with epilepsy.
Epilepsia 2009 Oct. Epub 2009 okt 8
PMID: 19817808

Hugdahl Kenneth
"Hearing voices": auditory hallucinations as failure of top-down control of bottom-up perceptual processes.
Scand J Psychol 2009 Dec;50(6):553-60.
PMID: 19930254

Løberg Else-Marie, Hugdahl Kenneth
Cannabis use and cognition in schizophrenia.
Front Hum Neurosci 2009;3():53. Epub 2009 nov 24
PMID: 19956405

2 forskningspublikasjoner i 2009

Hugdahl, K. & Westerhausen, R
What is left is right: How speech asymmetry shaped the brain.
European Psychologist, 14, 78-89.

Hugdahl, K., Westerhausen, R.
A new model for understanding bottom-up and top-down interactions based on dichotic listening performance
M. Özgören, A. Öniz (Eds.), The Applied Brain Biophysics, (pp. 15-31). Izmir, Turkey: Dokuz Eylul Publications, D.E.U. Rektorluk Press(ISBN 978-975-441-259-8).

Forskningsprosjekt 911490

Auditory hallucinations in schizophrenia: Functional and structural MR imaging

Prosjektansvarlig: **Kenneth Hugdahl** (hugdahl@psybp.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

A series of functional and structural MRI studies on auditory hallucinations in schizophrenia are described, each with duration of about 6-8 months/study. The reason for separate studies is that the research questions asked are framed as specific hypotheses, requiring a unique experiment for each question.

Current approaches to the study of neurocognitive deficits in schizophrenia includes the whole spectre of symptoms that are correlated with performance on a wide array of neuropsychological tests, on an ad-hoc basis, without a theory-driven model of which symptoms should go together with which cognitive function. Schizophrenia is a heterogeneous disorder with a corresponding heterogeneity with regard to neurocognitive functioning. Rather than continuing the search for a "global neurocognitive impairment profile", we suggest a radically different approach, to focus on a single or few well defined cognitive constructs and a single or few cardinal symptoms in a hypothesis-driven experimental approach. We argue that a translational approach will have the potential for a clinical breakthrough although the approach is experimental in nature. The experience of "hearing voices", i. e. auditory hallucinations in the absence of an external acoustic input is a perplexing phenomenon. In addition to being a defining core characteristic of schizophrenia, experiences of "hearing voices" are not uncommon in the general population which poses a theoretical challenge from a neuropsychological point of view. The overall goal is to track auditory hallucinations from the cognitive (phenomenological) to the neuronal (brain systems and synaptic) levels of explanation, by drawing on my previous research on hemispheric asymmetry and attention-modulation of dichotic listening and functional neuroimaging. From the phenomenology of what patients and healthy individuals "hearing voices" actually report led me to question current models and theories that auditory hallucinations are "inner speech" or "traumatic memories". Since both patients and healthy individuals "hearing voices" subjectively report experiencing someone "speaking to them" it seems that a perceptual model with a left temporal lobe focus would better fit the actual phenomenology. A speech perceptual model can however not explain why patients and healthy individuals differ in the way they cope with and interpret the "voice". An expanded model is therefore advanced that sees auditory hallucinations as a break-down of the dynamic interplay between bottom-up (perceptual) and top-down (inhibitory control) cognitive processes. It is suggested that while both patients and healthy individuals show deficient perceptual processing, the patients in addition have impaired inhibitory control functions which prevents them from interpreting the "voices" as coming from inner thought processes. A series of six experiments are proposed to test the model.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Hugdahl Kenneth, Løberg Else-Marie, Nygård Merethe
Left temporal lobe structural and functional abnormality underlying auditory hallucinations in schizophrenia.
Front Neurosci 2009 May;3(1):34-45. Epub 2009 mai 1
PMID: 19753095

Korsnes Maria Stylianou, Hugdahl Kenneth, Nygård Merethe, Bjørnæs Helge
An fMRI study of auditory hallucinations in patients with epilepsy.
Epilepsia 2009 Oct. Epub 2009 okt 8
PMID: 19817808

Hugdahl Kenneth
"Hearing voices": auditory hallucinations as failure of top-down control of bottom-up perceptual processes.
Scand J Psychol 2009 Dec;50(6):553-60.
PMID: 19930254

Forskningsprosjekt 911343

The Hordaland Women's Cohort Study

Prosjektansvarlig: **Steinar Hunskår** (steinar.hunskar@isf.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

Langtidsstudie av kvinner i Hordaland

Prosjektet Kvinnekohorten vart starta med utgangspunkt i Helseundersøkinga i Hordaland 1997-1999. I 2009 vart spørjeskjemaundersøkinga gjennomført for sjuande gong, og oppslutninga er framleis rundt 90 %, eit formidabelt nivå også internasjonalt. Dei 2200 kvinnene svarar på spørsmål om helsevanar, medisinbruk, overgangsalderen og urinvegssymptom.

Ei gruppe på over 2200 Hordalandskvinner har i meir enn 10 år svara på spørjeskjema om vanlege kvinneplager. - Ei fantastisk oppslutning på rundt 90 % i innsamlingsrundane gjer undersøkinga til ei av dei leiande i verda på dette området, seier prosjektleiar og professor Steinar Hunskår ved Institutt for samfunnsmedisinske fag.

Helseundersøkinga i Hordaland (HUSK) vart gjennomført i åra 1997-1999. Alle innbyggarar mellom 40-45 år vart innkalla til kartlegging av risiko for hjarte-karsjukdom og ei rekke andre sjukdomstilstandar. Ei av fem kvinner som møtte vart trekt ut til å få tilbod om å vere med i Prosjekt om vanlege kvinneplager. Av dei nesten 2300 kvinnene som vart spurte om å delta i ei oppfølgingsstudie i opptil 15 år, svara 96 % ja, eit nærmast unikt resultat. Meir enn 2000 kvinner frå heile Hordaland har dermed fått nye spørjeskjema om lag annankvart år sidan.

Hausten 2009 fekk kvinnene på nytt skjema og ved årsskiftet 2009/2010 er vi inne i purrerunden, men oppslutnaden ser ut til å vere like god som før.

Studien er sett saman av tre delprosjekt. Mange kvinner opplever ufrivillig vannlating. Vi veit lite om korleis denne plaga utviklar seg gjennom den midtre delen av livet. For å kunne forstå utviklinga, kva som fører til større plager og legesøkning og deretter rett behandling, ønskjer vi å få vite meir om den naturlege gangen. Dette delprosjektet følgjer kvinnene med tanke på både nyoppstått og tilfriskning av urinlekkasje.

Ein femdel av alle vaksne kvinner får blærekatarr minst ein gong i året. Mange får plagene ofte. Også på dette feltet veit vi altfor lite om årsakene til at kvinner har slike plager. Det andre delprosjektet har som mål å auke kunnskapen om årsaker til blærekatarr.

Det siste delprosjektet gjeld legemiddelbruk. Ei rekkje kvinner i sin beste alder bruker medisinar mot ulike sjukdomar og plager, og bruken aukar sterkt etter fylte 50 år. Det kan være behandling som er strengt nødvendig, men det er og mange som bruker kosttilskott, naturlegemiddel eller urter som førebyggjande eller for å lindre mindre plager og symptom. Men ein veit for lite om konsekvensane av slik medisinbruk, både på kort og lang sikt. For å klarlegge dette vil denne delen av studien kartleggje medisinbruken hos kvinnene.

Ein doktorgradsstipendiat arbeider med data og ein metodeartikkel er publisert. No arbeider vi med førekomsten av nyoppstått urinlekkasje, der har studien vår ein detaljeringsgrad som ingen andre. Det kan vere grunnen til at presentasjonen av data frå Hordaland vart kåra til ein av dei 30 beste av over 1000 presentasjonar ved ein verdskongress i San Francisco med 3000 deltakarar hausten 2009.

Året 2009 er elles brukt til registrering, koding og sjekking av tidlegare spørjeskjema, og alle filer er kopla saman til dei endelege analysefilene basert på dei første 10 åra.

- Eg har håp og tru om jamn og god produksjon av nye og nyttige forskingsresultat i mange år framover, seier professor Steinar Hunskår, prosjektleiar for undersøkinga.

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@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Studier på kapillærlekkasje ved kuldeindusert inflammasjon

Kuldeindusert vevsinflammasjon resulterer i øket kapillær væskelekkasje med utvikling av interstitielt ødem. I det aktuelle prosjektet studeres hvordan ulike anti-inflammatoriske droger påvirker den inflammatoriske prosessen og hvordan kapillær permeabilitet derved endres i forbindelse med en kontrollert hypotermi eksponering.

Forskningsgruppen har gjennom en 12-års periode studert ulike mekanismer bak øket kapillær permeabilitet med øket væskeekstravasering ved hypotermi og ved hypotermi i forbindelse med bruk av ekstrakorporeal sirkulasjon (hjerte-lunge maskin). Gruppen arbeider p.t. med studier rundt betydningen av inflammasjon ved hypotermiindusert øket væskepermeabilitet. 4 stipendiater er p.t. tilknyttet prosjektet.

I et av delprosjektene studeres effekten av pulsatil versus non-pulsatil sirkulasjon ved bruk av hjerte-lunge maskin. Hypotesen er forventet mindre inflammasjonsaktivering og lekkasje etter pulsatil hjerte-lungemaskin flow. Studien har pågått gjennom 2009 og denne forsøksserien avsluttes medio mars 2010. Deretter vil materialet bli klargjort for publisering.
I et annet delprosjekt studeres effekten av ulike drogers effekt på inflammasjon og relatert lekkasje. Et delarbeid er sendt til Am. J. Physiol og er p.t. tilbake for revisjon. Et videre delarbeid som fokuserer på insulins anti-inflammatoriske egenskaper og som avdekker en viss effekt på kapillær permeabilitet er under publisering. Et videre delarbeid i aktuelle delprosjekt er under bearbeidelse for publisering. Her studeres beta-2agonisters effekt på kapillær permeabilitet reflektert ved ekstravaseringsraten.
I siste delprosjektet arbeider vi med inflammasjonskarakteristikk i de første timene etter alvorlig hypotermi og relaterer dette til posthypotermi vaskulær/kapillær dysfunksjon. Arbeidet er ferdig eksperimentelt og p.t. under bearbeidelse for publisering.

Samtlige delarbeider følger planlagt progresjon og vil være i havn ultimo 2012.
Et videre delprosjekt ble avsluttet i 2009 og er nå sammenfattet i en PhD avhandling som innleveres av cand. med. Venny Kvalheim for bedømmelse ultimo januar 2010.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Tuseth V, Pettersen R J, Epstein A, Grong K, Husby P, Farstad M, Wentzel-Larsen T, Rotevatn S, Nordrehaug J E
Percutaneous left ventricular assist device can prevent acute cerebral ischaemia during ventricular fibrillation.
Resuscitation 2009 Oct;80(10):1197-203. Epub 2009 jul 23
PMID: 19631443

Kvalheim V L, Farstad M, Steien E, Mongstad A, Borge B A, Kvitting P M, Husby P
Infusion of hypertonic saline/starch during cardiopulmonary bypass reduces fluid overload and may impact cardiac function.
Acta Anaesthesiol Scand 2009 Oct. Epub 2009 okt 29
PMID: 19878097

Forskningsprosjekt 911498

Translational research in autoimmune Addison's disease

Prosjektansvarlig: **Eystein S. Husebye** (eyhu@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Autoimmunitet rammer mange organer ved binyrebarksvikt

Primær binyrebarksvikt (Addisons sykdom) skyldes en autoimmun destruksjon av binyrebarken med påfølgende mangel på de livsviktige hormonene kortisol og aldosteron. Det har lenge vært kjent at Addisons sykdom kan være arvelig og at pasientene er disponert for å utvikle andre autoimmune sykdommer (autoimmun komorbiditet) som lavt stoffskifte.

Register for organspesifikke autoimmune sykdommer (ROAS) har fra 1996 samlet norske pasienter med binyrebarksvikt. I en landsomfattende kartlegging ble alle personer med binyrebarksvikt i Norge i perioden 2006-07 invitert til å delta i ROAS. I alt 426 personer ble inkludert og bidro med informasjon om andre sykdommer, noe som representerer verdens største samling av Addisonpasienter.

Andre autoimmune sykdommer ble funnet hos 66 % av pasientene. Autoimmun hypotyreose og hypertyeose rammet 59 % av kvinnene og 23 % av mennene. Syv prosent av kvinnene opplevde tidlig overgangsalder på grunn av autoimmun betennelse i eggstokkene. Forekomsten av type 1 diabetes var lik mellom kjønnene og tilstede hos 12 %, mens flekkvis depigmentering av hud (vitiligo) var hyppigst hos menn (21 %). Familiær sykdom ble funnet hos hele 10 %, noe som ikke har vært kjent tidligere. Addisonpasienter bør derfor regelmessig undersøkes for andre autoimmune sykdommer slik at disse oppdages og behandles på et tidlig tidspunkt.

Ubehandlet er Addisons sykdom dødelig, men korrekt behandlet har man antatt at dødeligheten ikke er økt. Ved hjelp av registrerte data om dødsfall, tall fra Dødsårsaksregisteret og gjennomgang av alle tilgjengelig journaler kunne vi estimere standardisert mortalitetsrate og tapte leveår. Totalmortaliteten var ikke øket, men i gruppen diagnostisert før 40 års alder fant vi økt mortalitet, spesielt blant menn. Den hyppigste dødsårsaken var kombinasjon av akutt infeksjon og akutt binyrebarksvikt. I gjennomsnitt tapte kvinnene 3.2 og mennene 11.2 leveår. Pasientinformasjon og fokus på kriseutvikling og behandling er sentralt for å redusere dødelighet blant de med diagnose før 40 års alder.

Addisonpasientene behandles med nær fysiologiske doser av steroidhormoner, men det er frykt for at selv en lett overdosering over mange år kan gi lavere beintetthet og økt forekomst av beinbrudd. Fra ROAS ble 187 pasienter inkludert i en studie av beintetthet og bruddforekomst sammen med et tilsvarende materiale (N = 105) fra Storbritannia og New Zealand. Beintetthet var signifikant redusert i både rygg og hofte, men det var ikke økt forekomst av ryggbrudd i pasienter eldre enn 50 år. Beintettheten var lavest hos dem som brukte syntetiske steroidpreparater. Beintetthet korrelerte til variasjoner i gener som transporterer kortisol ut av cellen. Den genvarianten som hadde den minst effektive pumpen og som dermed disponerer for høyest mengde kortisol i cellen, hadde lavest beintetthet. Studien viser at pasienter med Addisons sykdom har lavere beintetthet enn normalt, men dette ser ikke ut til å øke forekomsten av beinbrudd. Dagens behandling av Addisons sykdom ser derfor ikke ut til å gi alvorlige reduksjoner i beintetthet og øket bruddrisiko, men syntetiske steroider må brukes med forsiktighet.

Addisons sykdom er en relativt sjelden sykdom (prevalens 144 per million i Norge) og studier av sykdommen har vært preget av små pasientmaterialer med utilstrekkelig statistisk styrke. Ved hjelp av kvalitetsregisteret ROAS har det vært mulig å samle et tilstrekkelig antall pasienter til å få sikre tall på frekvens, type og kjønnsfordeling av annen autoimmun sykdom. Studien inngår i det Europeiske forskningsnettverket Euradrenal som innbefatter 12 forskningsgrupper i Europa ledet av forskningsgruppen i Bergen.

16 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Magitta N F, Bøe Wolff A S, Johansson S, Skinningsrud B, Lie B A, Myhr K-M, Undlien D E, Joner G, Njølstad P R, Kvien T K, Førre Ø, Knappskog P M, Husebye E S
A coding polymorphism in NALP1 confers risk for autoimmune Addison's disease and type 1 diabetes.
Genes Immun 2009 Mar;10(2):120-4. Epub 2008 okt 23
PMID: 18946481

Erichsen Martina M, Løvås Kristian, Fougner Kristian J, Svartberg Johan, Hauge Erik R, Bollerslev Jens, Berg Jens P, Mella Bjarne, Husebye Eystein S
Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death.
Eur J Endocrinol 2009 Feb;160(2):233-7. Epub 2008 nov 14
PMID: 19011006

Fetissov Sergueï O, Bensing Sophie, Mulder Jan, Le Maitre Erwan, Hulting Anna-Lena, Harkany Tibor, Ekwall Olov, Sköldberg Filip, Husebye Eystein S, Perheentupa Jaakko, Rorsman Fredrik, Kämpe Olle, Hökfelt Tomas
Autoantibodies in autoimmune polyglandular syndrome type I patients react with major brain neurotransmitter systems.
J Comp Neurol 2009 Mar;513(1):1-20.
PMID: 19107747

Alimohammadi Mohammad, Dubois Noémie, Sköldberg Filip, Hallgren Asa, Tardivel Isabelle, Hedstrand Håkan, Haavik Jan, Husebye Eystein S, Gustafsson Jan, Rorsman Fredrik, Meloni Antonella, Janson Christer, Vialettes Bernard, Kajosaari Merja, Egner William, Sargur Ravishankar, Pontén Fredrik, Amoura Zahir, Grimfeld Alain, De Luca Filippo, Betterle Corrado, Perheentupa Jaakko, Kämpe Olle, Carel Jean-Claude
Pulmonary autoimmunity as a feature of autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and identification of KCNRG as a bronchial autoantigen.
Proc Natl Acad Sci U S A 2009 Mar;106(11):4396-401. Epub 2009 feb 26
PMID: 19251657

Løvås Kristian, Gjesdal Clara G, Christensen Monika, Wolff Anette B, Almås Bjørg, Svartberg Johan, Fougner Kristian J, Syversen Unni, Bollerslev Jens, Falch Jan A, Hunt Penelope J, Chatterjee V Krishna K, Husebye Eystein S
Glucocorticoid replacement therapy and pharmacogenetics in Addison's disease: effects on bone.
Eur J Endocrinol 2009 Jun;160(6):993-1002. Epub 2009 mar 12
PMID: 19282465

Bratland Eirik, Bredholt Geir, Mellgren Gunnar, Knappskog Per M, Mozes Edna, Husebye Eystein S
The purification and application of biologically active recombinant steroid cytochrome P450 21-hydroxylase: the major autoantigen in autoimmune Addison's disease.
J Autoimmun 2009 Aug;33(1):58-67. Epub 2009 mar 28
PMID: 19329278

Husebye E S, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O
Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I.
J Intern Med 2009 May;265(5):514-29.
PMID: 19382991

Husebye Eystein, Løvås Kristian
Pathogenesis of primary adrenal insufficiency.
Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009 Apr;23(2):147-57.
PMID: 19500759

Nermoen Ingrid, Følling Ivar, Vegge Kjetil, Larmo Arne, Nedrebø Bjørn Gunnar, Husebye Eystein Sverre, Løvås Kristian
Two adults with adrenal myelolipoma and 21-hydroxylase deficiency.
Case Report Med 2009;2009():916891. Epub 2009 aug 13
PMID: 19724639

Skinningsrud Beate, Lie Benedicte A, Husebye Eystein S, Kvien Tore K, Førre Oystein, Flatø Berit, Stormyr Alice, Joner Geir, Njølstad Pål R, Egeland Thore, Undlien Dag E
A CLEC16A variant confers risk for juvenile idiopathic arthritis and anti-CCP negative rheumatoid arthritis.
Ann Rheum Dis 2009 Sep. Epub 2009 sep 3
PMID: 19734133

Skinningsrud Beate, Husebye Eystein S, Gilfillan Gregor D, Frengen Eirik, Erichsen Aage, Gervin Kristina, Ormerod Eli, Egeland Thore, Undlien Dag E
X-linked congenital adrenal hypoplasia with hypogonadotropic hypogonadism caused by an inversion disrupting a conserved noncoding element upstream of the NR0B1 (DAX1) gene.
J Clin Endocrinol Metab 2009 Oct;94(10):4086-93. Epub 2009 sep 22
PMID: 19773398

Mitchell Anna L, Cordell Heather J, Soemedi Rachel, Owen Kate, Skinningsrud Beate, Wolff Anette Bøe, Ericksen Martina, Undlien Dag, Husebye Eystein, Pearce Simon H S
Programmed death ligand 1 (PD-L1) gene variants contribute to autoimmune Addison's disease and Graves' disease susceptibility.
J Clin Endocrinol Metab 2009 Dec;94(12):5139-45. Epub 2009 okt 22
PMID: 19850680

Erichsen Martina M, Løvås Kristian, Skinningsrud Beate, Wolff Anette B, Undlien Dag E, Svartberg Johan, Fougner Kristian J, Berg Tore J, Bollerslev Jens, Mella Bjarne, Carlson Joyce A, Erlich Henry, Husebye Eystein S
Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry.
J Clin Endocrinol Metab 2009 Dec;94(12):4882-90. Epub 2009 okt 26
PMID: 19858318

Tóth Beáta, Bøe Wolff Anette S, Halász Zita, Tar Attila, Szüts Péter, Ilyés István, Erdos Melinda, Szegedi Gyula, Husebye Eystein S, Zeher Margit, Maródi László
Novel sequence variation of AIRE and detection of interferon-omega antibodies in early infancy.
Clin Endocrinol (Oxf) 2009 Oct. Epub 2009 okt 26
PMID: 19863576

Bratland Eirik, Skinningsrud Beate, Undlien Dag E, Mozes Edna, Husebye Eystein S
T cell responses to steroid cytochrome P450 21-hydroxylase in patients with autoimmune primary adrenal insufficiency.
J Clin Endocrinol Metab 2009 Dec;94(12):5117-24. Epub 2009 nov 4
PMID: 19890026

Husebye Eystein S
Functional autoantibodies cause hypoparathyroidism.
J Clin Endocrinol Metab 2009 Dec;94(12):4655-7.
PMID: 19959750

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Eirik Bratland
Cellular immunity in autoimmune Addison's disease – T cell responses to steroid cytochrome P450 21-hydroxylase
Disputert: September 2009
Hovedveileder: Eystein Husebye

Forskningsprosjekt 911393

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)

Prosjektansvarlig: **Jan Haavik** (Jan.Haavik@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

Nyere forskning har vist at ADHD er en vanlig tilstand blant barn og voksne over hele verden. Selv om tilstanden har vært kjent i over 100 år og utgjør en stor belastning både for pasienter, pårørende og samfunnet, finnes det fortsatt lite kunnskap om årsaker, forebygging eller behandling av ADHD.

Inntil 1970-tallet trodde man at barn "vokste av seg" ADHD symptomene, men vi vet nå at minst halvparten av pasientene har problemer også som voksne. Det finnes både arvelige (genetiske) og miljøbetingete risikofaktorer for ADHD, men inntil nylig er ingen entydige "ADHD-gener" funnet og i Norge er det tidligere gjort lite forskning på denne tilstanden, selv om den norske befolkning egner seg godt til slike studier. I 2005 starter vi et langsiktig, tverrfaglig forskningsprosjekt for å studere kliniske og biologiske forhold ved ADHD og det ble opprettet en forskningsbiobank med klinisk informasjon og biologiske prøver fra norske ADHD-pasienter, kontrollpersoner og familiemedlemmer av ADHD-pasientene. Prosjektet har frembrakt viktig ny innsikt om kliniske manifestasjoner og årsakene til ADHD hos barn, ungdommer og voksne. Vi har kartlagt sammenhengen mellom ADHD-symptomer og andre psykiske lidelser, med særlig vekt på stemningslidelser og rusmisbruk. Yrkesmessig fungering er kartlagt hos voksne ADHD-pasienter og langtidseffekten av ADHD-behandling i barndommen er studert. Vi har vist at affektive symptomer er assosiert med dårligere langtidsprognose og tidlig intervensjon er assosiert med senere god yrkesmessig og utdanningsmessig funksjon.

Ettersom signalsubstansene dopamin og serotonin synes å være involvert i symptomene ved ADHD, har vi særlig kartlagt hvordan produksjonen av disse stoffene reguleres hos mennesker. Vi har vist at den norske befolkningen har mange genetiske varianter i genene som regulerer omsetning av dopamin og serotonin og at noen av disse variantene er forbundet med ADHD-symptomer. Noen genvarianter koder for ustabile proteiner som gir nedsatt enzymfunksjon og redusert produksjon av disse signalsubstansene. Vi har identifisert nye, lovende kandidatgener som ADHD og funksjonelle studier av disse kan muligens også forklare den betydelige komorbiditeten mellom ADHD og andre psykiske lidelser. Noen av genvariantene er involvert i hjerneutvikling både før og etter fødselen og kan således forklare hvorfor ADHD delvis er en arvelig tilstand. Det er videre etablert et omfattende internasjonalt samarbeid for å følge opp forskningsresultatene i årene fremover. Forutsatt at vi får videre finansiering, vil rekruttering til biobanken og videre forskning sannsynligvis fortsette til 2016 og de genetiske og funksjonelle studiene vil bli utvidet med nye helgenomiske assosiasjonsstudier, nevropsykologiske studier og hjerneavbildningsstudier. Resultatene fra studien er allerede publisert i ca. 20 artikler og er planlagt å inngå i ulike 7 doktoravhandlinger ved Universitetet i Bergen / Helse-Bergen.

8 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Halleland H, Lundervold A J, Halmøy A, Haavik J, Johansson S
Association between catechol O-methyltransferase (COMT) haplotypes and severity of hyperactivity symptoms in adults.
Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2009 Apr;150B(3):403-10, PMID: 18802928

McKinney Jeffrey A, Turel Banu, Winge Ingeborg, Knappskog Per M, Haavik Jan
Functional properties of missense variants of human tryptophan hydroxylase 2.
Hum Mutat 2009 May;30(5):787-94, PMID: 19319927

Halmøy Anne, Fasmer Ole Bernt, Gillberg Christopher, Haavik Jan
Occupational outcome in adult ADHD: impact of symptom profile, comorbid psychiatric problems, and treatment: a cross-sectional study of 414 clinically diagnosed adult ADHD patients.
J Atten Disord 2009 Sep;13(2):175-87. Epub 2009 apr 16, PMID: 19372500

Sánchez-Mora C, Ribasés M, Ramos-Quiroga J A, Casas M, Bosch R, Boreatti-Hümmer A, Heine M, Jacob C P, Lesch K-P, Fasmer O B, Knappskog P M, Kooij J J Sandra, Kan C, Buitelaar J K, Mick E, Asherson P, Faraone S V, Franke B, Johansson S, Haavik J, Reif A, Bayés M, Cormand B
Meta-analysis of brain-derived neurotrophic factor p.Val66Met in adult ADHD in four European populations.
Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2009 Jul. Epub 2009 jul 14
PMID: 19603419

Halskau Øyvind, Ying Ming, Baumann Anne, Kleppe Rune, Rodriguez-Larrea David, Almås Bjørg, Haavik Jan, Martinez Aurora

Three-way interaction between 14-3-3 proteins, the N-terminal region of tyrosine hydroxylase, and negatively charged membranes.
J Biol Chem 2009 Nov;284(47):32758-69. Epub 2009 sep 28
PMID: 19801645

Ribasés Marta, Bosch Rosa, Hervás Amaia, Ramos-Quiroga Josep Antoni, Sánchez-Mora Cristina, Bielsa Anna, Gastaminza Xavier, Guijarro-Domingo Sílvia, Nogueira Mariana, Gómez-Barros Núria, Kreiker Susanne, Gross-Lesch Silke, Jacob Christian P, Lesch Klaus-Peter, Reif Andreas, Johansson Stefan, Plessen Kerstin J, Knappskog Per M, Haavik Jan, Estivill Xavier, Casas Miguel, Bayés Mònica, Cormand Bru
Case-control study of six genes asymmetrically expressed in the two cerebral hemispheres: association of BAIAP2 with attention-deficit/hyperactivity disorder.
Biol Psychiatry 2009 Nov;66(10):926-34. Epub 2009 sep 5
PMID: 19733838

Franke Barbara, Vasquez Alejandro Arias, Johansson Stefan, Hoogman Martine, Romanos Jasmin, Boreatti-Hümmer Andrea, Heine Monika, Jacob Christian P, Lesch Klaus-Peter, Casas Miguel, Ribasés Marta, Bosch Rosa, Sánchez-Mora Cristina, Gómez-Barros Núria, Fernàndez-Castillo Noèlia, Bayés Mònica, Halmøy Anne, Halleland Helene, Landaas Elisabeth T, Fasmer Ole B, Knappskog Per M, Heister Angelien J G A M, Kiemeney Lambertus A, Kooij J J Sandra, Boonstra A Marije, Kan Cees C, Asherson Philip, Faraone Stephen V, Buitelaar Jan K, Haavik Jan, Cormand Bru, Ramos-Quiroga Josep Antoni, Reif Andreas
Multicenter Analysis of the SLC6A3/DAT1 VNTR Haplotype in Persistent ADHD Suggests Differential Involvement of the Gene in Childhood and Persistent ADHD.
Neuropsychopharmacology 2009 Nov. Epub 2009 nov 4
PMID: 19890261

Russo Sascha, Kema Ido P, Bosker Fokko, Haavik Jan, Korf Jakob
Tryptophan as an evolutionarily conserved signal to brain serotonin: molecular evidence and psychiatric implications.
World J Biol Psychiatry 2009;10(4):258-68.
PMID: 19921967

11 forskningspublikasjoner i 2009

Ribasés M
Case-control study of six genes asymmetrically expressed in the two cerebral hemispheres: association of baiap2 with ADHD.
WCPG, San Diego, USA.

Sánchez-Mora C
Meta-analysis of brain-derived neurotrophic factor p.val66met in adult adhd in four European populations
WCPG, San Diego, USA.

Johansson S
Common variants in the TPH1 and TPH2 regions are not associated with persistent ADHD in 3559 individuals from four European popu
WCPG, San Diego, USA

Johansson S and Haavik J
ADHD in adults: from functional characterization to molecular mechanisms.
2. IMpACT meeting, Nijmegen, The Netherlands.

Haavik J
ADHD: from functional characterization to molecular mechanisms
Norwegian Research Network on AD/HD Solstrand, Norway.

Halmøy A
Pre- og perinatale risikofaktorer ved persisterende ADHD
Norwegian Research Network on AD/HD Solstrand, Norway.

Halmøy A
Bipolar Disorder in Adult Patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)
2. International ADHD congress, Vienna, Austria.

Haavik J
ADHD: Fra klinisk karakterisering til molekylære mekanismer
MoodNet Annual Meeting, Bergen.

Haavik J
Functional studies on ADHD candidate genes
World Congress of Biological Psychiatry (WCBP), Paris, France

Haavik J
ADHD hos voksne : genetikk og diagnostikk
ADHD konferanse, Sykehuset Østfold, Fredrikstad.

Haavik J
From synthesis to reuptake: Serotonergic genes and ADHD
22. ECNP congress Istanbul, Turkey

Forskningsprosjekt 911356

Interstitial fibrosis-its role for organ damage

Prosjektansvarlig: **Bjarne M. Iversen** (Bjarne.Iversen@med.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Fibrosis is a common denominator in a wide variety of diseases characterized by chronic inflammation including stroma formation in renal failure, solid tumors and the heart.

The aim of the present studies has been to investigate inflammation and following production of fibrosis in different organs. This work has been collaboration between groups working in different fields of research as heart, cancer, oral tissue, subcutis and renal tissue. In the kidney, the interplay between nitric oxide and angiotensin II seems to play an important role as well as the high blood pressure per se. A major new finding is the demonstration of the huge increase in cytokine in the lymph which reflects the constitution of the intercellular content of these signalling substances. Angiotensin II seems to be the major stimulator of the cytokines from the interstitial space. These substances are of importance for fibrosis formation. Fibrosis is also a problem in chronic fluid accumulation due to missing lymphatics, a condition called lymphedema. We have used genetically engineered mice that are missing lymphatics in dermis and oral mucosa to study the pathophysiology of this condition and detected cytokines that may contribute to the fibrotic process in dermis. In the oral mucosa a significant higher tissue pressure was found in mice missing initial lymphatics, together with significant higher number of CD45 positive leukocytes. The local inflammation is probably caused by the fluid accumulation responsible for the elevated tissue pressure. The number of T-lymphocytes was unaffected in gingiva, demonstrating that T-cells are not involved in the induced local inflammation in mice lacking initial lymphatics.

17 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Berggreen Ellen, Haug Sivakami R, Mkonyi Lilian E, Bletsa Athanasia
Characterization of the dental lymphatic system and identification of cells immunopositive to specific lymphatic markers.
Eur J Oral Sci 2009 Feb;117(1):34-42.
PMID: 19196316

Berggreen Ellen, Nyløkken Krister, Delaleu Nicolas, Hajdaragic-Ibricevic Hamijeta, Jonsson Malin V
Impaired vascular responses to parasympathetic nerve stimulation and muscarinic receptor activation in the submandibular gland in nonobese diabetic mice.
Arthritis Res Ther 2009;11(1):R18. Epub 2009 feb 6
PMID: 19200376

Bletsa A, Fristad I, Berggreen E
Sensory pulpal nerve fibres and trigeminal ganglion neurons express IL-1RI: a potential mechanism for development of inflammatory hyperalgesia.
Int Endod J 2009 Nov;42(11):978-86. Epub 2009 sep 1
PMID: 19732182

Raju Bina, Hultström Michael, Haug Sivakami R, Ibrahim Salah O, Heyeraas Karin J
Sympathectomy suppresses tumor growth and alters gene-expression profiles in rat tongue cancer.
Eur J Oral Sci 2009 Aug;117(4):351-61.
PMID: 19627344

Tuseth V, Pettersen R J, Epstein A, Grong K, Husby P, Farstad M, Wentzel-Larsen T, Rotevatn S, Nordrehaug J E
Percutaneous left ventricular assist device can prevent acute cerebral ischaemia during ventricular fibrillation.
Resuscitation 2009 Oct;80(10):1197-203. Epub 2009 jul 23
PMID: 19631443

Kvalheim V L, Farstad M, Steien E, Mongstad A, Borge B A, Kvitting P M, Husby P
Infusion of hypertonic saline/starch during cardiopulmonary bypass reduces fluid overload and may impact cardiac function.
Acta Anaesthesiol Scand 2009 Oct. Epub 2009 okt 29
PMID: 19878097

Jeansson Marie, Björck Karin, Tenstad Olav, Haraldsson Börje
Adriamycin alters glomerular endothelium to induce proteinuria.
J Am Soc Nephrol 2009 Jan;20(1):114-22. Epub 2008 des 10
PMID: 19073829

Moen Ingrid, Øyan Anne Margrete, Kalland Karl-Henning, Tronstad Karl Johan, Akslen Lars Andreas, Chekenya Martha, Sakariassen Per Øystein, Reed Rolf Kåre, Stuhr Linda Elin Birkhaug
Hyperoxic treatment induces mesenchymal-to-epithelial transition in a rat adenocarcinoma model.
PLoS One 2009;4(7):e6381. Epub 2009 jul 28

PMID: 19636430

Klosowska-Wardega Agnieszka, Hasumi Yoko, Burmakin Mikhail, Ahgren Aive, Stuhr Linda, Moen Ingrid, Reed Rolf K, Rubin Kristofer, Hellberg Carina, Heldin Carl-Henrik
Combined anti-angiogenic therapy targeting PDGF and VEGF receptors lowers the interstitial fluid pressure in a murine experimental carcinoma.
PLoS One 2009;4(12):e8149. Epub 2009 des 4
PMID: 19997591

Moen Ingrid, Tronstad Karl J, Kolmannskog Odd, Salvesen Gerd S, Reed Rolf K, Stuhr Linda E B
Hyperoxia increases the uptake of 5-fluorouracil in mammary tumors independently of changes in interstitial fluid pressure and tumor stroma.
BMC Cancer 2009;9():446. Epub 2009 des 17
PMID: 20017908

Borge Bengt Age Sørby, Kalland Karl-Henning, Olsen Sue, Bletsa Athanasia, Berggreen Ellen, Wiig Helge
Cytokines are produced locally by myocytes in rat skeletal muscle during endotoxemia.
Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009 Mar;296(3):H735-44. Epub 2009 jan 16
PMID: 19151248

Rehn Tommy A, Borge Bengt A, Lunde Per K, Munkvik Morten, Sneve Marianne Lunde, Grøndahl Frøy, Aronsen Jan M, Sjaastad Ivar, Prydz Kristian, Kolset Svein O, Wiig Helge, Sejersted Ole M, Iversen Per O
Temporary fatigue and altered extracellular matrix in skeletal muscle during progression of heart failure in rats.
Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2009 Jul;297(1):R26-33. Epub 2009 apr 1
PMID: 19339678

Hofmann Matthias, McCormack Emmet, Mujic Maja, Rossberg Maila, Bernd August, Bereiter-Hahn Jürgen, Gjertsen Bjørn Tore, Wiig Helge, Kippenberger Stefan
Increased plasma colloid osmotic pressure facilitates the uptake of therapeutic macromolecules in a xenograft tumor model.
Neoplasia 2009 Aug;11(8):812-22.
PMID: 19649211

Svendsen Ø S, Barczyk M M, Popova S N, Lidén A, Gullberg D, Wiig H
The alpha11beta1 integrin has a mechanistic role in control of interstitial fluid pressure and edema formation in inflammation.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009 Nov;29(11):1864-70. Epub 2009 sep 3
PMID: 19729609

Iversen Per O, Semaeva Elvira, Sorensen Dag R, Wiig Helge, Sioud Mouldy
Dendritic Cells Loaded with Tumor Antigens and a Dual Immunostimulatory and Anti-Interleukin 10-Specific Small Interference RNA Prime T Lymphocytes against Leukemic Cells.
Transl Oncol 2009 Dec;2(4):242-6.
PMID: 19956385

Helle Frank, Hultström Michael, Skogstrand Trude, Palm Fredrik, Iversen Bjarne M
Angiotensin II-induced contraction is attenuated by nitric oxide in afferent arterioles from the nonclipped kidney in 2K1C.
Am J Physiol Renal Physiol 2009 Jan;296(1):F78-86. Epub 2008 okt 22
PMID: 18945823

Hultström Michael, Helle Frank, Iversen Bjarne M
AT(1) receptor activation regulates the mRNA expression of CAT1, CAT2, arginase-1, and DDAH2 in preglomerular vessels from angiotensin II hypertensive rats.
Am J Physiol Renal Physiol 2009 Jul;297(1):F163-8. Epub 2009 apr 22
PMID: 19386725

2 forskningspublikasjoner i 2009

Trude Skogstrand, Michael Hultström, and Bjarne Magnus Iversen
Renal damage in the non-clipped kidney in two kidney one clip rat is most pronounced in the juxtamedullary cortex.
FASEB J. 2009 23:1017.12

Michael Hultström, Frank Helle, and Bjarne M. Iversen
Renal vascular L-arginine metabolism, NO release and contraction in Angiotensin II hypertensive rats
FASEB J. 2009 23:606.6

2 doktorgrader er avlagt i 2009

Bina Raju
Effect of sympathectomy on experimental tongue tumors
Disputert: November 2009
Hovedveileder: Karin Johanne heyeraas

Elvira Semaeva
Studies on the tissue microenvironment and secretion of signalling substances with special focus on trachea and spleen
Disputert: Juni 2009
Hovedveileder: Helge Wiig

Forskningsprosjekt 911496

The role of collagen binding proteins for the development of fibrosis in hypertensive kidney damage

Prosjektansvarlig: **Bjarne M. Iversen** (Bjarne.Iversen@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Prevention of chronic renal disease should first of all focus on understanding the mechanisms of renal disease during hypertension. With time these events leads to atrophy of the renal tubuli and interstitial fibrosis and development of chronic renal failure.

Progressive interstitial fibrosis or expansion of the extracellular matrix (ECM) by enhanced deposition of collagens is a morphological hallmark of chronic renal failure. The interstitial fibrosis is characterized by an increased expression of collagen, the fibrous protein in connective tissue. This leads to expansion of the ECM which seems to destroy the tubular structures and cause functional deterioration of kidney function. The present experiments were performed in knock-out mice after angiotension II infusion and surprisingly we found that these animals developed myocardial infarction before renal fibroses developed. We changed the model to urethral obstruction and now we are able to find earlier development of collagen deposits in the kidney of C57 black alpha-11-intergrin knock-outs using serius red analysis. We have been able to detect the collagen deposition at very early stage which is a great advantage to discover the initial events going on in the kidney. Fibronectin is a glycoprotein that connects the extracellullar matrix (ECM) to the cells in the tissue. Further on, we have previously shown that the connective tissue in tumors is less dense in fibronectin and decorin knock-outs and we will pursue these finding in the kidney model that is working in our lab at the moment and we predict that renal fibrosis will be less severe in fibronectin knock-outs than in wild type mice.

We have also a model of matrix Metalloprotease-2 (MMP-2) knockout. This enzyme is involved in the breakdown of collagen as well as other proteins and it is also important for the activation of several cytokines from their pro-peptides. The loss of MMP-2 appears to be well compensated for by increased expression of other metalloproteases. We do however believe that after induction of renal fibrosis the ability to recycle pro-collagen will be impaired and that we will se increased fibrosis, or at least increased density of the collagen network by electron microscopy.

17 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Feta Almir, Do Anh-Tri, Rentzsch Fabian, Technau Ulrich, Kusche-Gullberg Marion
Molecular analysis of heparan sulfate biosynthetic enzyme machinery and characterization of heparan sulfate structure in Nematostella vectensis.
Biochem J 2009 May;419(3):585-93.
PMID: 19170656

Raju Bina, Hultström Michael, Haug Sivakami R, Ibrahim Salah O, Heyeraas Karin J
Sympathectomy suppresses tumor growth and alters gene-expression profiles in rat tongue cancer.
Eur J Oral Sci 2009 Aug;117(4):351-61.
PMID: 19627344

Berggreen Ellen, Haug Sivakami R, Mkonyi Lilian E, Bletsa Athanasia
Characterization of the dental lymphatic system and identification of cells immunopositive to specific lymphatic markers.
Eur J Oral Sci 2009 Feb;117(1):34-42.
PMID: 19196316

Berggreen Ellen, Nyløkken Krister, Delaleu Nicolas, Hajdaragic-Ibricevic Hamijeta, Jonsson Malin V
Impaired vascular responses to parasympathetic nerve stimulation and muscarinic receptor activation in the submandibular gland in nonobese diabetic mice.
Arthritis Res Ther 2009;11(1):R18. Epub 2009 feb 6
PMID: 19200376

Bletsa A, Fristad I, Berggreen E
Sensory pulpal nerve fibres and trigeminal ganglion neurons express IL-1RI: a potential mechanism for development of inflammatory hyperalgesia.
Int Endod J 2009 Nov;42(11):978-86. Epub 2009 sep 1
PMID: 19732182

Tuseth V, Pettersen R J, Epstein A, Grong K, Husby P, Farstad M, Wentzel-Larsen T, Rotevatn S, Nordrehaug J E
Percutaneous left ventricular assist device can prevent acute cerebral ischaemia during ventricular fibrillation.

Resuscitation 2009 Oct;80(10):1197-203. Epub 2009 jul 23
PMID: 19631443

Kvalheim V L, Farstad M, Steien E, Mongstad A, Borge B A, Kvitting P M, Husby P
Infusion of hypertonic saline/starch during cardiopulmonary bypass reduces fluid overload and may impact cardiac function.
Acta Anaesthesiol Scand 2009 Oct. Epub 2009 okt 29
PMID: 19878097

Borge Bengt Age Sørby, Kalland Karl-Henning, Olsen Sue, Bletsa Athanasia, Berggreen Ellen, Wiig Helge
Cytokines are produced locally by myocytes in rat skeletal muscle during endotoxemia.
Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009 Mar;296(3):H735-44. Epub 2009 jan 16
PMID: 19151248

Rehn Tommy A, Borge Bengt A, Lunde Per K, Munkvik Morten, Sneve Marianne Lunde, Grøndahl Frøy, Aronsen Jan M, Sjaastad Ivar, Prydz Kristian, Kolset Svein O, Wiig Helge, Sejersted Ole M, Iversen Per O
Temporary fatigue and altered extracellular matrix in skeletal muscle during progression of heart failure in rats.
Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2009 Jul;297(1):R26-33. Epub 2009 apr 1
PMID: 19339678

Hofmann Matthias, McCormack Emmet, Mujic Maja, Rossberg Maila, Bernd August, Bereiter-Hahn Jürgen, Gjertsen Bjørn Tore, Wiig Helge, Kippenberger Stefan
Increased plasma colloid osmotic pressure facilitates the uptake of therapeutic macromolecules in a xenograft tumor model.
Neoplasia 2009 Aug;11(8):812-22.
PMID: 19649211

Svendsen Ø S, Barczyk M M, Popova S N, Lidén A, Gullberg D, Wiig H
The alpha11beta1 integrin has a mechanistic role in control of interstitial fluid pressure and edema formation in inflammation.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009 Nov;29(11):1864-70. Epub 2009 sep 3
PMID: 19729609

Iversen Per O, Semaeva Elvira, Sorensen Dag R, Wiig Helge, Sioud Mouldy
Dendritic Cells Loaded with Tumor Antigens and a Dual Immunostimulatory and Anti-Interleukin 10-Specific Small Interference RNA Prime T Lymphocytes against Leukemic Cells.
Transl Oncol 2009 Dec;2(4):242-6.
PMID: 19956385

Osterholm Cecilia, Barczyk Malgorzata M, Busse Marta, Grønning Mona, Reed Rolf K, Kusche-Gullberg Marion
Mutation in the heparan sulfate biosynthesis enzyme EXT1 influences growth factor signaling and fibroblast interactions with the extracellular matrix.
J Biol Chem 2009 Dec;284(50):34935-43. Epub 2009 okt 22
PMID: 19850926

Klosowska-Wardega Agnieszka, Hasumi Yoko, Burmakin Mikhail, Ahgren Aive, Stuhr Linda, Moen Ingrid, Reed Rolf K, Rubin Kristofer, Hellberg Carina, Heldin Carl-Henrik
Combined anti-angiogenic therapy targeting PDGF and VEGF receptors lowers the interstitial fluid pressure in a murine experimental carcinoma.
PLoS One 2009;4(12):e8149. Epub 2009 des 4
PMID: 19997591

Moen Ingrid, Tronstad Karl J, Kolmannskog Odd, Salvesen Gerd S, Reed Rolf K, Stuhr Linda E B
Hyperoxia increases the uptake of 5-fluorouracil in mammary tumors independently of changes in interstitial fluid pressure and tumor stroma.
BMC Cancer 2009;9():446. Epub 2009 des 17
PMID: 20017908

Helle Frank, Hultström Michael, Skogstrand Trude, Palm Fredrik, Iversen Bjarne M
Angiotensin II-induced contraction is attenuated by nitric oxide in afferent arterioles from the nonclipped kidney in 2K1C.
Am J Physiol Renal Physiol 2009 Jan;296(1):F78-86. Epub 2008 okt 22
PMID: 18945823

Hultström Michael, Helle Frank, Iversen Bjarne M
AT(1) receptor activation regulates the mRNA expression of CAT1, CAT2, arginase-1, and DDAH2 in preglomerular vessels from angiotensin II hypertensive rats.
Am J Physiol Renal Physiol 2009 Jul;297(1):F163-8. Epub 2009 apr 22
PMID: 19386725

2 forskningspublikasjoner i 2009

Michael Hultström, Frank Helle, and Bjarne M. Iversen
Renal vascular L-arginine metabolism, NO release and contraction in Angiotensin II hypertensive rats
FASEB J. 2009 23:1017.12

Trude Skogstrand, Michael Hultström, and Bjarne Magnus Iversen
Renal damage in the non-clipped kidney in two kidney one clip rat is most pronounced in the juxtamedullary cortex.
FASEB J. 2009 23:1017.12

2 doktorgrader er avlagt i 2009

Elvira Semaeva
Studies on the tissue microenvironment and secretion of signalling substances with special focus on trachea and spleen
Disputert: Juni 2009
Hovedveileder: Helge Wiig

Bina Raju
Effect of sympathectomy on experimental tongue tumors
Disputert: November 2009
Hovedveileder: Karin johanne Heyeraas

Forskningsprosjekt 911357

Translational studies in chronic inflammatory disorders - progression, immunobiology and pathophysiology

Prosjektansvarlig: **Roland Jonsson** (roland.jonsson@gades.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

This project continues the aims to develop cell technology and/or target molecules to broaden diagnostic and therapeutic strategies in common chronic diseases. The activities can be summarized as: 1) autoimmunity pathway analyses; from genetics/trigger to disease phenotype; 2) resolving mechanisms of chronic inflammation (incl. tissue repair); 3) develop tools/markers for improved diagnosis, progression of disease and treatment.

The project progresses well with contributions from 6 PhD trainees (Carracedo-Huroz, Haldorsen, Nginamau, Reksten, Szyszko, Vogelsang) and 3 postdoc/researchers. With regard to obtained results the following can be reported:

- Methodology of single-nucleotide polymorphism studies in Sjögren's syndrome (SS) is established for Fc-gamma-receptors RIIA, IIIA, and IIIB and manuscript to be submitted shortly ˜600 patients from Norway and Sweden;

- A number of interesting SNPs on candidate genes have been obtained on the 600 Nordic SS cohort; the following genes have shown significance compared to a control group: LTA, BLK, CD40, CHRM3, IL-4, IL-17, CD40L, Hsp90, TRIM21(Ro52), IRF8, PTPN22, VEGF-A, BLIP, IL-10, IL15RA, BAFF, CCR7, TROVE2(Ro60) – results are analysed and manuscripts under preparation;

- The distribution of myeloid (mDC) and plasmacytoid (pDC) dendritic cells in murine SS has been sequentially analyzed and determined;

- Alterations in peripheral blood DC populations have been discovered in primary SS patients;

- Phenotypical analyses of monocyte-derived DCs have been conducted until now from 36 primary SS patients and 22 controls; functional studies are currently ongoing;

- Studies of long-lived plasmacells and their contribution to autoantibody production in SS are well underway both in experimental SS (NOD.B10.H2b) and humans (salivary glands, peripheral blood);

- Membrane-associated proteins (MAP) were shown to be targets of IgG response produced by SS patients, when tested in Western Blot; these data have been confirmed with confocal microscopy on HeLa cells and immuno-precipitation;

- Studies of generation and role of ectopic lymphoid tissues in SS continues with studies involving serological features, cytokine profiles, grading systems of lymphoid neogenesis as well as homing features of circulating cells.

We have carried out a range of experimental analysis (e.g. gene expression, serum antibodies) on our patient cohort with primary SS; analyses are underway. Overall the results have reached different levels of publicity (abstracts-manuscripts in preparation-papers in press and/or published).

10 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Gatumu Margaret K, Jonsson Malin V, Øijordsbakken Gunnvor, Skarstein Kathrine
Nuclear BCL10 in primary Sjögren's syndrome.
J Oral Pathol Med 2009 Jul;38(6):501-7. Epub 2009 mar 9
PMID: 19298243

Delaleu Nicolas, Peck Ammon B
Autoimmunity: limited progress for the patient, despite decades of research.
Scand J Immunol 2009 Nov;70(5):411-4.
PMID: 19874544

Berggreen Ellen, Nyløkken Krister, Delaleu Nicolas, Hajdaragic-Ibricevic Hamijeta, Jonsson Malin V
Impaired vascular responses to parasympathetic nerve stimulation and muscarinic receptor activation in the submandibular gland in nonobese diabetic mice.
Arthritis Res Ther 2009;11(1):R18. Epub 2009 feb 6
PMID: 19200376

Vogelsang Petra, Brun Johan G, Oijordsbakken Gunnvor, Skarstein Kathrine, Jonsson Roland, Appel Silke
Levels of plasmacytoid dendritic cells and type-2 myeloid dendritic cells are reduced in peripheral blood of patients with primary Sjogren's syndrome.
Ann Rheum Dis 2009 Nov. Epub 2009 nov 12
PMID: 19914903

Vogelsang Petra, Hovden Arnt-Ove, Jonsson Roland, Appel Silke
Levels of dendritic cell populations and regulatory T cells vary significantly between two commonly used mouse strains.
Scand J Immunol 2009 Dec;70(6):541-6.
PMID: 19906196

Capra J D, Frøland S S, Harboe M, Jonsson R, Ljunggren H-G, Wigzell H
Professor emeritus Jacob B. Natvig, one of the founders of Scandinavian journal of immunology, turns 75.
Scand J Immunol 2009 Dec;70(6):503-4.
PMID: 19906190

Reksten Tove R, Jonsson Malin V, Szyszko Ewa A, Brun Johan G, Jonsson Roland, Brokstad Karl A
Cytokine and autoantibody profiling related to histopathological features in primary Sjogren's syndrome.
Rheumatology (Oxford) 2009 Sep;48(9):1102-6. Epub 2009 jul 2
PMID: 19574472

Illes A, Varoczy L, Papp G, Wilson P C, Alex P, Jonsson R, Kovacs T, Konttinen Y T, Zeher M, Nakken B, Szodoray P
Aspects of B-cell non-Hodgkin's lymphoma development: a transition from immune-reactivity to malignancy.
Scand J Immunol 2009 May;69(5):387-400. Epub 2009 feb 6
PMID: 19508370

Hjelmervik T O R, Jonsson R, Bolstad A I
The minor salivary gland proteome in Sjögren's syndrome.
Oral Dis 2009 Jul;15(5):342-53. Epub 2009 apr 2
PMID: 19364392

Nordmark G, Kristjansdottir G, Theander E, Eriksson P, Brun J G, Wang C, Padyukov L, Truedsson L, Alm G, Eloranta M-L, Jonsson R, Rönnblom L, Syvänen A-C
Additive effects of the major risk alleles of IRF5 and STAT4 in primary Sjögren's syndrome.
Genes Immun 2009 Jan;10(1):68-76. Epub 2008 des 18
PMID: 19092842

Forskningsprosjekt 911401

Functional epigenomics in cancer and cancer therapy

Prosjektansvarlig: **Karl-Henning Kalland** (Kalland@gades.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

Epigenetisk regulering i kreftutvikling og kreftbehandling

Bruk av ein nyutvikla cellekulturmodell avslører koordinerte genprogram og overordna reguleringsmønster i kreftutvikling.

I dette prosjektet er det etablert ein ny cellekulturmodell for å studere stegvis utvikling av prostatakreft. Utgangspunktet er normale kjertelceller frå prostata, tatt frå godarta område av prostata som er operert ut av pasient med prostatakreft. Cellene er først blitt immortaliserte - dvs. kan dele seg og gro over lang tid - ved å overuttrykke rekombinant telomerase. I kultur brukte vårt laboratorium biologisk seleksjonspress over lang tid slik at cellene først gjennomgjekk epitelial til mesenchymal transisjon (EMT) og deretter utvikla seg til kreftceller. Cellemodellen består derfor no av 3 heilt ulike celletyper utvikla frå den første benigne modercella. Dei 3 celletypene har svært ulik utsjånad og funksjonelle eigenskapar, men med relativt normale kromosom, inkludert felles mindre kromosomavvik. Genom-vide genekspresjonsanalyser viser at genuttrykket varierer betydeleg mellom cellene. Spesielt viktig er ei koordinert nedregulering av genmodular, altså fleire gen og ikkje berre enkeltgen, som kodar for strukturar som bind naboceller fast til kvarandre. Dette medfører, som vi har påvist i kontrollerte forsøk, større evne til å invadere og migrere hos celler som har gjennomgått EMT i forhold til modercella. EMT spelar ei normal rolle i fosterutvikling og i utvikling av meir aggressiv kreft frå etablerte svulstar. I vår modell har vi imidlertid funne ei ny rolle for EMT i den tidlege kreftutviklinga. Ved kreft er fokus ofte på mutasjonar og genskader. Men det er ei svært viktig innsikt at i tillegg må normale genprogram fungere for å bli utnytta av kreftceller. Dette opnar opp for utvikling av terapiformer som prøver å kontrollere feilregulering av normale genprogram. Det blir yttarst viktig å finne dei overordna kontrollmekanismane. Ved bruk av avansert ChIP-chip-teknologi som kan studere enzymatiske endringar av kromatinet i genregulerande område, har dette prosjektet påvist mønster der modifikasjon av bestemte aminosyrer i kromatinet og i DNA metylering samsvarar med koordinerte endringar av funksjonelle og strukturelle genekspresjonsmodular i benigne celler, i celler som har gjennomgått EMT og i kreftceller. Preliminære resultat viser at også ei klasse av RNA som er kalla microRNA, er involvert i den overordna regulering.

Prosjektet fokuserer i det vidare på enkelte kandidatgener som kan vere sentrale i koordinering av genmodular og prøver å finne måtar til å styre genmodulane i ønskelege retningar. Utvikling av dyremodellar og tredimensjonale modellar representerer også nødvendige steg vidare fram mot klinisk utnytting, og dette pågår.

11 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Ke Xi-Song, Qu Yi, Rostad Kari, Li Wen-Cheng, Lin Biaoyang, Halvorsen Ole Johan, Haukaas Svein A, Jonassen Inge, Petersen Kjell, Goldfinger Naomi, Rotter Varda, Akslen Lars A, Oyan Anne M, Kalland Karl-Henning
Genome-wide profiling of histone h3 lysine 4 and lysine 27 trimethylation reveals an epigenetic signature in prostate carcinogenesis.
PLoS One 2009;4(3):e4687. Epub 2009 mar 5
PMID: 19262738

Salvesen H B, Carter S L, Mannelqvist M, Dutt A, Getz G, Stefansson I M, Raeder M B, Sos M L, Engelsen I B, Trovik J, Wik E, Greulich H, Bø T H, Jonassen I, Thomas R K, Zander T, Garraway L A, Oyan A M, Sellers W R, Kalland K H, Meyerson M, Akslen L A, Beroukhim R
Integrated genomic profiling of endometrial carcinoma associates aggressive tumors with indicators of PI3 kinase activation.
Proc Natl Acad Sci U S A 2009 Mar;106(12):4834-9. Epub 2009 mar 4
PMID: 19261849

Rouquette Jacques, Kalland Karl-Henning, Fakan Stanislav
Visualisation of RNA by electron microscopic in situ hybridisation.
Methods Mol Biol 2009;464():403-13.
PMID: 18951197

Rostad Kari, Hellwinkel Olaf J C, Haukaas Svein A, Halvorsen Ole J, Øyan Anne M, Haese Alexander, Budäus Lars, Albrecht Heiko, Akslen Lars A, Schlomm Thorsten, Kalland Karl-Henning
TMPRSS2:ERG fusion transcripts in urine from prostate cancer patients correlate with a less favorable prognosis.
APMIS 2009 Aug;117(8):575-82.
PMID: 19664128

Øyan Anne Margrete, Anensen Nina, Bø Trond Hellem, Stordrange Laila, Jonassen Inge, Bruserud Øystein, Kalland Karl-Henning, Gjertsen Bjørn Tore
Genes of cell-cell interactions, chemotherapy detoxification and apoptosis are induced during chemotherapy of acute myeloid leukemia.
BMC Cancer 2009;9():77. Epub 2009 mar 5
PMID: 19265549

Moen Ingrid, Øyan Anne Margrete, Kalland Karl-Henning, Tronstad Karl Johan, Akslen Lars Andreas, Chekenya Martha, Sakariassen Per Øystein, Reed Rolf Kåre, Stuhr Linda Elin Birkhaug
Hyperoxic treatment induces mesenchymal-to-epithelial transition in a rat adenocarcinoma model.
PLoS One 2009;4(7):e6381. Epub 2009 jul 28
PMID: 19636430

Kalland Karl-Henning, Ke Xi-Song, Øyan Anne Margrete
Tumour virology--history, status and future challenges.
APMIS 2009 May;117(5-6):382-99.
PMID: 19400863

Hatfield Kimberley, Øyan Anne M, Ersvaer Elisabeth, Kalland Karl-Henning, Lassalle Philippe, Gjertsen Bjørn T, Bruserud Øystein
Primary human acute myeloid leukaemia cells increase the proliferation of microvascular endothelial cells through the release of soluble mediators.
Br J Haematol 2009 Jan;144(1):53-68. Epub 2008 okt 30
PMID: 19016730

Johannessen T-C A, Wang J, Skaftnesmo K-O, Sakariassen P Ø, Enger P Ø, Petersen K, Øyan A M, Kalland K-H, Bjerkvig R, Tysnes B B
Highly infiltrative brain tumours show reduced chemosensitivity associated with a stem cell-like phenotype.
Neuropathol Appl Neurobiol 2009 Aug;35(4):380-93.
PMID: 19508445

Borge Bengt Age Sørby, Kalland Karl-Henning, Olsen Sue, Bletsa Athanasia, Berggreen Ellen, Wiig Helge
Cytokines are produced locally by myocytes in rat skeletal muscle during endotoxemia.
Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009 Mar;296(3):H735-44. Epub 2009 jan 16
PMID: 19151248

Reikvam Håkon, Hatfield Kimberley J, Oyan Anne M, Kalland Karl H, Kittang Astrid O, Bruserud Oystein
Primary human acute myelogenous leukemia cells release matrix metalloproteases and their inhibitors: release profile and pharmacological modulation.
Eur J Haematol 2009 Nov. Epub 2009 nov 17
PMID: 19922462

16 forskningspublikasjoner i 2009

Ke XS, Qu Y, Rotter V, Øyan AM, Kalland KH
Global profiling of histone and DNA methylation reveals epigenetic-based gene regulation during EMT and transformation in a pros
Abcam, Chromatin meeting, Costa Rica, November 16 – 19, 2009

Ke XS, Qu Y, Øyan AM, Kalland KH
Global profiling of histone and DNA methylation reveals epigenetic-based gene regulation during EMT and transformation in a pros
P.R. China, November 3 – 7, 2009

Trovig J, Wik E, Stefansson I, Bøe Engelsen I, Øyan AM, Kalland KH, Akslen LA, Salevesen HB
Stathmin is superior to AKT and Phospho-AKT staining to detect PI3Kinase activation and aggressive endometrial cancer
Phospho-AKT staining to detect PI3Kinase activation and aggressive endometrial cancer. 16th International Meeting of the European Society of Gynecological Oncology, Belgrade, Serbia, October 11 – 14, 2009

Ke XS, Li WC, Qu Y, Hovland R, Rotter V, Akslen LA, Øyan AM, Kalland KH
Stepwise prostate carcinogenesis in vitro culture
Frontiers in Basic Cancer Research, Boston, USA, October 8 – 12, 2009

Moen I, Øyan AM, Kalland KH, Tronstad KJ, Akslen LA, Chekenya M, Sakariassen PØ, Reed RK, Stuhr LEB
Hyperoxic Treatment induces Mesenchymal-to-Epithelial Transition in a Rat Adenocarcinoma Model
Fifth International Conference on Tumor Microenvironment: Progression, Therapy & PreventionVersailles, France. Progression, Therapy and Prevention, Versailles, France, October 20-24, 2009

Ke XS, Qu, Y, Rostad K, Li WC, Lin B, Halvorsen OJ, Haukås S, Jonassen I, Petersen K, Goldfinger N, Rotter V, Akslen LA, Øyan AM, Kalland KH
Genome-wide profiling of histone H3 lysine 4 and lysine 27 trimethylation reveals an epigenetic signature in prostate carcinogen
10th Bergen Conference on Cancer Research, Solstrand Hotel & Bad 19 - 20 May, 2009

Ke XS, Li WC, Qu Y, Hovland R, Rostad K, Thorsen F, Akslen LA, Øyan AM, Kalland KH
EMT Promotes Malignant Transformation of Prostate Epithelial Cells in Culture.

10th Bergen Conference on Cancer Research, Solstrand Hotel & Bad 19 - 20 May, 2009

Trovig J, Wik E, Stefansson I, Bøe Engelsen I, Øyan AM, Kalland KH, Akslen LA, Salevesen HB
Stathmin is superior to AKT and pAKT staining to detect PI3Kinase activation and aggressive endometrial cancer
10th Bergen Conference on Cancer Research, Solstrand Hotel & Bad 19 - 20 May, 2009

Kalland KH
A novel cell culture model and its utility in phenotypic screening of small molecular compounds
SMMU, Shanghai, April 25th 2009

Ke XS, Qu, Y, Rostad K, Li WC, Lin B, Halvorsen OJ, Haukås S, Jonassen I, Petersen K, Goldfinger N, Rotter V, Akslen LA, Øyan AM, Kalland KH
Genome-wide profiling of histone H3 lysine 4 and lysine 27 trimethylation reveals an epigenetic signature in prostate carcinogen
Proceedings AACR 100th Annual Meeting, Denver, USA, April 17 – 22, 2009

Johannessen TC, Wang J, Skaftenesmo KO, Sakariassen PØ, Enger PØ, Petersen K, Øyan AM, Kalland KH, Bjerkvig R, Tysnes BB
Highly infiltrative brain tumors show reduced chemosensitivity associated with a stem cell-like phenotype
Proceedings AACR 100th Annual Meeting, Denver, USA, April 17 – 22, 2009

Straume O, Shimamura T, Øyan AM, Lampa M, Borgman CL, Short S, Soo-Young K, Randolf W, Chen L, Collet K, Wong KK, Geoffrey I, Sharpio I, Kalland KH, Folkman J, Akslen LA, Naumov G
Suppression of heat shock Protein 27 induces long-term dormancy in human breast cancer.
Proceedings 100th Annual Meeting, Denver, USA, April 17 – 22, 2009

Ke XS, Qu Y, Goldfinger N, Rostad K, Hovland R, Akslen LA, Øyan AM, Rotter V, Kalland KH
Epithelial to mesenchymal transition of a primary prostate cell line before malignant transformation with switches of cell adhes
Proceedings 100th Annual Meeting, Denver, USA, April 17 – 22, 2009

Ke XS, Qu, Y, Rostad K, Li WC, Lin B, Halvorsen OJ, Haukås S, Jonassen I, Petersen K, Goldfinger N, Rotter V, Akslen LA, Øyan AM, Kalland KH
Genome-wide profiling of histone H3 lysine 4 and lysine 27 trimethylation reveals an epigenetic signature in prostate carcinogen
Chromatin Conference: Histones, Nucleosomes, Chromosomes and Genomes, Singapore, February 9-11, 2009.

Ke Xs, Qu Y, Goldfinger N, Rostad K, Hovland R, Akslen LA, Rotter V, Øyan AM, Kalland KH
A novel model of stepwise prostate carcinogenesis in culture.
Stem Cell Conference, Singapore, February 12-13, 2009

Kalland KH
Molecular Microbial Diagnostics
In: Molecular Biology and Biotechnology, Chapter 4. 5th Ed. Eds: J.M. Walker and Rapley R. Royal Society of Chemistry. Cambridge UK, 2009

Forskningsprosjekt 911399

Treatment resistant depression in bipolar disorder - a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy

Prosjektansvarlig: **Ute Kessler** (ute.kessler@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

ECT vs medikamenter ved terapiresistent bipolar depresjon

Bipolar lidelse er ofte forbundet med et betydelig funksjonstap og er en viktig årsak til uførhet. 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 (ECT) og farmakologisk behandling ved terapiresistent bipolar depresjon.

Hensikten med studien er å undersøke effekt og bivirkninger av behandling med ECT sammenlignet med medikamentell terapi. Depressive episoder utgjør tidsmessig den største belastningen for pasienter med en bipolar lidelse. Medikamentell behandling er vanligvis mindre effektiv i depressive enn i maniske faser. Samtidig er den depressive fasen dårligere undersøkt enn den maniske mht effekt av ulike behandlingsformer.

På bakgrunn av klinisk erfaring blir ECT ansett som 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 skal det inkluderes 132 pasienter med alvorlig terapiresistent (definert som at to medikamentelle behandlingsalternativer er prøvd) bipolar depresjon. Pasientene randomiseres til ECT eller til medikamentell behandling. Den medikamentelle behandlingen bestemmes fritt av behandlende lege innenfor rammene av en internasjonal anerkjent medikamentalgoritme.

Studien omfatter 3 delprosjekter:

1. Sammenligning av effekt på stemningsleie 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 pasienter inkluderes også i den pågående deskriptive BRAIN-studien.

Status og framdrift
Inklusjonen startet våren 2008. Fram til nå er det inkludert 47 pasienter, hvorav 33 i 2009. Dette betyr at inklusjonsaktiviteten har vært tilfredsstillende i 2009, og at utsiktene til å fullføre studien som planlagt, er gode.

Nye studiemedarbeidere har blitt trent i bruken av de ulike skåringsinstrumentene. For å opprettholde en høy inter-rater reliabilitet for de mest aktuelle skåringsintrumentene har alle raterene i år gjennomført ytterlige en heldags samskåringskurs.

Det er avholdt 2 samarbeidsmøter og 6 telefonkonferanser med alle studiesentrene for å opprettholde entusiasmen i studien og sikre at protokollen anvendes likt. Det holdes ukentlige monitorerings- og driftsmøter med sentrale deltakere.

Alle som bidrar med inklusjon av pasienter har fått tilbud om veiledning for selvstendige arbeider i ECT prosjektet og i samarbeid med det resterende del av BRAIN materialet.

To kandidater har søkt om opptak til organisert forskerutdanning (PhD) ved UiB i tilknytting til prosjektet.

Studieprotokollen er blitt utviklet til en vitenskapelig artikkel som er under innsending til BMC psychiatry.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Morken Gunnar, Vaaler Arne E, Folden Gunn E, Andreassen Ole A, Malt Ulrik F
Age at onset of first episode and time to treatment in in-patients with bipolar disorder.
Br J Psychiatry 2009 Jun;194(6):559-60.
PMID: 19478300

Oedegaard Ketil J, Syrstad Vigdis E G, Morken Gunnar, Akiskal Hagop S, Fasmer Ole B
A study of age at onset and affective temperaments in a Norwegian sample of patients with mood disorders.
J Affect Disord 2009 Nov;118(1-3):229-33. Epub 2009 feb 24
PMID: 19243836

3 forskningspublikasjoner i 2009

[Rediger] Schoeyen HK, Birkenaes AB, Vaaler AE, Auestad BH, Malt UF, Andreassen OA, Morken G
Educational level versus social and occupational function in bipolar disorder compared with the general population
Bipolar Disord, submitted

[Rediger] Schoeyen HK, Birkenaes AB, Vaaler AE, Auestad BH, Malt UF, Andreassen OA, Morken G
Socioeconomic status in bipolar patients versus the general population
Årsmøte Norsk Psykiatrisk Forening, 18.3.2009, Bergen, Norway

Kessler U, Andreassen O, Bergsholm P, Malt U, Schøyen H, Ødegaard K, Morken G
Treatment resistant depression in bipolar disorder - a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy
Norwegian Society for Bipolar Disorder, Satellite Meeting at the Annual Meeting of the Norwegian Psychiatric Association, 17.3.2009, Bergen, Norway

Forskningsprosjekt 911308

Helgenomisk SNP-analyse: Fra identifikasjon av nye sykdomsgener til funksjonell genomforskning

Prosjektansvarlig: **Per M. Knappskog** (pkna@haukeland.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Forskningsgruppen ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin har i løpet av 3 år etablert et effektivt chip-basert verktøy (SNP-Chip'er) for helgenomiske analyser som kan benyttes i jakten på nye sykdomsgener, i tillegg til diagnostikk av arvelige sykdommer. Vi har de siste årene identifisert flere nye sykdomsassosierte gener med hittil ukjent eller mangelfullt kartlagt funksjon.

Av menneskets 25000 gener er det bare ca 2000 som har en kjent assosiasjon til sykdom. Mange arvelige sykdommer kan ennå ikke knyttes til noe gen. En viktig oppgave er å finne det genetiske grunnlaget for slike ukjente arvelige sykdommer, og derigjennom stille en korrekt diagnose. Ved å identifisere nye sykdomsgener kan vi også få viktig kunnskap om genenes normalfunksjon og sykdomsmekanismer, noe som vil være essensielt for utviklingen av spesifikk behandling. En sentral metode i jakten på nye sykdomsgener er undersøkelser av hele menneskets arvestoff med genetiske markører. Slike genetiske koblings- og assosiasjonsstudier kan nå utføres mye mer effektivt enn før med opptil en million SNP-markører per prøve på en DNA-chip.

Etablering av bioinformatiske metoder for dataanalyse har vært krevende, og det er først nå vi kan begynne "å høste" i form av publikasjoner basert på forskningsinnsatsen. Så langt har vi utført helgenomisk analyse med SNP-Chip'er for 18 ulike arvelige tilstander. Vi har identifisert et helt nytt sykdomsgen for en sjelden cystenyresykdom (renal-hepatisk-pancreatisk dysplasi, artikkel sendt inn for publisering). Vi jobber fremdeles videre med finkartlegging av 5 tilstander, med tanke på å identifisere sykdomsgenet for disse, da det ikke finnes kjente sykdomsgener i de regioner vi har påvist. Vi har blant annet karakterisert en ny nevrologisk sykdom hvor vi har lokalisert sykdomslocus til en region på kromosom 20, og dette arbeidet ble publisert i Neurology nå i januar. Det ble omtalt på lederplass.

For 6 tilstander har vi ved hjelp av SNP Chip'er funnet kandidatregioner som inneholdt et kjent sykdomsgen. Vi viser med dette at teknologien effektivt kan brukes også som ledd i diagnostikk, spesielt med tanke på arvelige tilstander som har overlappende kliniske trekk og kan skyldes ett av mange sykdomsgener. Ved disse sjeldne tilstandene ser vi at både klinisk, patologisk og biokjemisk karakterisering ikke nødvendigvis fører til rett diagnose. Vi har skaffet oss et nettverk av kliniske samarbeidspartnere, og mottar nå prøver fra hele landet til Chip undersøkelse, fra familier med både ukjente eller kjente arvelige sykdommer. Vår forskning fordrer tverrfaglig samarbeid med ulike kliniske og parakliniske disipliner, og har stort potensiale til å skape nye forskningsfelt.

Å identifisere ett nytt sykdomsgen er ofte bare starten på ny interessant forskning. Vi har tidligere som første forskergruppe påvist den genetiske årsaken til en sjelden øyesykdom som rammer hornhinnen (corneadystrofi), og vi har nå ved hjelp av studier i cellekulturer påvist de molekylære mekanismene som er årsak til denne sykdommen. Etter at vi i 2003 fant den genetiske årsaken til en annen sjelden tilstand, kulde-indusert svettesyndrom, har vi i samarbeid med HiB etablert sebrafisk som modellsystem for denne sykdommen. Ved å slå av genekspresjonen for CRLF-genet har vi vist at sebrafisk får noen av de samme misdannelsene som pasienter med mutasjoner i dette genet. Effekten kan oppheves ved å tilføre genet. Selv om vi dermed kan vise at genterapi teoretisk lar seg gjennomføre, kan det gå en tid før den generelle teknologien for slik behandling er anvendelig på mennesker.

6 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Magitta N F, Bøe Wolff A S, Johansson S, Skinningsrud B, Lie B A, Myhr K-M, Undlien D E, Joner G, Njølstad P R, Kvien T K, Førre Ø, Knappskog P M, Husebye E S
A coding polymorphism in NALP1 confers risk for autoimmune Addison's disease and type 1 diabetes.
Genes Immun 2009 Mar;10(2):120-4. Epub 2008 okt 23
PMID: 18946481

Fiskerstrand T, Knappskog P, Majewski J, Wanders R J, Boman H, Bindoff L A
A novel Refsum-like disorder that maps to chromosome 20.

Neurology 2009 Jan;72(1):20-7. Epub 2008 nov 12
PMID: 19005174

McKinney Jeffrey A, Turel Banu, Winge Ingeborg, Knappskog Per M, Haavik Jan
Functional properties of missense variants of human tryptophan hydroxylase 2.
Hum Mutat 2009 May;30(5):787-94.
PMID: 19319927

Sánchez-Mora C, Ribasés M, Ramos-Quiroga J A, Casas M, Bosch R, Boreatti-Hümmer A, Heine M, Jacob C P, Lesch K-P, Fasmer O B, Knappskog P M, Kooij J J Sandra, Kan C, Buitelaar J K, Mick E, Asherson P, Faraone S V, Franke B, Johansson S, Haavik J, Reif A, Bayés M, Cormand B
Meta-analysis of brain-derived neurotrophic factor p.Val66Met in adult ADHD in four European populations.
Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2009 Jul. Epub 2009 jul 14
PMID: 19603419

Christensen Anne E, Knappskog Per M, Midtbø Marit, Gjesdal Clara G, Mengel-From Jonas, Morling Niels, Rødahl Eyvind, Boman Helge
Brittle cornea syndrome associated with a missense mutation in the zinc-finger 469 gene.
Invest Ophthalmol Vis Sci 2010 Jan;51(1):47-52. Epub 2009 aug 6
PMID: 19661234

Ribasés Marta, Bosch Rosa, Hervás Amaia, Ramos-Quiroga Josep Antoni, Sánchez-Mora Cristina, Bielsa Anna, Gastaminza Xavier, Guijarro-Domingo Sílvia, Nogueira Mariana, Gómez-Barros Núria, Kreiker Susanne, Gross-Lesch Silke, Jacob Christian P, Lesch Klaus-Peter, Reif Andreas, Johansson Stefan, Plessen Kerstin J, Knappskog Per M, Haavik Jan, Estivill Xavier, Casas Miguel, Bayés Mònica, Cormand Bru
Case-control study of six genes asymmetrically expressed in the two cerebral hemispheres: association of BAIAP2 with attention-deficit/hyperactivity disorder.
Biol Psychiatry 2009 Nov;66(10):926-34. Epub 2009 sep 5
PMID: 19733838

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 funksjon: Epikleral brachyterapi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Haukeland Universitetssykehus har en flerregional funksjon for episkleral brachyterapi av okulære svulster. Uvealt malignt melanom er den vanligste primære maligne øyetumor, og det kan være vanskelig å skille uveale melanomer fra andre typer maligne og benigne svulster. Det er derfor behov for nye metoder som kan bidra til å sikre korrekt diagnose før behandling.

Prosjektet tar sikte på å utvikle optisk spektroskopi til en non-invasiv eller minimal invasiv metode for å diagnostisere øyesvulster. Ved såkalt Vis/NIR spektroskopi sendes lys i den synlige og nærinfrarøde delen av spekteret (500-1000 nm) inn i tumor. Deretter detekteres det reflekterte lyset, og ved hjelp av et spektrometer fremstilles et absorpsjonsspekter som kan gi verdifulle opplysninger om svulstens struktur og innhold av melanin, oksygenert hemoglobin, ikke-oksygenert hemoglobin og en rekke andre kromoforer. Den nærinfrarøde 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). Vis/NIR spektroskopi vil også kunne benyttes i forbindelse med episkleral brachyterapi for å sikre en korrekt plassering av strålekilden på øyet samt for å registrere behandlingseffekten ved å måle endringer i svulstens absorpsjonsmønster etter bestråling.

I løpet av det siste året har prosjektansvarlig hatt to forskningsopphold ved Lunds Universitet i Sverige. Sammen med forskere fra Biophotonics Group, Atomic Physics Division, i Lund har vi gjennomført to ulike studier med transskleral Vis/NIR spektroskopi av eksperimentelle chorioidale svulster i enukleerte griseøyne. Forsøkene har vist at det ved hjelp av transskleral spektroskopi er mulig å prediktere, med en meget høy grad av nøyaktighet, innholdet av både melanin og hemoglobin i chorioidale svulster. Disse studiene oppfyller prosjektets målsetninger om å lage en tumormodell for utprøving og kalibrering av transsklerale spektroskopiske målinger og å utvikle transskleral Vis/NIR-spektroskopi til en metode for å diagnostisere uveale maligne melanomer og andre okulære svulster. Den første studien er nå publisert og resultatene fra den andre studien er under bearbeidelse for publisering i internasjonalt tidskrift. Prosjektet har i 2009 også blitt presentert ved International Congress of Ocular Oncology i Cambridge, Norsk Oftalmologisk Forening sitt høstmøte i Oslo og et abstrakt er innsendt til kongressen Biomedical Optics 2010 i Miami, USA. Det planlegges ytterligere presentasjoner ved ulike internasjonale konferanser også til neste år.

I løpet av høsten 2009 har vi kjøpt inn nødvendig utstyr for å bygge opp et eget spektroskopi-laboratorium ved Øyeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus. Til våren vil forskere fra Lunds Universitet komme til Bergen slik at vi sammen kan påbegynne nye eksperimenter i henhold til prosjektets milepælsplan. I samarbeid med Medisinsk-teknisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, vil vi bl.a. videreutvikle den fiberoptiske proben slik at vi på sikt kan benytte transskleral Vis/NIR spektroskopi til undersøkelse av enukleerte humane øyne og pasienter med ulike former for intraokulære svulster. 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 betydning for et stort antall pasienter med ulike former for øyesvulster både når det gjelder diagnostikk, behandling og prognose.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Krohn Jørgen, Xu Can T, Svenmarker Pontus, Khoptyar Dmitry, Andersson-Engels Stefan
Transscleral visible/near-infrared spectroscopy for quantitative assessment of melanin in a uveal melanoma phantom of ex vivo porcine eyes.
Exp Eye Res 2009 Nov. Epub 2009 nov 23
PMID: 19941854

Krohn Jørgen, Frøystein Torbjørn, Dahl Olav
Topography of solitary congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in the ocular fundus.
Acta Ophthalmol 2009 Nov;87(8):921-2.
PMID: 19604161

Krohn J, Frøystein T, Dahl O
Topographical distribution of choroidal naevi in the ocular fundus.
Eye (Lond) 2009 Aug;23(8):1685-90. Epub 2008 nov 28
PMID: 19039331

2 forskningspublikasjoner i 2009

Krohn J, Xu CT, Svenmarker P, Khoptyar D, Andersson-Engels S.
Transscleral white-light spectroscopy for assessment of melanin in experimental choroidal lesions.
International Society of Ocular Oncology, Programme and abstracts ISOO Meeting 2009, Cambridge, 8-12 September 2009.

Krohn J, Mørk SJ.
Acute glaucoma caused by massive pigment dispersion from necrotic choroidal melanoma.
Can J Ophthalmol. In Press.

Forskningsprosjekt 911354

Endocrine treatment of breast cancer – Predictors of treatment outcome and tailored therapy

Prosjektansvarlig: **Ernst Asbjørn Lien** (ernst.lien@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

Skreddersydd brystkreftbehandling.

Våre funn indikerer at en kan forbedre behandlingsresultatene ved bedre seleksjon av pasientene til de aktuelle therapiregimer og ved justering av behandlingen basert på måling av legemiddelkonsentrasjonene i blodet.

Til tross for at tamoxifen har vært på markedet i over 30 år, og er verdens mest brukte antikanserlegemiddel, er det ikke foretatt gode dose-response-studier av dette legemiddel.
Vi har utviklet en LCMSMS-metode for måling av tamoxifen og fem metabolitter som egner seg for "therapeutic drug monitoring" (TDM). Ved anvendelse av metoden har vi fått holdepunkt for at doseringen ligger på ceilingnivået av doserespons-kurven og at doseringen kan reduseres uten tap av antikanser-effekt, men med reduksjon av uønskete bivirkninger til følge. Under "steady state" tamoxifen-behandling finner vi mer enn tifold variasjon av nivået av tamoxifen og dets metabolitter. Dette indikerer at kliniske studier med tamoxifen bør suppleres med tamoxifenmålinger TDM.

De fleste brystkreftpasienter er eldre som ofte også har andre sykdommer som blir medikamentelt behandlet. Vi har funnet at en stor andel eldre som bruker tamoxifen også bruker andre legemidler som interferer med kinetikken til tamoxifen. Eldre har dessuten høyere konsentrasjoner av de høykonsentrerte tamoxifen-metabolittene, som igjen er relatert til bivirkningene.

Vi følger opp våre resultat i videre studier lokalt, nasjonalt og i samarbeid med "European Institute of Cancer" i Milano og med kreftforskere i Århus som har store biobanker med mer enn ti års oppfølging på brystkreftpasienter. Det dreier seg om kliniske studier hvorfra vi analyserer vevs- og blodprøver. Det gjøres analyser av DNA, RNA (real time), proteinuttrykk samt måling av østrogener og tamoxifen m/metabolitter i det innsamlete prøvemateriale. I noen studier er prøveinnsamling avsluttet og de nødvendige metoder etablert.

Vi arbeider ut fra den hypotese at en ved hjelp av lavere doser og dosejustering på basis av TDM kan redusere bivirkningene av tamoxifen uten at antikansereffekten reduseres.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Flågeng M Hauglid, Moi L L Haugan, Dixon J M, Geisler J, Lien E A, Miller W R, Lønning P E, Mellgren G
Nuclear receptor co-activators and HER-2/neu are upregulated in breast cancer patients during neo-adjuvant treatment with aromatase inhibitors.
Br J Cancer 2009 Oct;101(8):1253-60. Epub 2009 sep 15
PMID: 19755984

Lash Timothy L, Lien Ernst A, Sørensen Henrik Toft, Hamilton-Dutoit Stephen
Genotype-guided tamoxifen therapy: time to pause for reflection?
Lancet Oncol 2009 Aug;10(8):825-33.
PMID: 19647203

Decensi Andrea, Robertson Chris, Guerrieri-Gonzaga Aliana, Serrano Davide, Cazzaniga Massimiliano, Mora Serena, Gulisano Marcella, Johansson Harriet, Galimberti Viviana, Cassano Enrico, Moroni Simona M, Formelli Franca, Lien Ernst A, Pelosi Giuseppe, Johnson Karen A, Bonanni Bernardo
Randomized double-blind 2 x 2 trial of low-dose tamoxifen and fenretinide for breast cancer prevention in high-risk premenopausal women.
J Clin Oncol 2009 Aug;27(23):3749-56. Epub 2009 jul 13
PMID: 19597031

Bonanni Bernardo, Serrano Davide, Gandini Sara, Guerrieri-Gonzaga Aliana, Johansson Harriet, Macis Debora, Cazzaniga Massimiliano, Luini Alberto, Cassano Enrico, Oldani Sabina, Lien Ernst A, Pelosi Giuseppe, Decensi Andrea
Randomized biomarker trial of anastrozole or low-dose tamoxifen or their combination in subjects with breast intraepithelial neoplasia.
Clin Cancer Res 2009 Nov;15(22):7053-60. Epub 2009 nov 3
PMID: 19887477

1 forskningspublikasjon i 2009
Geisler J, Ree AH, Angelsen A, Lien EA
Hormoner og hormonantagonister
Cytostatikaboken

Forskningsprosjekt 911352

Multiple Roles for The Receptor Tyrosine Kinase Axl in Tumor Formation and Metastasis

Prosjektansvarlig: **James Lorens** (jim.lorens@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Metastasis accounts for the majority of cancer deaths and is a major health issue. We discovered that the receptor Axl predicts strongly reduced overall patient survival and is enhanced in metastatic lesions. Axl is required for breast cancer metastasis in experimental models. Disruption of Axl activity represents a new avenue for cancer treatment.

Metastatic cancer cells can gain malignant motility via the illicit activation of an epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), an embryonic gene program that induces cancer stem cell features, invasiveness, survival, chemotherapeutic resistance, immune modulation and metastasis. Carcinoma cells co-opt EMT transcriptional inducers, progressing to malignancy by disrupting of cell-cell adhesion junctions and increasing tumor cell invasiveness. We discovered that the receptor tyrosine kinase, Axl, is upregulated by the EMT program and essential for breast cancer metastasis, reported in The Proceedings of the National Academy of Science USA in January 2010. More than 40 % of breast cancers express Axl and are strongly correlated with poor patient survival. Importantly, Axl expression is further elevated in patient metastatic lesions. We demonstrate that Axl is strongly induced by epithelial-to-mesenchymal transition in pre-malignant mammary epithelial cells that establishes an autocrine signaling loop with its ligand, Gas6. Epi-allelic RNA interference analysis in metastatic breast cancer cells delineated a distinct threshold of Axl expression for mesenchymal-like in vitro cell invasiveness, and to form tumors in foreign and tissue engineered microenvironments in vivo. Importantly, Axl knockdown completely prevented the spread of highly metastatic breast carcinoma cells from the mammary gland to lymph nodes and several major organs, and increased overall survival, in two different optical imaging-based experimental breast cancer models. Thus, Axl represents a novel downstream effector of tumor cell EMT that is required for breast cancer metastasis. Thus, the detection and targeted disruption of Axl signaling via established therapeutic strategies represents an exciting new avenue for cancer therapeutic development.

1 forskningspublikasjon i 2009

Gjertsen, B.T., Lorens, J.B
Comprehensive Analysis of Gene Function: RNA interference and Chemical Genomics.
Chapter 16. Genome and Personalized Medicine: Principles, Methodology and Translational approaches. (2009) HF Willard, GS Ginsberg, Eds., Elsevier Inc. Academic Press.

Forskningsprosjekt 911397

Fra kognitiv adring til demens

Prosjektansvarlig: **Astri Lundervold** (astri.lundervold@psych.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

En longitudinell studie med samarbeid på tvers av fagdisipliner gir økt kunnskap om normal og patologisk kognitiv aldring.

Prosjektets mål er å bidra med kunnskap om kognitiv aldring, dets biologiske basis, hva som karakteriserer og påvirker ulike utviklingsforløp fra normal kognitiv aldring til demens og bidra med metoder for tidlig identifisering av slike utviklingsforløp ved å gjennomføre en longitudinell undersøkelse av friske eldre og pasienter med mild kognitiv svikt. Deltakerne er undersøkt nevropsykologisk, bildediagnostisk og det er samlet inn blod for genetisk analyse. Som delmål ønsker prosjektet å validere metoder for identifisering av karakteristika ved normal og patologisk kognitiv aldring, utvikle samarbeid mellom fagdisipliner og undersøke hvordan ulike undersøkelsesprosedyrer bidrar til å predikere utviklingsforløp.

To undersøkelser av friske eldre er gjennomført (n = 134), med prøver på sensorisk-motorisk funksjon, oppmerksomhetsfunksjoner, hukommelsesfunksjoner, språk, visuell kognisjon og luktminne, samt en MRI undersøkelse med 3D og DTI opptak av 120 deltakere. I andre runde ble sistnevnte utvidet til å omfatte en fMRI undersøkelse av det såkalte ”hvilenettverk”. En tredje runde er planlagt i 2011, og det biologiske materialet har i løpet av prosjektperioden blitt benyttet som del av et helgenomprosjekt.

I 2009 har to psykologer forsvart sine doktorgrader basert på data fra prosjektet. To stipendiater og en forskerlinjestudent har sitt nåværende arbeid knyttet til prosjektet, og det er søkt stipend for en tredje kandidat. Samarbeid med forskere med spesialkompetanse når det gjelder kognisjon, MRI, genetikk og nevrologi gir prosjektet stadig nye innfallsvinkler og ideer.

Resultater
Svekkelse av luktidentifikasjon er beskrevet som et tidlig tegn på demens. Vi fant affeksjon også hos en undergruppe friske eldre. Mange eldre var ikke klar over en slik svekkelse, noe som var assosiert med svekket hukommelses- og oppmerksomhetsfunksjon. Studier av endring over tid og sammenhengen mellom luktminne, MRI og genetiske markører er del av Eike Wehlings post-doc prosjekt.

En dikotisk lytteprøve avdekket aldersrelatert endring av oppmerksomhetsfunksjoner, endringer som korrelerte med morfometriske mål av frontale strukturer. Videre utforsking av sammenhengen mellom oppmerksomhetsmål og MRI mål er under arbeid. Gruppa har også vist at volum av venstre hippocampus predikerer resultater på en hukommelsestest, men bare hos kvinner over 70 år. Betydningen av hvilenettverk i subkortikale strukturer er vist i en artikkel som er under review, og det er utviklet metoder for multimodal analyse av MRI dataene som vil gi input til fremtidige studier.

Blant pasienter fra en hukommelsesklinikk ble det vist at en genetisk variant forbundet med økt risiko for demenssykdom (ApoE-4) var assosiert med økt risiko for svekket hukommelsesfunksjon. I gruppen friske eldre fremkom et komplekst samspill mellom denne varianten og en vanlig polymorfisme i CHRNA4 genet, der sistnevnte framkom som spesielt sentral for oppmerksomhetsfunksjoner. Betydningen av et slikt samspill for utvikling over tid ble vist i en artikkel som er under review. I en studie som inkluderer data fra prosjektet ble det vist at en genetisk variant (DCLK1) var assosiert med mål på intellektuell funksjon og verbal funksjon. Pågående arbeid med multivariate analyser av hhv. genetiske markører og MRI funn vil kunne gi ny kunnskap om risikofaktorer for demensutvikling.

6 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Klauschen Frederick, Goldman Aaron, Barra Vincent, Meyer-Lindenberg Andreas, Lundervold Arvid
Evaluation of automated brain MR image segmentation and volumetry methods.
Hum Brain Mapp 2009 Apr;30(4):1310-27.
PMID: 18537111

Reinvang Ivar, Lundervold Astri J, Rootwelt Helge, Wehling Eike, Espeseth Thomas
Individual variation in a cholinergic receptor gene modulates attention.

Neurosci Lett 2009 Apr;453(3):131-4. Epub 2009 feb 21
PMID: 19429020

Ystad Martin A, Lundervold Astri J, Wehling Eike, Espeseth Thomas, Rootwelt Helge, Westlye Lars Tjelta, Andersson Martin, Adolfsdottir Steinunn, Geitung Jonn Terje, Fjell Anders M, Reinvang Ivar, Lundervold Arvid
Hippocampal volumes are important predictors for memory function in elderly women.
BMC Med Imaging 2009;9():17. Epub 2009 aug 22
PMID: 19698138

Wehling Eike Ines, Nordin Steven, Espeseth Thomas, Reinvang Ivar, Lundervold Astri J
Familiarity, Cued and Free Odor Identification and Their Association with Cognitive Functioning in Middle Aged and Older Adults.
Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn 2009 Jul. Epub 2009 jul 24
PMID: 19634027

Andersson Martin, Ystad Martin, Lundervold Arvid, Lundervold Astri J
Correlations between measures of executive attention and cortical thickness of left posterior middle frontal gyrus - a dichotic listening study.
Behav Brain Funct 2009;5():41. Epub 2009 okt 1
PMID: 19796388

Le Hellard Stéphanie, Håvik Bjarte, Espeseth Thomas, Breilid Harald, Løvlie Roger, Luciano Michelle, Gow Alan J, Harris Sarah E, Starr John M, Wibrand Karin, Lundervold Astri J, Porteous David J, Bramham Clive R, Deary Ian J, Reinvang Ivar, Steen Vidar M
Variants in doublecortin- and calmodulin kinase like 1, a gene up-regulated by BDNF, are associated with memory and general cognitive abilities.
PLoS One 2009;4(10):e7534. Epub 2009 okt 21
PMID: 19844571

2 doktorgrader er avlagt i 2009

Martin Andersson
A study of attention control in children and elderly
Disputert: Desember 2009
Hovedveileder: Astri J. Lundervold

Eike Wehling
Cognitive and olfactory changes in aging
Disputert: April 2009
Hovedveileder: Astri J. Lundervold

Forskningsprosjekt 911487

Prospektiv langtidsoppfølging av pasienter med vestibularisschwannom

Prosjektansvarlig: **Morten Lund-Johansen** (mljo@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Behandlingsresultater, livskvalitet og symptomvariabler hos pasienter med vestibularisschwannom. Sammenligning av strålekniv, kirurgi og observasjon.

Studien har pågått siden 2001, og målet er å skaffe gode data om behandlingsresultater, symptomutvikling og livskvalitet hos pasienter med denne sjeldne svulsten.

HUS mottar de aller fleste pasienter med denne diagnosen til vurdering og behandling, og vi har en standardisert behandlingsalgoritme betinget i tumors størrelse. Små svulster observeres videre med MR, mellomstore svulster har fått velge mellom strålekniv og kirurgi, og store svulster opereres.
I den første doktorgraden fra prosjektet viser vi i en retrospektiv og en prospektiv studie at ansiktnervelammelse, livskvalitet og komplikasjonsrate er mer gunstig ved bruk av strålekniv enn ved kirurgi. Den siste studien er den andre av to i verden som dokumenterer dette. I en studie av baselinedata fra 200 pasienter viser vi at livskvalitet er spesielt nedsatt hos svimle pasienter, og at tinnitus og ensidig hørselstap spiller mindre rolle.

I en siste artikkel presenterer vi behandlingsopplegget vårt og viser at rebehandlingsrater for stråling og kirurgi er like store.

Som en følge av resultatene har vi lagt om våre terapianbefalinger, og anbefaler strålekniv som førstevalg til nye pasienter som trenger behandling for små og mellomstore svulster.
Den prospektive kohorten inneholder 430 pasienter, som ved første gangs konsultasjon mottok beskjed om konservativ behandling i rundt 200 tilfeller, og resten fordelt på kirurgi og stråling. Den videre fase av prosjektet er å kontinuere datainnsamlingen og få 5- og 10-års oppfølging av pasientene. I tillegg er vi i planleggingsfasen av en ny studie på nydiagnostiserte pasienter, som skal randomiseres til strålekniv eller konservativ behandling av små svulster.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Myrseth Erling, Møller Per, Pedersen Paal-Henning, Lund-Johansen Morten
Vestibular schwannoma: surgery or gamma knife radiosurgery? A prospective, nonrandomized study.
Neurosurgery 2009 Apr;64(4):654-61; discussion 661-3.
PMID: 19197222

1 forskningspublikasjon i 2009

Nansdal C et al
Untreated vestibular schwannoma.
Scandinavian Neurosurgical Society, Tromsø, juni 2009

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Erling Myrseth
Clinical studies of vestibular Schwannoma
Disputert: Februar 2009
Hovedveileder: Morten Lund-Johansen

Forskningsprosjekt 911394

Komparative studier av klokkegener for terapeutiske og diagnostiske formål

Prosjektansvarlig: **Ole Didrik Lærum** (ole.laerum@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Datamodellering gir nytt analyseverktøy for klokkegener i ulike species. Slike gener uttrykkes også i invasive kreftceller i blære og colon. En mindre del av svulstene overeksprimerer klokkeproteiner (Per-1). Tumor stamceller er blitt isolert for å studere på hvilket cellulært nivå avviket ligger. Videre analyser blir gjort for å relatere dette til invasiv evne og pasient-overlevelse.

1. Gruppen ved Universitetet i stavanger har utviklet en modell til å studere mammalske circadiane klokker hvor Per2/Cry mRNA-verdier studeres som en variabel og Mmal1 mRNA som en annen. På protein-nivå undersøkes PER2 og CRY som en variabel, og BMAL protein som en annen. Dette er applisert på prokaryoter og eukaryoter i kultur. En felles oversiktsartikkel om klokkegener er i trykken.

2. En studie av klokkegener i humane mesenchymale stamceller er blitt publisert (Huang et al). Her viser vi at stamcellenes circadiane svingninger kan induseres med tilsetning av høye serumdoser eller cAMP i cellekultur. Cellene viser rytmisk transkripsjon av RNA for klokkegener over flere dager.
3. Tumor stamceller har blitt isolert fra 5 primære carcinomer i colon med ultrarask multiparameter væskestrømscytometri (Tsinkalovsky et al) og vil bli undersøkt på klokkeproteiner med immunhistokjemi.

4. Eksperimentell terapi: Musefibro-blaster har blitt stimulert med serumsjokk i cellekultur og undersøkt på svingninger i klokkegenene over flere døgn. Siden blir de behandlet med lithium, og det fører til en dempning av rytmene. Dette kan ha generell terapeutisk interesse, bl.a. ved klinisk lithiumbehandling (Teresa Osland og Vidar Steen, i samarbeid med oss). En artikkel er under innsending.

5. Diagnostisk bruk: I alt 28 maligne invasive overgansepitelcancere fra urinblæren er blitt undersøkt på ekspresjon av klokkegener med immunhistokjemi (Per 1 og 2, Cry, Bmal1, Reverb-alfa). I flere av svulstene finnes opphopning av Per-1 protein i cellekjernen og tildels også i cytoplasma, mens i de fleste finnes tilsvarende mengde protein som i normale celler. De andre proteinene viste ikke noe avvik. Dette vil nå bli sammenholdt med tumor type, grad og prognose. Sannsynligvis dreier dette seg om et mindretall av svulstene, vil kunne ha en avgrenset diagnostisk betydning. To artikler er under forberedelse + en doktoravhandling (J. Litlekalsøy)

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Alpízar-Alpízar Warner, Laerum Ole Didrik, Illemann Martin, Ramírez José A, Arias Adriana, Malespín-Bendaña Wendy, Ramírez Vanessa, Lund Leif R, Borregaard Niels, Nielsen Boye Schnack
Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL/Lcn2) is upregulated in gastric mucosa infected with Helicobacter pylori.
Virchows Arch 2009 Sep;455(3):225-33.
PMID: 19727808

Illemann Martin, Bird Nigel, Majeed Ali, Laerum Ole D, Lund Leif R, Danø Keld, Nielsen Boye Schnack
Two distinct expression patterns of urokinase, urokinase receptor and plasminogen activator inhibitor-1 in colon cancer liver metastases.
Int J Cancer 2009 Apr;124(8):1860-70.
PMID: 19123477

Huang Tien-Sheng, Grodeland Gunnveig, Sleire Linda, Wang Meng Yu, Kvalheim Gunnar, Laerum Ole Didrik
Induction of circadian rhythm in cultured human mesenchymal stem cells by serum shock and cAMP analogs in vitro.
Chronobiol Int 2009 Feb;26(2):242-57.
PMID: 19212839

1 forskningspublikasjon i 2009

Ruoff, P
A reaction kinetic model of the mammalian circadian clock
http://pruis.ux.uis.no/mamclock

Forskningsprosjekt 911007

Molekylærbiologiske undersøkelser av brystkreftsvulster og maligne melanomer for identifikasjon av genforandringer som gir behandlingsresistens samt utvikling av metastaser

Prosjektansvarlig: **Per Eystein Lønning** (per.lonning@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er tilknyttet Senter for genterapi.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Årsaker til behandlingssvikt ved brystkreft

Gruppen arbeider med å identifisere ulike biologiske faktorer som kan gi resistens mot hormonbehandling, samt cellegift ved brystkreft.

Gruppen har gjennom 2009 arbeidet videre med å identifisere mulige resistensfaktorer mot hormonbehandling samt cellegift ved brystkreft. Flere viktige arbeider er inne til vurdering i vitenskapelige journaler. Hormonbehandling spiller en nøkkelrolle ved brystkreft, og man har i senere år vært spesielt opptatt av betydningen av lokal østrogenproduksjon i kreftsvulstene hos kvinner etter overgangsalderen. Vi har i 2009 kunnet vise at denne produksjonen foregår på en helt annen måte enn hva man tidligere har antatt. Mens man før antok at østradiol ble produsert direkte i svulstvevet hos kvinner etter overgangsalder, viser våre funn nå at østrogener tas opp fra sirkulasjonen og man får en økt konvertering av det inaktive østrogenet østron til aktivt østradiol i svulstvevet. Dette funn kan få stor betydning for utvikling av nye behandlingsformer. Vi har og i samarbeide med andre vist en ny sammenheng mellom endringer i hormonnivå under behandling og oppregulering av vekstfaktorer som kan stimulere kreftcellenes vekst, et funn som og kan få stor betydning for utvikling av nye metoder til å hindre resistens.

Vi har arbeidet videre med "vaktmester-genet" p53 i relasjon til resistens mot cellegift. P53 virker ikke alene, men i samspill med flere andre gener, som MDM2 samt Chk2. For Chk2 har vi tidligere vist at det finnes en rekke "varianter" i brystkreft. Vi har nå kunnet vise at mange av disse variantene hemmer effekten av hovedgenet; dermed kan de nedsette funksjonen og muligens framkalle behandlingssvikt. For MDM2 har vi kunnet påvise en ny variasjon, en såkalt polymorfisme. Vi har vist at personer som har denne polymorfismen løper en redusert risk for såvel eggstokk- som brystkreft, og studerer nå effekten av den på andre kreftformer i tillegg. Betydningen av denne varianten med tanke på behandlingseffekt studeres nå nærmere. Sist, men ikke minst, arbeider vi nå med å analysere genuttrykk samt genvariasjoner i det såkalte ATM-genet. Dette genet fungerer som en "sensor" for gen-skader (som vi blant annet framkaller ved bruk av cellegift), og er "startknappen" som aktiverer p53-kaskaden i respons på cellegiftbehandling. I tillegg til disse genene har vi og sett på endringer i det såkalte "retinoblastom-genet". Mutasjoner i dette genet er kjent å gi opphav til kreft i øyet (retinoblastomer) hos små barn. Samtidig er det vist at mutasjoner i genet kan opptre i ulike kreftformer. Genet har stor biologisk betydning i det det stanser vekst av så vel normale celler som kreftceller, og det er grunnen til at mutasjoner / defekter i dette genet er farlig med tanke på kreftutvikling. Vi har som hypotese at mutasjoner i retinoblastomgenet og kan gi behandlingsresistens. Vi har nå påvist en ny type mutasjoner i dette genet i enkelte brystkreftsvulster, og arbeider nå med å sette disse i sammenheng med andre genforandringer for å forklare behandlingsresistens.

7 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Lønning P E
Lack of complete cross-resistance between different aromatase inhibitors; a real finding in search for an explanation?
Eur J Cancer 2009 Mar;45(4):527-35. Epub 2008 des 4
PMID: 19062270

Glynn Sharon A, Boersma Brenda J, Howe Tiffany M, Edvardsen Hege, Geisler Stephanie B, Goodman Julie E, Ridnour Lisa A, Lønning Per E, Børresen-Dale Anne-Lise, Naume Bjorn, Kristensen Vessela N, Chanock Stephen J, Wink David A, Ambs Stefan
A mitochondrial target sequence polymorphism in manganese superoxide dismutase predicts inferior survival in breast cancer patients treated with cyclophosphamide.
Clin Cancer Res 2009 Jun;15(12):4165-73. Epub 2009 jun 9
PMID: 19509150

Røsland Gro Vatne, Svendsen Agnete, Torsvik Anja, Sobala Ewa, McCormack Emmet, Immervoll Heike, Mysliwietz Josef, Tonn Joerg-Christian, Goldbrunner Roland, Lønning Per Eystein, Bjerkvig Rolf, Schichor Christian
Long-term cultures of bone marrow-derived human mesenchymal stem cells frequently undergo spontaneous malignant transformation.
Cancer Res 2009 Jul;69(13):5331-9. Epub 2009 jun 9
PMID: 19509230

Lønning P E, Helle H, Duong N K, Ekse D, Aas T, Geisler J
Tissue estradiol is selectively elevated in receptor positive breast cancers while tumour estrone is reduced independent of receptor status.
J Steroid Biochem Mol Biol 2009 Oct;117(1-3):31-41. Epub 2009 jul 8
PMID: 19591931

Flågeng M Hauglid, Moi L L Haugan, Dixon J M, Geisler J, Lien E A, Miller W R, Lønning P E, Mellgren G
Nuclear receptor co-activators and HER-2/neu are upregulated in breast cancer patients during neo-adjuvant treatment with aromatase inhibitors.
Br J Cancer 2009 Oct;101(8):1253-60. Epub 2009 sep 15
PMID: 19755984

Christoffersen Thoralf, Guren Tormod K, Spindler Karen-Lise Garm, Dahl Olav, Lønning Per Eystein, Gjertsen Bjørn Tore
Cancer therapy targeted at cellular signal transduction mechanisms: strategies, clinical results, and unresolved issues.
Eur J Pharmacol 2009 Dec;625(1-3):6-22. Epub 2009 okt 18
PMID: 19836383

Lønning Per Eystein
Additive endocrine therapy for advanced breast cancer - back to the future.
Acta Oncol 2009;48(8):1092-101.
PMID: 19863216

2 forskningspublikasjoner i 2009

Lønning, P.E.
Tailored targeted therapy for all; a realistic and worthwhile objective? Breast Cancer res 11(Suppl 23); S7: 1-5, 2009
Breast Cancer Res 11(Suppl 3); S7:1-5, 2009 (skal inn i PubMed)

Lønning, P.E.
Molecular classes of breast cancer and its clinical relevance.
Curr Breast Cancer Rep 1: 183-189, 2009

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Ranjan Chrisanthar
PhD
Disputert: Mars 2009
Hovedveileder: Per Eystein Lønning

Forskningsprosjekt 911388

In vivo optical imaging of cancer

Prosjektansvarlig: **Emmet McCormack** (emmet.mc.cormack@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Advances in geno- and proteomic methods have identified differentially expressed proteins and genes unearthing many new targets in a wide variety of cancers. However, the methods employed to authenticate these targets in vivo tend to be protracted with validation and preclinical testing remaining the rate-limiting step in clinical translation.

There is a essential need for integrated approaches combining state-of-the-art methodologies in proteomics and preclinical in vivo imaging to accelerate validation of nanomedicines, drugs, imaging agents and gene vectors. Employing of time-domain optical imaging and quantification of fluorescently labelled dextrans and targeted monoclonal antibodies, McCormack/Hoffmann et al. demonstrated a novel concept of increased therapeutic delivery of macromolecules to preclinical models of cancer exhibiting high tumour interstitial fluid pressure. Demonstration and qualification of the in vivo results through optical imaging was a key asset of this paper and methodology. Optical imaging of GFP expressing transformed mesenchymal cells (TMC) and time-domain gating of this fluorescence from endogeneous autofluorescence was critical to demonstrating that these cells can engraft and develop xenografted tumours in this important Cancer Research article (see Røsland et al). Furthermore, the importance of Axl in the development of metastatic breast cancer was firmly established through innovative optical imaging of Axl knockdown in preclinical models of metastatic disease, the results of which have been accepted for publication in PNAS (see Gjerdrum C et al). Use of imaging technology and development of relevant animal models of cancer were used to illustrate the synergy of PKA activators and TTA in vivo (Eriskstein et al) and the safety of the immunomodulating agent lentinan in an aggressive model of AML (McCormack et al). Further work continues on the development of novel imaging strategies and reporters, particularly in the development of a novel NIR reporter system and in p53 targeted drug therapy.

Through force majeure, the remaining 1-year of guaranteed funding for this project was not applied for in 2009 for 2010. Instead the remaining 1-years granted funding will be applied for in 2010 for 2011.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Røsland Gro Vatne, Svendsen Agnete, Torsvik Anja, Sobala Ewa, McCormack Emmet, Immervoll Heike, Mysliwietz Josef, Tonn Joerg-Christian, Goldbrunner Roland, Lønning Per Eystein, Bjerkvig Rolf, Schichor Christian
Long-term cultures of bone marrow-derived human mesenchymal stem cells frequently undergo spontaneous malignant transformation.
Cancer Res 2009 Jul;69(13):5331-9. Epub 2009 jun 9
PMID: 19509230

Hofmann Matthias, McCormack Emmet, Mujic Maja, Rossberg Maila, Bernd August, Bereiter-Hahn Jürgen, Gjertsen Bjørn Tore, Wiig Helge, Kippenberger Stefan
Increased plasma colloid osmotic pressure facilitates the uptake of therapeutic macromolecules in a xenograft tumor model.
Neoplasia 2009 Aug;11(8):812-22.
PMID: 19649211

Erikstein Bjarte Skoe, McCormack Emmet, Tronstad Karl Johan, Schwede Frank, Berge Rolf, Gjertsen Bjørn Tore
Protein kinase A activators and the pan-PPAR agonist tetradecylthioacetic acid elicit synergistic anti-leukaemic effects in AML through CREB.
Leuk Res 2009 Sep. Epub 2009 sep 26
PMID: 19786302

6 forskningspublikasjoner i 2009

McCormack E
Seeing the wood through the trees: In vivo imaging of Cancer
The Norwegian Biochemical Society 46th Contact Meeting, Storefjell, Norway. Jan 14-17 2010, I5;29

Gjerdrum C, Tiron C, Høiby T, Stefansson I, Haugen H, Sandal T, Collett K, Lid S, McCormack E, Gjertsen BT, Micklem DR, Akslen LA, Glackin C and Lorens JB
Axl is an essential epithelial-to-mesenchymal transition-induced regulator of breast cancer metastasis and patient survival
PNAS [Accepted for publication 2009]

McCormack E, Skavland J, Mujic M, Bruserud Ø, Gjertsen BT

Lentinan: Haematopoietic, immunological and efficacy studies in a syngeneic model of acute myeloid leukaemia.
Nutr Cancer [Accepted for publication 2009]

Brendsdal Forthun R, McCormack E, Sengupta T, Bedringaas SL, Bruserud Ø, Sjøholt G, Nilsen H and Gjertsen BT
Identification of Molecular Targets of AML by Phosphoproteomic Screening of Valproic Acid Treated BNML and C. Elegans RNAi Val
Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009 114: 4151

Mujic M
GFP celler og konjugering av antistoff brukt i in vivo studier med imaging og flowcytometri
Norsk Flowcytometri Forening Møte, Bergen, Norway. 2-3 Jun 2009

Silden E*, McCormack E*, Micklem D, Lorens J, Gjertsen BT
Development of a novel near-infrared reporter system for in vitro and in vivo imaging of cancer
Focus on Microscopy 2009, Krakow, Poland. Apr 5-9, 2009

Forskningsprosjekt 911406

Metabolic homeostasis and obesity - The role of cyclic AMP-dependent signaling

Prosjektansvarlig: **Gunnar Mellgren** (gunnar.mellgren@med.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Fedme og kartlegging av gener og signalsubstanser

Fedme og metabolsk syndrom er et stadig større problem. Kunnskap om fedme og ernæring er viktig for å kunne gi denne pasientgruppen optimal behandling. Prosjektet fokuserer på fettcellefunksjon og er basert på studier av cellelinjer, transgene dyremodeller og humane biobanker fra pasienter med fedme og fra personer med normal vekt.

Delprosjekt 1: Regulering av fettcellefunksjon og -differensiering. Flere cellebaserte og biokjemiske studier er fullført. En har fokusert på signalmolekyler (cAMP/PKA/Epac) som finnes intracellulært og som er viktige for energimetabolismen og potensielle mål for behandling. Studier av kjerneproteiner av betydning for omsetning av energi er dels fullført og vil bli publisert.

Delprosjekt 2: Transgene dyremodeller er etablert i løpet av det siste året. Siktemålet er å bruke dyremodeller til å forstå hva som skjer ved uvikling av fedme hos mennesket. Epac-proteinene representerer en hittil lite kartlagt intracellulær signalvei for cAMP som er et viktig metabolsk signalmolekyl. En har etablert Epac1 -/- mus (hvor den cAMP-responsive delen av Epac-genet er deletert), og observert en tendens til økt fedmeutvikling både med og uten fettrik diet. Også en dyremodell av Epac2 -/- mus er etablert og en planlegger å lage en såkalt dobbel ”knock-out” hvor begge signalproteinene er slått ut. Foringsforsøk med ulik type diett er pågående, og celler fra dyremodellene blir isolert og studert. MRI for å studere fett i intakte mus er allerede etablert og fungerer for dypt abdominalt fett som ellers er vanskelig å evaluere.

Delprosjekt 3: Biobanker basert på fettvev fra pasienter som er operert for sykelig fedme ved sykehus i Helse Vest er etablert og vil bli utvidet. Det er også etablert biobank av fettvev fra normalvektige pasienter. Studier av genekspresjon er pågående og en rekke funn er gjort mht inflammasjonsprosesser, transkripsjon og differensiering. Ulike funksjonelle studier av enkeltgener/-proteiner som hittil har vært ukjente i relasjon til fedme er startet. Flere nye studier er påbegynt for karakterisering av cellespesifikk genekspresjon i fettvev, bruk av nye dyremodeller med tanke på intervensjonsforsøk og massespektrometribaserte analyser av metabolitter som kan ha betydning ved fedme.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Arntzen Magnus Ø, Osland Christoffer Leif, Raa Christopher Rasch-Olsen, Kopperud Reidun, Døskeland Stein-Ove, Lewis Aurélia E, D'Santos Clive S
POSTMan (POST-translational modification analysis), a software application for PTM discovery.
Proteomics 2009 Mar;9(5):1400-6.
PMID: 19253288

Liaset Bjørn, Madsen Lise, Hao Qin, Criales Gabriel, Mellgren Gunnar, Marschall Hanns-Ulrich, Hallenborg Philip, Espe Marit, Frøyland Livar, Kristiansen Karsten
Fish protein hydrolysate elevates plasma bile acids and reduces visceral adipose tissue mass in rats.
Biochim Biophys Acta 2009 Apr;1791(4):254-62. Epub 2009 jan 31
PMID: 19416649

Røst Therese H, Haugan Moi Line L, Berge Kjetil, Staels Bart, Mellgren Gunnar, Berge Rolf K
A pan-PPAR ligand induces hepatic fatty acid oxidation in PPARalpha-/- mice possibly through PGC-1 mediated PPARdelta coactivation.
Biochim Biophys Acta 2009 Nov;1791(11):1076-83. Epub 2009 jul 3
PMID: 19577662

3 forskningspublikasjoner i 2009

Birkeland E, Nygaard G, Oveland E, Mjaavatten O, Ljones M, Døskeland, SO, and Selheim, F.
Epac-induced Alterations in the Proteome of Human SH-SY5Y Neuroblastoma Cells.
J Proteomics Bioinform 2, 244-254

Hoang, T, Fenne, IS, Bergsvåg, M, Johannessen, M, Lien EA, Moens U, Mellgren, G

The role of PKA and CREB in regulation of the steroid receptor coactivator GRIP1/SRC-2
EMBO Conference on nuclear receptors; 2009

Dankel, SN, Fadnes, DJ, Stavrum, AK, Stansberg, AK, Holdhus, R, Hoang, T, Veum VL, Christensen B, Vaage, V, Sagen, JV, Steen, VM, Mellgren, G
Bariatric surgery dramatically alters global gene expression in adipose tissue
Norsk Selskap for endokrinologi, Årsmøte, 2009

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Endre Kjærland
Cotranslational Phosphorylation - Mechansism and Role in cAMP signaling
Disputert: April 2009
Hovedveileder: Stein Ove Døskeland

Forskningsprosjekt 911296

Funksjonelle aspekter og molekylære endringer ved arvelige øyesykdommer

Prosjektansvarlig: **Anne Elisabeth Christensen Mellgren** (anne.christensen@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

Prosjektet har 3 deler. I det første delprosjektet etableres en musemodell for en human øyesykdom (medfødt hornhinnedystrofi) som skyldes en mutasjon i decorin genet. I det andre studerer vi en tilstand i øyet med avleiring av materiale bl.a. på linseforflaten. Her ønsker vi å finne ut hva dette består av. I det tredje utreder vi familier med arvelig øyesykdom for å finne genfeilen ved sykdommen.

Arbeidet med de transgene musene er vel i gang. Vi har nå mus både med den humane mutasjonen i decorin (knock-in mus) og mus som sannsynligvis mangler decorinet (knock-out mus). Vi har startet tilbakekryssing av musene, og også etablert en genetisk screening metode av musene. Vi har isolert vev fra musene og er i gang med å undersøke vevet elektronmikroskopisk for å se om den humane sykdommen er reprodusert hos musene, og hvilke effekter mutasjonen eventuelt har på andre organsystem. Vi bruker også antistoffer mot decorin for å se om decorinet er uttrykt i mutert form i lysat av hornhinnevev hos de forskjellige musestammene. Dersom musene har forandringer i hornhinnen tilsvarende det vi ser hos mennesker vil vi gjøre studier for å se om en kan interferere med utviklingen av sykdommen.

Vi har i flere omganger isolert avleiringsmateriale og analysert det ved hjelp av LC-MS. Utfordringen er at det er svært lite materiale på hvert preparat. Vi arbeider med å forbedre prepareringen av prøvene for å redusere forurensing, og å skaffe nok materiale av god kvalitet for å minske feilkilder. Vi vil bruke en mer sensitiv LC-MS analyse kalt Orbitrap for å finne kandidatproteiner.

Vi har beskrevet en ny mutasjon og gjort nye kliniske observasjoner hos pasienter med Brittle Cornea Syndrome: (Christensen et al: Invest Ophthalmol Vis Sci, Jan;51(1):47-52, 2010. Epub ahead of print Aug 6, 2009). Mutasjonen er lokalisert i genet ZNF469. Dette genet har 5 predikerte zink finger strukturer, og vår mutasjon er lokalisert i en av de konserverte cysteinene i den fjerde zinkfingeren. Vi tror denne posisjonen er kritisk for de effektene mutasjoner i dette genet fører til. Genet er svært lite studert og har ukjent funksjon. Vi har satt i gang en yeast-two-hybrid analyse for å finne protein interaksjonspartnere til ZNF469, og fått laget pepidantistoffer som er under uttesting. Vi arbeider nå med å få klonet dette genet for å studere lokalisasjon og effekt i celler. Vi har også innledet et samarbeid med en proteomikk gruppe i Belgia som arbeider med tilsvarende problemstilling.
Vi har dessuten utredet 5 familier med linseluksasjon og ektopiske pupiller. Her har vi i samarbeid med Senter for Medisinsk Genetikk og Molekylærmedisin karakterisert sykdomsmutasjonen og arbeider nå med å få publisert dette funnet.

2 forskningspublikasjoner i 2009

Christensen A,
Brittle Cornea Syndrome
Nordic Pediatric Ophthalmology Group (Nordisk barneoftalmologisk konferanse, Solstrand 2009)

Christensen A, Viste K, Døskeland SO
Cyclic nucleotide analogs
Handbook of cell signaling, Academic Press/Elsevier Science

Forskningsprosjekt 911404

Targeting developmental signalling pathways for the treatment of malignant glioma

Prosjektansvarlig: **Hrvoje Miletic** (hrvoje.miletic@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Role of NUMB in glioma development

We have studied the function of NUMB in glioma development by transducing glioma cell lines with different NUMB isoforms. Despite its previously described central role in several glioma-related signalling pathways, NUMB overexpression could not change the phenotype of experimental glioma in a therapeutically relevant manner.

Introduction: Glioblastoma multiforme is a highly aggressive CNS tumor with dismal prognosis. The cancer stem cell hypothesis claims that there exists a subpopulation of tumor cells with stem-cell properties, possibly undergoing asymmetric cell division for self-renewal. Developmental signalling pathways (Notch, Hedgehog) regulate stem-cell maintenance physiologically and are reportedly active in gliomas.

Aims: Our aim was to investigate the effects of overexpressing the cell fate determinant NUMB which regulates asymmetric cell division and is known to interact with Notch and Hedgehog signalling.

Methods: Adherent glioma cells were lentivirally transduced with NUMB. Intracranial xenografts were analyzed with respect to animal survival, histology and MRI morphology. gliomaspheres Proliferation was quantified in vitro by generation of growth curves. Differentiation characteristics were determined by morphology, realtime PCR and immunocytochemistry.

Results: NUMB isoforms are expressed in patient material, glioma cell lines and CSC enriched gliomaspheres.NUMB2/4 isoforms were predominant in all samples. When overexpressed in U87, no signi cant alteration of proliferation was observed. Growth rates remained constant and no signs of cell cycle arrest could be observed in transduced cells. However, numb4 enhanced growth of U87 cells cultured as spheroids compared to controls. Neither NUMB2 nor NUMB4 could induce expression of glial or neuronal markers, and tumorigenicity in vivo was not significantly impaired, although NUMB4 seemed to even enhance tumor growth. This has to be verified in a larger set of experiments. Histomorphology of NUMB4 xenografts also appeared to be different. Based on analysis of microarray data from studies comparing adherent and neurosphere cell lines, expression of NUMB was expected to be lower in gliomaspheres. Experimentally determined protein levels, however, were only slightly lower than those in U87. By overexpression, none of the human NUMB isoforms could induce changes in morphology that could be interpretated as loss of stem-like phenotype either.Functional analysis of relevant signalling pathways revealed reduction of Notch related transcription factor HES1 by NUMB in adherent glioma cell lines, while inhibition of Hedgehog signalling and stabilization of p53 could not be recapitulated in U87.

Forskningsprosjekt 911503

DIAHEALTH: Effect of diabetes risk genes on health, growth and development

Prosjektansvarlig: **Pål Rasmus Njølstad** (pal.njolstad@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Effekt av diabetes-risikogener for helse, vekst og utvikling

Mål for prosjektet er å studere betydningen av vanlig forekommende genvarianter for utvikling av diabetes i norske populasjoner, og å undersøke effekter av diabetesrisikogener for andre tilstander som hjerte-karsykdom, fedme og kreft.

Siste år er det funnet en rekke genvarianter som gir økt risiko for type 2 diabetes og fedme. - Vi har brukt materialer fra Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag, eller HUNT, til å verifisere at variantene også gir en økt risiko for diabetes i norske pasienter, og at den norske HUNT-studien kan benyttes til slike analyser, sier Pål Rasmus Njølstad, professor og overlege ved Barneklinikken, Haukeland Universitetssjukehus,, som leder studien . Ved å benytte HUNT2, har de funnet at varianter i genet FTO øker risikoen for å utvikle fedme og at denne er tilstede i alle fall fra 20-års alder. - Våre data indikerer at effekten er konstant gjennom livet, det vil si at en typisk legger på seg ca. tre kg dersom en har risikovarianten, men at de med risikovarianten ikke legger mer på seg enn disse tre kiloene i forhold til andre. Disse data synes vi er så interessante at vi tok kontakt med forskningsmiljøer ved Universitetet i Lund, sier Njølstad. En samarbeidsstudie er nå initiert der Haukelandforskerne skal gjøre en såkalt metaanalyse av vel 45 000 pasienter. Forskningsgruppen deltar også inkludert i en annen multisenterstudie med til sammen 130,000 pasienter, der målet for studien er å undersøke om varianter i FTO-genet er assosiert med grad av fysisk aktivitet hos individene. I tillegg har forskningsgruppen arbeidet sammen med Boris Lenhardt og Thomas Beckers forskningsgrupper ved Sars-senteret vedrørende strukturelle analyser av bla. FTO-genet.

Årets store løft for diabetesforskningsgruppen var organiseringen av to overlappende, internasjonale forskningskonferanser, “2nd Meeting of EASD Study Group on Genetics of Diabetes” og “44th Annual Meeting of the Scandinavian Society for the Study of Diabetes” på Solstrand Hotel og Bad 22.-26. april under fellestittelen ”The Genotypes and Phenotypes of Diabetes” (se www.uib.no/diabetes for program og sammendrag). - Bakgrunnen for at vi ble tildelt konferansene, var at vi i 2003 arrangerte et vellykket internasjonalt møte med tittel “Disorders of signalling mechanisms in the pancreatic beta-cell - From rare disorders to general principles”, sier Njølstad. Seinere er det dannet en studiegruppe, EASD Study Group for Genetics of Diabetes. Njølstad er styremedlem i denne studiegruppen. Neste møte ble besluttet lagt til Bergen i 2009. Njølstad er også styremedlem i Scandinavian Society for the Study of Diabetes. Dette selskapet organiserer årlige møter som roterer mellom de fem nordiske landene. Årets møte ble lagt til Bergen og organisert delvis overlappende med møtet nevnt ovenfor. Programmet inkluderte vel 35 ledende, internasjonale forskere og det var 151 påmeldte. Medansvarlig for møtet, professor Anders Molven fra Gades institutt oppgir at finansieringen ble tilfredsstillende med støtte fra Novo Nordisk Fonden, Novo Nordisk, Det medisinsk-odontologiske fakultet og legemiddelindustrien forøvrig. En rapport fra møtet er nettopp trykket i Journal of Pancreas.

12 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Molven Anders, Søvik Oddmund, von der Lippe Charlotte, Steine Solrun J, Njølstad Pål R, Houge Gunnar, Prescott Trine E
[Molecular genetic diagnostics in syndromes associated with the RAS/MAPK signalling pathway]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Nov;129(22):2358-61.
PMID: 19935936

Magitta N F, Bøe Wolff A S, Johansson S, Skinningsrud B, Lie B A, Myhr K-M, Undlien D E, Joner G, Njølstad P R, Kvien T K, Førre Ø, Knappskog P M, Husebye E S
A coding polymorphism in NALP1 confers risk for autoimmune Addison's disease and type 1 diabetes.
Genes Immun 2009 Mar;10(2):120-4. Epub 2008 okt 23
PMID: 18946481

Aman J, Skinner T C, de Beaufort C E, Swift P G F, Aanstoot H-J, Cameron F, Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes
Associations between physical activity, sedentary behavior, and glycemic control in a large cohort of adolescents with type 1 diabetes: the Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes.
Pediatr Diabetes 2009 Jun;10(4):234-9. Epub 2009 jan 7
PMID: 19140898

Bjørnvold M, Munthe-Kaas M C, Egeland T, Joner G, Dahl-Jørgensen K, Njølstad P R, Akselsen H E, Gervin K, Carlsen K C L, Carlsen K H, Undlien D E
A TLR2 polymorphism is associated with type 1 diabetes and allergic asthma.
Genes Immun 2009 Mar;10(2):181-7. Epub 2009 jan 15
PMID: 19148143

Lacbawan F, Solomon B D, Roessler E, El-Jaick K, Domené S, Vélez J I, Zhou N, Hadley D, Balog J Z, Long R, Fryer A, Smith W, Omar S, McLean S D, Clarkson K, Lichty A, Clegg N J, Delgado M R, Levey E, Stashinko E, Potocki L, Vanallen M I, Clayton-Smith J, Donnai D, Bianchi D W, Juliusson P B, Njølstad P R, Brunner H G, Carey J C, Hehr U, Müsebeck J, Wieacker P F, Postra A, Hennekam R C M, van den Boogaard M-J H, van Haeringen A, Paulussen A, Herbergs J, Schrander-Stumpel C T R M, Janecke A R, Chitayat D, Hahn J, McDonald-McGinn D M, Zackai E H, Dobyns W B, Muenke M
Clinical spectrum of SIX3-associated mutations in holoprosencephaly: correlation between genotype, phenotype and function.
J Med Genet 2009 Jun;46(6):389-98. Epub 2009 apr 2
PMID: 19346217

Skinningsrud Beate, Lie Benedicte A, Husebye Eystein S, Kvien Tore K, Førre Oystein, Flatø Berit, Stormyr Alice, Joner Geir, Njølstad Pål R, Egeland Thore, Undlien Dag E
A CLEC16A variant confers risk for juvenile idiopathic arthritis and anti-CCP negative rheumatoid arthritis.
Ann Rheum Dis 2009 Sep. Epub 2009 sep 3
PMID: 19734133

Swift Pgf, Skinner Tc, de Beaufort CE, Cameron Fj, Aman J, Aanstoot H-J, Castaño L, Chiarelli F, Daneman D, Danne T, Dorchy H, Hoey H, Kaprio EA, Kaufman F, Kocova M, Mortensen HB, Njølstad PR, Phillip M, Robertson KJ, Schoenle EJ, Urakami T, Vanelli M, Ackermann Rw, Skovlund Se, for the Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes
Target setting in intensive insulin management is associated with metabolic control: the Hvidoere Childhood Diabetes Study Group Centre Differences Study 2005.
Pediatr Diabetes 2009 Nov. Epub 2009 nov 6
PMID: 19895567

Hoey Hilary, Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes
Psychosocial factors are associated with metabolic control in adolescents: research from the Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes.
Pediatr Diabetes 2009 Dec;10 Suppl 13():9-14.
PMID: 19930221

Sandal T, Laborie L B, Brusgaard K, Eide S A, Christesen H B T, Søvik O, Njølstad P R, Molven A
The spectrum of ABCC8 mutations in Norwegian patients with congenital hyperinsulinism of infancy.
Clin Genet 2009 May;75(5):440-8.
PMID: 19475716

Njølstad Pål Rasmus, Molven Anders, Groop Leif
Diabetes genetics. A seventh sense for the successful sequel of 'come together'. "The genotypes and phenotypes of diabetes". Bergen, Norway. April 22-26, 2009. 2nd meeting of 'EASD Study Group on Genetics of Diabetes' and 44th annual meeting of the 'Scandinavian Society for the Study of Diabetes'.
JOP 2009;10(4):466-71. Epub 2009 jul 6
PMID: 19581761

Hattersley Andrew, Bruining Jan, Shield Julian, Njolstad Pal, Donaghue Kim C
The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents.
Pediatr Diabetes 2009 Sep;10 Suppl 12():33-42.
PMID: 19754616

Torsvik Janniche, Johansson Stefan, Johansen Anders, Ek Jakob, Minton Jayne, Ræder Helge, Ellard Sian, Hattersley Andrew, Pedersen Oluf, Hansen Torben, Molven Anders, Njølstad Pål R
Mutations in the VNTR of the carboxyl-ester lipase gene (CEL) are a rare cause of monogenic diabetes.
Hum Genet 2009 Sep. Epub 2009 sep 17
PMID: 19760265

3 forskningspublikasjoner i 2009

Hagenäs L, Njølstad PR.
Neuro-cardio-facio-cutana syndrom och dysreglering av RAS-MAPK signaleringen.
Ped Endokrin. 2009;23:15-29.

Søvik O, Njølstad PR, Molven A.
To søstre med cerebrale, faciale, kutane og kardiale symptomer og mutasjoner i to forskjellige RAS-gener.
Ped Endokrin. 2009;23:30-37.

Njølstad PR, Molven A, Søvik O.
Internasjonalt forskermøte i Bergen: Genetikk er viktig for diagnose og behandling av diabetes!
Diabetesforum 2009, 4; 30-31.

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Mette Vesterhus
Monogenic diabetes and pancreatic exocrine dysfunction in mouse and man

Disputert: Desember 2009
Hovedveileder: Pål R. Njølstad

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

- Barne- og ungdomsdiabetes (Registeret er en vesentlig datakilde)

Forskningsprosjekt 911392

Løse bindevev og væskeutveksling: Normal funksjon og patofysiologi

Prosjektansvarlig: **Rolf K. Reed** (rolf.reed@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

Hovedprosjektet og de fire delprosjektene har som samlet mål studier av interstitiell væskebalanse og transkapillær transport. Vi benytter et bredt spekter av metoder, inkludert egen utvikling av MR-baserte kontratsmetoder, i studier av løse bindevev og svulster for å studere den dynamiske sammenhengen mellom bindevev og kapillær transport.

Hovedprosjektet er delt i følgende delprosjekt:

1. Celle-matrix interaksjoner.
Vi har fortsatt studiene, som har pågått gjennom flere år, av hvorledes bindevevets celler kan påvirke tensjon i bindevevets fibernettverk, kollagen- og mikrofibrillier, og på denne måten endre de fysiske egenskapene i vevet over over korte tidsrom (minutter), eller lenger tidsrom (dager) ved bruk av for eksempel vekstfaktorer. Endret tensjon fra bindevevets celler kan påvirke interstitielt hydrostatisk trykk (Pif) og på denne måten endre vevets fysiske egenskaper og transport over kapillærmembranen og dermed vevets vanninnhold. Igangværende studier har hatt fokus på de integriner som deltar i denne dynamiske balansen i vevet og med fokus på alfa1beta1- og alfaVbeta3-intergriner. Disse integrinene er sentrale komponenter i henholdsvis reaksjonene som fører til henholdsvis mindre eller større tensjon fra celler til fiber nettverkene og dermed senket Pif, eller de reaksjoner som normalisere et senket Pif.

2. Signaleringsmekanismer.
I inneværende år har studiene har fokusert på platelet-derived growth-factor (PDGF) for å se hvorledes vi kan endre matriks i eksperimentelle svulster og dermed endre Pif og bindevevets karakteristika. Videre har insulin vært benyttet i studier av sepsis (kfr. 3).

3. Eksperimentelle studier av sespis og mediatorer.
Studien har fortsatt med fokus på hvorvidt insulin kan hemme transkapillær transport av vann og protein som sees ved sepsis. Det er i 2009 publisert en studie omkring dette. I denne studien benyttet vi en genetisk modifisert stamme av mus og som et interessant bifunn kom det fram at albumin transport i hjertet var endret i fravær av alfaVbeta3-integrinet.

4. Eksperimentell cancer.
A. Optimiatilsere terapeutisk vindu ved å endre interstitiell matrix og Pif.
Vi har alene eller sammen med samarbeidspartnere publisert i alt tre artikler der vi har kunnet endre interstitiell struktur og egenskaper som dermed påvirker transport av cytostatika over kapillærmembranen, men også gjennom bindevevet. Studiene vi nå arbeider med, har fokus på strukturelle endringer som finner sted over dager og hvorledes dette endrer Pif og væskebalanse i svulstene.

En studie disse tre studiene er en fortsettelse av serien av studier av hyperbart oksygen på svulster, der kortvarig slik behandling i overraskende stor grad reduserer svulstens vekst og endrer det genetiske uttrykket i svulsten ved å indusere mesenchymal-til-epitelial transformasjon av svulsten.

B. Imaging.
Vi har lagt mye arbeide i utvikling av MR-studier med gadolinium-baserte tracer-molekyl for å kunne både kvantitere transkapillær transportparametere for disse tracerne og basert på dette også transkapillær transport i den aktuelle situasjon. Metodikken utvikles og valideres nå for studier på videre studier på genetisk modifiserte mus. Fordi vi bruker standard opptaksmetoder og kommersielt tilgjengelige tracere, bør det kunne være kort vei til klinisk anvendelse. Det er akkurat publisert en artikkel i J. Physiol der slik MR-metodikk inngår og det er ytterligere to arbeider som er under skriving. Arbeidet som akkurat er publisert, fikk Editorial Comment, men det foreligger PMID-referanse i det rapporten skrives.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Moen Ingrid, Tronstad Karl J, Kolmannskog Odd, Salvesen Gerd S, Reed Rolf K, Stuhr Linda E B
Hyperoxia increases the uptake of 5-fluorouracil in mammary tumors independently of changes in interstitial fluid pressure and tumor stroma.
BMC Cancer 2009;9():446. Epub 2009 des 17
PMID: 20017908

Moen Ingrid, Øyan Anne Margrete, Kalland Karl-Henning, Tronstad Karl Johan, Akslen Lars Andreas, Chekenya Martha, Sakariassen Per Øystein, Reed Rolf Kåre, Stuhr Linda Elin Birkhaug
Hyperoxic treatment induces mesenchymal-to-epithelial transition in a rat adenocarcinoma model.
PLoS One 2009;4(7):e6381. Epub 2009 jul 28
PMID: 19636430

Svendsen O S, Lidén A, Rubin K, Reed R K
Lowered albumin extravasation rate in heart but not in other organs in beta3-integrin-deficient mice.
Acta Physiol (Oxf) 2009 Dec;197(4):305-11. Epub 2009 jul 23
PMID: 19645751

Klosowska-Wardega Agnieszka, Hasumi Yoko, Burmakin Mikhail, Ahgren Aive, Stuhr Linda, Moen Ingrid, Reed Rolf K, Rubin Kristofer, Hellberg Carina, Heldin Carl-Henrik
Combined anti-angiogenic therapy targeting PDGF and VEGF receptors lowers the interstitial fluid pressure in a murine experimental carcinoma.
PLoS One 2009;4(12):e8149. Epub 2009 des 4
PMID: 19997591

Forskningsprosjekt 911405

Optimalisering av medikamentell behandling for kreftsmerter (Paracetamolprosjektet)

Prosjektansvarlig: **Jan Henrik Rosland** (jhro@haraldsplass.no), Haraldsplass Diakonale Sykehus
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for lindrende behandling.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Prosjektet stoppet midlertidig opp høsten 2009 pga forsinket medikamentleveranse og fordi prosjektleder trakk seg

Prosjektleder tilsatt høsten 2008 trakk seg fra prosjektet pr 1. november 2009. Dette er meddelt samarbeidsorganet. Det jobbes aktivt med å finne en ny prosjektleder. Av bevilgningene på kr 200000 for 2009, står derfor 100000 ubrukt, og det bes om at dette kan bli overført til 2010.

Det var en viss framgang i prosjektet første halvår 2009, siden stoppet det opp. Det ble inngått et samarbeid med forskningsavdelingen i GSK ved Medical Director for Medical Affairs, Panadol Future Team: Yan Yan Starkey, og GSK startet produksjon av paracetamol tabletter og matchende placebo kostnadsfritt for oss.

Protokollen ble i denne sammenheng omarbeidet til engelsk, og CRF'en komplettert med alle aktuelle dokumentasjons- og registrerings skjema. Samarbeidende avdelinger i Helse-Bergen ble våren 2009 primet på inklusjon av pasienter, men dessverre ble leveransen av medikamenter betydelig forsinket, og ble først komplettert primo november 2009. På dette tidspunkt trakk prosjektleder seg. Studiesykepleier knyttet til prosjektet er midlertidig koplet opp mot et helt parallelt prosjekt, og vil kunne gå inn igjen i prosjektet straks ny prosjektleder er på plass. Det inkluderes pasienter fra samme populasjon i dette parallelle prosjektet, noe som vil lette informasjonsarbeidet rundt oppstart betydelig.

Haukeland Sykehusapotek har påtatt seg pakking og blokkrandomisering, og alt er nå klart for pasientinklusjon og oppstart av datainnsamling. Dette vil kunne starte opp så snart prosjektleder er på plass. Det forventes at alle data er innsamlet i løpet av våren 2011.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Sand Anne Marit, Harris Janet, Rosland Jan Henrik
Living with advanced cancer and short life expectancy: patients' experiences with managing medication.
J Palliat Care 2009 Summer;25(2):85-91.
PMID: 19678459

Forskningsprosjekt 911344

Genetic variability and prolonged sciatic pain

Prosjektansvarlig: **Lars Jørgen Rygh** (larsrygh@broadpark.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Genetisk sårbarhet og utvikling av kronisk isjiassmerte

Langvarig smerte forekommer hos 20 % av befolkningen. Isjiassmerter en hyppig årsak til ulike trygdeytelser og gir mye lidelse for den enkelte pasient. Derfor er det viktig å forstå hvorfor noen får langvarige smerter etter prolaps i ryggen. Denne studien undersøker bla om det er genetiske årsaker til at noen er mer sårbare for slike smerter.

Alle mennesker bærer det samme settet av vel 20 000 ulike gener. Derimot finnes det ulike varianter av hvert enkelt gen som gjør at vi alle har forskjellig utseende, væremåte og ikke minst mulighet for utvikling av sykdom. Det er flere måter genene våre kan variere på. Den vanligste formen har vi når en enkelt byggestein (nukeleotid) i arvematerialet byttes ut med en annen. Når en slik variant forekommer med en hyppighet på mer enn 1 % i befolkningen kalles det en polymorfisme. Hittil er det gjennom ulike store internasjonale genprosjekter kartlagt mer enn 10 millioner ulike enkeltnukleotidpolymorfier i det menneskelige arvematerialet. Mange genvarianter kan affisere funksjonen av kroppens smertesystemer. Vi tror at variasjon i genene som styrer spesielt viktige smertemolekyler, kan være med å forklare hvorfor noen pasienter utvikler langvarige smerteplager etter isjias mens andre blir friske. I denne studien vil vi studere varianter av flere antatt viktige smertegener og undersøke om det er overvekt eller undervekt av noen av disse hos pasienter som utvikler langvarige isjiassmerter.
Vi ønsker å samle blodprøver fra 300 isjiaspasienter i Bergen via Haukeland universitetssykehus (Nevrologisk avd. og Nevrokirurgisk avd.), Kysthospitalet Hagavik og Bergen Spine Center og Oslo via Ullevål Universitetssykehus. Disse sammenligner vi med 600 blodprøver fra individer som har deltatt i HelseUndersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT). De genetiske analysene vil bli utført ved Statens ArbeidsMiljøInstitutt (STAMI) i Oslo.

Hovedhensikten med prosjektet er å studere sammenhengen mellom medisinsk behandling, individuell genetisk sårbarhet og utvikling av langvarig isjiassmerte. Videre har vi definert 5 spesifikke undermål for studien: 1) Beskrive graden av smerter, effekten av smertestillende og rollen av andre individuelle faktorer som kjønn, alder og arbeidsbelastning hos hver enkelt pasient. 2) Hos pasienter som opereres - undersøke effekt av operasjon relatert til tid fra symptomdebut til kirurgi, anestesimetode og farmakologisk behandling i perioden etter operasjon. 3) Etablere en biobank av blodprøver fra 300 pasienter med kroniske isjiassmerter. 4) Undersøke sammenhengen mellom nevnte genvarianter og graden av isjiassmerter. 5) Karakterisere den mulige interaksjonen mellom genetisk sårbarhet, type behandling (konservativ/kirurgi) og andre individuelle faktorer som alder, kjønn og arbeidsbelastning.

Vi mener studien vil kunne gi kunnskap som kan føre til 1) mer detaljerte retningslinjer for arbeidsbelastning basert på individuell sårbarhet 2) bedre kriterier for hvem som bør tilbys kirurgisk behandling 3) økt smerteforståelse hos helsepersonell og med det bedre kommunikasjon med pasientene og 4) mer raffinert og individualisert medikamentell behandlingen av pasienter som er predisponert for å utvikle langvarige smertetilstander.

Prosjektet startet 01.09.07 og per juli 2009 hadde vi rekruttert 300 pasienter til sammen i Oslo og Bergen (143). Oppfølgingen er et år slik at siste kontroll blir juli 2010. Foreløpige data viser at rundt 20 % av pasientene har fortsatt betydelige smerter (VAS over 4) et år etter inklusjon. Videre er man godt i gang (ved STAMI) med karakterisering av kontrollpopulasjonen. Hovedanalysene (forekomst av SNP i isjiasgruppene) blir utført når 1-årsoppfølgingen er ferdig, altså sommer 2010.

Forskningsprosjekt 911216

Synshemning hos barn og unge under 20 år i Norge

Prosjektansvarlig: **Eyvind Rødahl** (eyvind.rodahl@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Etter avvikling av Blindekartoteket i 1995 har man ikke hatt en nasjonal oversikt over synshemmede i Norge. I dette prosjektet gjøres en kartlegging mtp. årsaker, tilleggshandikap og rehabiliteringstiltak. Identifisering av risikofaktorer og vurdering av hjelpetiltak er viktige mål.

Synshemning hos barn og unge er et betydelig helseproblem med vidtrekkende konsekvenser for barnet og familien. Etter at Blindekartoteket ble lagt ned i 1995 har vi ikke hatt en landsomfattende oversikt over dette problemet. I dette prosjektet har vi identifisert synshemmede barn og unge gjennom de fylkesvise synspedagogiske sentre. Etter aktivt samtykke har vi innhentet medisinske opplysninger og vil kartlegge bruk av hjelpemidler og mottatt habilitering fra Trygderegisteret. Dataene vil bli koblet også mot Medisinsk Fødselsregister og mot cerebral parese registeret. Dette vil gjøre det mulig å si noe om forekomst av synshemning hos barn og unge, identifisere risikofaktorer, kartlegge hvilke årsaker som er vanlige, identifisere tilleggshandikap og vurdere om tilbud i form av hjelpemidler, habiliteringstiltak og trygdeytelser er adekvat.

Forespørsel om deltakelse i studien har vært sendt ut til alle synshemmede barn og unge registrert hos de synspedagogiske sentra, og vi har fått samtykke fra i alt 911 personer. Vi har innhentet opplysninger på alle disse fra synspedagogiske sentra. P.g.a. inkomplette data for noen personer må vi ha tilleggsinformasjon fra Huseby kompetansesenter hvilket vil bli gjort ila. februar 2010. Deretter vil det bli gjort en sammenstilling av dataene og en kjøring mot andre registre.

Et delmål ved dette prosjektet har vært å gjøre en mer detaljert utredning av pasienter med uavklart diagnose. Cecilie Bredrup ferdigstilte således i 2009 sin avhandling "Clinical and molecular aspects of congenital hereditary eye disease". Dette har imidlertid gjort at den endelige analysen av dataene i prosjektet kommer noe senere enn planlagt.

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Cecilie Bredrup
Clinical and molecular aspects of congenital hereditary eye disease
Disputert: September 2009
Hovedveileder: Eyvind Rødahl

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

- Cerebralpareseregisteret (Registeret gir kun supplerende opplysninger)

Forskningsprosjekt 911360

Function and regulation of nectin-1 in retinal and nervous system morphogenesis

Prosjektansvarlig: **Eyvind Rødahl** (eyvind.rodahl@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Nectin-1 i utvikling av øyet og sentralnervesystemet

Nectin-1 er et celleadhesjonsmolekyl som er viktig for utvikling av nervesystemet. I dette prosjektet har vi identifisert to paraloge nectin-1 gener hos zebrafisk og beskrevet hvordan de uttrykkes i fosterlivet til zebrafisk. Vi arbeider nå med videre studier av celler som uttrykker nectin-1 i zebrafisk.

Celleadhesjon er en essensiell funksjon i utvikling og vedlikehold av de ulike vev og organer i en organisme. Mange celleadhesjonsmolekyler har i tillegg andre funksjoner, eksempelvis som receptorer.

Nectiner (nectin 1-4) er en gruppe proteiner av immunglobulin type som er celleadhesjonsmolekyler og som er viktige bl.a. i forbindelse med utvikling av nervesystemet. De inngår i såkalte "adherens junctions" og spiller en sentral rolle i dannelsen av synapser. I nervesystemet er de assosiert med celler som migrerer.

To forhold gjør nectin -1 til et viktig molekyl medisinsk sett: 1) det er receptor for binding av herpes simplex virus til celleoverflaten, og 2) mutasjoner i nectin-1 genet er assosiert med enkelte tilfeller av leppe- ganespalte og en uvanlig form for ektodermal dysplasi med bl.a. anomalier i ansiktsskjelettet inklusive leppe- ganespalte og manglende hår, øyebryn og cilier.

Funksjonelle studier krever bruk av dyremodeller. Vi har tidligere undersøkt uttrykking av nectin-1 i nervesystemet hos mus. I dette arbeidet har vi karakterisert to paraloge zebrafisk nectin-1 gener, nectin-1a og 1b. Disse uttrykkes forskjellig i øyet og nervesystemet hos zebrafisk. I øyet sees nectin-1a først i ytre lag av netthinnen og brer seg så mot de indre lagene. Nectin-1a uttrykkes senere i linse og hornhinne. I hjernen uttrykkes nectin-1a selektivt i to små grupper av neuroner i epifysen og i "hindbrain". I øyet er nectin-1b lokalisert først til de indre lagene av netthinnen og brer seg så utover. I hjernen er nectin-1b uttrykt i mange områder, bl.a. i den paraventrikulære sonen hvor man finner forløpere for neuroner.

Arbeidet indikerer at nectin-1 kan ha en rekke funksjoner i fosterutviklingen til zebrafisk, deriblant cellemigrasjon og etablering av cellers posisjon i et differensiert vev. Øyet og nervesystemet er de to områdene hvor nectin 1a og 1b uttrykkes hos zebrafisk, og nectin 1a og 1b synes derfor å ha en spesiell betydning for utvikling av disse organene.

Vi har i 2009 arbeidet med fremstilling og testing av peptidantistoffer mot nectin-1a og -1b. Antistoffer mot nectin-1b peptider reagerer med celler i det indre pleksiforme lag i netthinnen hvor man bl.a. forventer å finne synapser i netthinnen. Dessverre har antistoffene mot nectin-1a så langt vært lite spesifikke og har gitt høy bakgrunn. Vi vil i 2010 gjøre nye forsøk på å lage antistoffer mot nectin 1a og karakterisere celler som disse reagerer med.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Helvik Jon Vidar, Rødahl Eyvind, Drivenes Øyvind, Haarr Lars
Identification and characterization of two zebrafish nectin-1 genes that are differentially expressed in the developing eye and brain.
Dev Dyn 2009 Jan;238(1):43-55.
PMID: 19097185

Forskningsprosjekt 911211

MR nyrer med funksjonell avbildning - en tverrfaglig satsning

Prosjektansvarlig: **Jarle Rørvik** (jarr@haukeland.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

Objective: Develop a new diagnostic method for quantitative assessment of kidney function using high-resolution DCE-MRI

Secondary goals
Optimize a high-resolution DCE-MRI for image acquisition
Methods for proper correction of movement
Precise segmentation of kidney compartments
Methods for estimation of arterial input function
Quantification of contrast concentration from mri signal-intensities
Computation of physiological parameters via pharmacokinetic modelling
Develop a pipeline for integration of these methods
Feasibility, validity, approval and implementation

Organisation
Task 1: Image aquisition
PhD 1, Prof J. Rørvik, Prof A. Lundervold, Postdok F. Zøllner, Jan Anker, Erling
Task 2: Processing algorithms and pharmacokinetic models for MR renography
PhD 2, Master-stud, Prof A. Munthe-Kaas, Prof A Lundervold, Postdok F. Zøllner
Task 3: Development of software framework and integration of methodology
Researcher OA. Øye, Researcher Dag Magne Ulvang, Prof A. Munthe-Kaas
Task 4: Evaluation of feasibility and validity for MR renography
PhD 3, Prof J. Rørvik, Prof E. Svarstad, Prof Bjarne Iversen
Project-meeting every second month in the transdisciplanary project-group

Need for financing
PhD students : 3
Post-doc : 2
Master-students
Equipment – phantoms
MR examinations

NRC appl 2009 (NOK ca 10 mill) – reject
Evaluation: excellant (6)

Summary
The interdisciplinary cooperation is good
Improve the specification of goals and technical parameters under each task
Need for more input from physicists
More money
Establish cooperation with national partners
Develop cooperation with international partners

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Zöllner Frank G, Sance Rosario, Rogelj Peter, Ledesma-Carbayo María J, Rørvik Jarle, Santos Andrés, Lundervold Arvid
Assessment of 3D DCE-MRI of the kidneys using non-rigid image registration and segmentation of voxel time courses.
Comput Med Imaging Graph 2009 Apr;33(3):171-81. Epub 2009 jan 9
PMID: 19135861

Zöllner Frank Gerrit, Monssen Jan Ankar, Rørvik Jarle, Lundervold Arvid, Schad Lothar R
Blood flow quantification from 2D phase contrast MRI in renal arteries using an unsupervised data driven approach.
Z Med Phys 2009;19(2):98-107.
PMID: 19678525

4 forskningspublikasjoner i 2009

Øye OK et al
MRI kidney -Quatitative assessment of kidney function using DCE-MRI. (poster)
Trends and needs in Medical Technology and Health Care"

Anderlik A et al
Integrated software prototype for medical image processing
NOTUR 2009 (Poster award)

Anderlik A et al
Quantitative Assessment of Kidney Function using Dynamic Contrast Enhanched MRI - Steps towards an integrated software prototype
ISISP 2009

F. Zøllner et al
Assessment of Kidney Volumes from MR Images - A review of Aquisition and Segmentation Techniques
Z Med Phys - submitted

Forskningsprosjekt 911351

Studies of pathogenesis, prognostic factors and treatment in gynecologic cancer

Prosjektansvarlig: **Helga B Salvesen** (helga.salvesen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Markører for individuell behandling ved gynekologisk kreft

Kreft i livmorslimhinnen øker og er i dag en av de vanligste former for underlivskreft i Norge. Målet for prosjektet er å finne frem til markører i kreftvev fra livmoren som kan danne grunnlag for individuelt tilpasset behandling.

Kreft i livmorslimhinnen øker og er i dag en av de vanligste former for underlivskreft i Norge. En rekke risikofaktorer er identifisert, men årsaken er fortsatt ukjent. Sykdommen 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.

Ved denne sykdommen er kreftsvulstene lett tilgjengelig for undersøkelse før operasjon ved at man gjør en utskrapning fra livmorhulen. I studien undersøkes dette utskrapet med ulike biomarkører, blant andre for celle vekst og hormon reseptorer. Vi ønsker å kartlegge om disse markørene gir mulighet til å planlegge en individuelt tilpasset behandling der pasienter med aggressiv sykdom identifiseres, slik at disse kan tilbys mer omfattende, og ofte sentralisert, behandling samtidig som lav risiko pasientene unngår overbehandling.

På bakgrunn av dette har vi initiert et prospektiv, internasjonal multisenter der vi studerer biomarkører i utskrap i relasjon til forekomst av lymfeknutespredning, andre tumorbiologiske forhold og sykdomsforløp. 10 ulike sentra inkluderer nå pasienter i denne studien, og om lag 1000 pasienter er inkludert så langt.

Vi er også i gang med en mer omfattende kartlegging av genetiske forandringer i kreft svulster 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 thyrosin kinase signalveien, da det har vist seg mulig å rette ny behandling mot slike forandringer. 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 valg av hvilke medikamenter som særlig bør undersøkes for effekt i større kliniske studier av pasienter.

Dette året har vi på bakgrunn av slike nye funn vedrørende svulsters molekylære profil publisert data blant annet i PNAS. Ett av de viktigste funnene fra studiene i 2009 var at en del pasienter med livmorkreft med aggressive svulster har genforandringer i PI3Kinase signalveien. Dette kan bety at ny, målrettet behandling er aktuell for pasienter med livmorkreft med disse genforandringene, og videre studier av PI3Kinase hemming er i gang. Resultatene ble publisert i Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS).

11 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Kitchener Henry C, Trimble Edward L, Endometrial Cancer Working Group of the Gynecologic Cancer Inter
Endometrial cancer state of the science meeting.
Int J Gynecol Cancer 2009 Jan;19(1):134-40.
PMID: 19258955

Etemadmoghadam Dariush, deFazio Anna, Beroukhim Rameen, Mermel Craig, George Joshy, Getz Gad, Tothill Richard, Okamoto Aikou, Raeder Maria B, Harnett Paul, Lade Stephen, Akslen Lars A, Tinker Anna V, Locandro Bianca, Alsop Kathryn, Chiew Yoke-Eng, Traficante Nadia, Fereday Sian, Johnson Daryl, Fox Stephen, Sellers William, Urashima Mitsuyoshi, Salvesen Helga B, Meyerson Matthew, Bowtell David, AOCS Study Group
Integrated genome-wide DNA copy number and expression analysis identifies distinct mechanisms of primary chemoresistance in ovarian carcinomas.

Clin Cancer Res 2009 Feb;15(4):1417-27. Epub 2009 feb 3
PMID: 19193619

Mannelqvist Monica, Stefansson Ingunn, Salvesen Helga B, Akslen Lars A
Importance of tumour cell invasion in blood and lymphatic vasculature among patients with endometrial carcinoma.
Histopathology 2009 Jan;54(2):174-83.
PMID: 19207942

Monstad Sissel Evy, Knudsen Anette, Salvesen Helga B, Aarseth Jan H, Vedeler Christian A
Onconeural antibodies in sera from patients with various types of tumours.
Cancer Immunol Immunother 2009 Nov;58(11):1795-800. Epub 2009 mar 18
PMID: 19294382

Salvesen H B, Carter S L, Mannelqvist M, Dutt A, Getz G, Stefansson I M, Raeder M B, Sos M L, Engelsen I B, Trovik J, Wik E, Greulich H, Bø T H, Jonassen I, Thomas R K, Zander T, Garraway L A, Oyan A M, Sellers W R, Kalland K H, Meyerson M, Akslen L A, Beroukhim R
Integrated genomic profiling of endometrial carcinoma associates aggressive tumors with indicators of PI3 kinase activation.
Proc Natl Acad Sci U S A 2009 Mar;106(12):4834-9. Epub 2009 mar 4
PMID: 19261849

Albrektsen Grethe, Heuch Ivar, Wik Elisabeth, Salvesen Helga B
Parity and time interval since childbirth influence survival in endometrial cancer patients.
Int J Gynecol Cancer 2009 May;19(4):665-9.
PMID: 19509568

Ni Bhriain Hannah, Trovik Jone, Wik Elisabeth, Stefansson Ingunn M, Akslen Lars A, Salvesen Helga B, Staff Anne Cathrine
Plasma calprotectin concentrations in women with endometrial carcinoma.
Gynecol Oncol 2009 Sep;114(3):491-5. Epub 2009 jul 3
PMID: 19577278

Dutt A, Salvesen H B, Greulich H, Sellers W R, Beroukhim R, Meyerson M
Somatic mutations are present in all members of the AKT family in endometrial carcinoma.
Br J Cancer 2009 Oct;101(7):1218-9; author reply 1220-1. Epub 2009 sep 8
PMID: 19738612

Engelsen Ingeborg B, Akslen Lars A, Salvesen Helga B
Biologic markers in endometrial cancer treatment.
APMIS 2009 Oct;117(10):693-707.
PMID: 19775337

Wik Elisabeth, Trovik Jone, Iversen Ole E, Engelsen Ingeborg B, Stefansson Ingunn M, Vestrheim Liv C, Haugland Hans K, Akslen Lars A, Salvesen Helga B
Deoxyribonucleic acid ploidy in endometrial carcinoma: a reproducible and valid prognostic marker in a routine diagnostic setting.
Am J Obstet Gynecol 2009 Dec;201(6):603.e1-7. Epub 2009 okt 3
PMID: 19800606

Albrektsen Grethe, Heuch Ivar, Wik Elisabeth, Salvesen Helga B
Prognostic impact of parity in 493 uterine sarcoma patients.
Int J Gynecol Cancer 2009 Aug;19(6):1062-7.
PMID: 19820369

Forskningsprosjekt 911347

Cellular functions of a novel Golgi-bypass pathway: role in the transport of disease-related proteins

Prosjektansvarlig: **Jaakko Saraste** (jaakko.saraste@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

Transport of disease-related proteins to the cell surface

Previous studies have indicated that certain molecules, including lipids and proteins, can utilize untraditional transport routes to reach the cell surface. Our recent work demonstrates that the chloride channel responsible for the development of cystic fibrosis is such a molecule.

The traditional view of the biosynthetic-secretory pathway is based on studies carried out in the 1960s. Based on this view, proteins and lipids synthesized in the endoplasmic reticulum (ER) are first transported to the Golgi apparatus, where many of these molecules are modified and sorted, prior to their final delivery to the plasma membrane (PM), or other intracellular destinations. For the last 25 years, our group has studied the transport processes that take place at the ER-Golgi boundary, with special focus on the socalled pre-Golgi intermediate compartment (IC). Our recent studies have revealed that the IC represents an autonomous membrane network, which extends throughout the cytoplasm, but is stably anchored next to the centrosome, communicating directly with the endosomal system via the pericentrosomal endocytic recycling compartment (ERC). These results provide new insight on the organization of the secretory pathway. Importantly, they open the possibility that many molecules, such as certain lipids and disease-associated proteins, can be transported from IC to the PM in a Golgi-independent manner, either employing a direct IC-PM route (Sannerud et al., Mol. Biol. Cell 2006, 17, 1514-26) or the novel IC-endosome connection (Marie et al., Mol. Biol. Cell 2009, 20, 2258-70). Accordingly, such molecules do not employ the classical secretory pathway via the Golgi, but routes that bypass this organelle.

The determination of the mechanisms of the secretory process is important for understanding of the basis of many diseases, such as certain common genetic diseases and cancer. Cystic fibrosis (CF) is an example of such an illness. CF is currently an uncurable disease involving abnormal accumulation of mucus in the airways, which results in frequent or chronic lung infections. It is caused by inherited mutations in the gene that codes for the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), a chloride channel that is expressed at the apical surface of all epithelial cells in the body. The most frequent mutation DF508 gives rise to a protein that does not pass the quality control system of the cell and consequently becomes arrested in the early secretory pathway (ER/IC). Despite this mutation the protein remains functional and previous studies have suggested that it may be possible to rescue the mutant protein to the cell surface. Therefore, knowledge of the transport route that CFTR employs during its movement from the ER to the PM is required for the development of future CF therapy.

Interestingly, our recent experiments show for the first time that CFTR is transported to the cell surface even in cells that lack a functional Golgi apparatus (Marie et al., Mol. Biol. Cell 2009, 20, 2258-70). Localization of CFTR provided detailed information of the Golgi bypass-route that the protein employs, showing that its rapid transport to the PM occurs via the pericentrosomal membrane system (PCMS) consisting of the pericentrosomal IC domain and the ERC. Our current work carried out at Molecular Imaging Center (MIC) at the Department of Biomedicine employs different microscopic methods including live cell imaging in further analysis of the molecular mechanisms of unconventional CFTR trafficking. Moreover, we are interested in mapping the role of Golgi-independent transport routes in the trafficking of other disease-related molecules.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Marie Michaël, Dale Hege A, Sannerud Ragna, Saraste Jaakko
The function of the intermediate compartment in pre-Golgi trafficking involves its stable connection with the centrosome.
Mol Biol Cell 2009 Oct;20(20):4458-70. Epub 2009 aug 26
PMID: 19710425

Saraste Jaakko, Dale Hege A, Bazzocco Sarah, Marie Michaël
Emerging new roles of the pre-Golgi intermediate compartment in biosynthetic-secretory trafficking.
FEBS Lett 2009 Dec;583(23):3804-10. Epub 2009 nov 1
PMID: 19887068

2 forskningspublikasjoner i 2009

Marie M, Dale HA, Saraste J
Spindle-dependent partitioning of the pre-Golgi intermediate compartment during mitosis
Abstract, 2nd Nordic Imaging Network Symposium, 17-18 September 2009, Bergen, Norway

Marie M, Dale HA, Sannerud R, Saraste J
The function of the intermediate compartment in pre-Golgi trafficking involves its stable connection with the centrosome
Incytes from MBC, Newsletter of the American Society for Cell Biology, October 2009

Forskningsprosjekt 911358

Susceptibility genes for schizophrenia and bipolar disorder: Translating functional genomics to clinical psychiatry

Prosjektansvarlig: **Vidar M Steen** (vidar.martin.steen@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Genforskning bedrer forståelsen av psykoser

De psykiatriske sykdommene schizofreni og manisk-depressiv (bipolar) sinnslidelse utgjør et alvorlig helseproblem. Ved hjelp av en kombinasjon av genetisk laboratorieforskning og pasientundersøkelser, såkalt translasjonsforskning, har vi funnet nye virkningsmekanismer for antipsykotiske legemidler og påvist potensielle sårbarhetsgener

Schizofreni og manisk-depressiv sinnslidelse rammer hver for seg omkring en prosent av befolkningen. Medikamentell behandling vil hos et flertall av pasientene gi bedring av symptomene, med tilhørende økt funksjonsnivå og livskvalitet. De aktuelle antipsykotiske, antidepressive og stemningsstabiliserende medikamentene kan imidlertid gi alvorlige bivirkninger (bl.a. vektøkning), og mange pasienter opplever terapisvikt. Epidemiologiske studier har vist at arvelige faktorer har stor betydning for sykdomsrisikoen ved schizofreni og manisk-depressiv sinnslidelse, men vi har fortsatt mangelfull kunnskap om slike predisponerende genetiske faktorer. Vi har likeledes begrenset kjennskap til hvilke faktorer som bestemmer terapirespons og utvikling av bivirkninger ved medikamentell behandling.

I samarbeid med lokale, nasjonale og internasjonale samarbeidspartnere har vi etablert psykiatrisk translasjonsforskning, der hovedmålet er å identifisere genetiske faktorer som er involvert i sykdomssårbarhet og terapirespons ved schizofreni og bipolar sinnslidelse, for å forbedre diagnostikk og behandling.

Ett sentralt delmål har vært å kartlegge mekanismene for hvorfor mange antipsykotiske og antidepressive legemidler kan føre til uttalt vektøkning, høyt fettnivå i blodet og risiko for diabetes og hjertekarsykdommer hos pasientene. Ved hjelp av ulike modellsystemer har vi påvist at en rekke av disse medikamenter ”skrur på” mange gener i kolesterol- og fettsyreproduksjonen. Denne feilstimuleringen, som styres av bestemte proteiner (SREBP-transkripsjonsfaktorer), kan føre til økt nivå av kolesterol og fettstoffer i cellene. Vi har også funnet at ”Alzheimer-faktoren” ApoE er involvert i denne prosessen. Ettersom noen av de medikamentene som er mest potente til å øke lipidproduksjonen i modellsystemene også tilsynelatende er mest effektive terapeutisk og gir størst vektøkning, har vi undersøkt om variasjon i de aktuelle SREBP-genene kan påvirke sykdomssårbarhet eller risiko for metabolske bivirkninger. Vi har funnet at pasienter med schizofreni som har bestemte medfødte forandringer i INSIG-2 genet i SREBP-systemet risikerer langt høyere vektøkning når de behandles med antipsykotika, mens varianter i både SREBP-1- og SREBP-2 genet gir økt risiko for schizofreni. Vi har også vist at en enkeltdose av det antipsykotiske legemiddelet klozapin hos rotter fører til markant akkumulering av lipider i leveren.

Et annet viktig delmål har vært å identifisere potensielle sårbarhetsgener for schizofreni og bipolar sykdom, for eksempel relatert til den kognitive svikten som mange pasienter opplever. Basert på viten om at visse gener ”skrus på” i hjernesenteret hippocampus i forbindelse med hukommelsesprosesser, har vi nylig funnet at varianter i DCLK1-genet kan ha betydning for verbal hukommelse.

6 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Le Hellard S, Theisen F M, Haberhausen M, Raeder M B, Fernø J, Gebhardt S, Hinney A, Remschmidt H, Krieg J C, Mehler-Wex C, Nöthen M M, Hebebrand J, Steen V M
Association between the insulin-induced gene 2 (INSIG2) and weight gain in a German sample of antipsychotic-treated schizophrenic patients: perturbation of SREBP-controlled lipogenesis in drug-related metabolic adverse effects?
Mol Psychiatry 2009 Mar;14(3):308-17. Epub 2008 jan 15
PMID: 18195716

Le Hellard Stéphanie, Håvik Bjarte, Espeseth Thomas, Breilid Harald, Løvlie Roger, Luciano Michelle, Gow Alan J, Harris Sarah E, Starr John M, Wibrand Karin, Lundervold Astri J, Porteous David J, Bramham Clive R, Deary Ian J, Reinvang Ivar, Steen Vidar M

Variants in doublecortin- and calmodulin kinase like 1, a gene up-regulated by BDNF, are associated with memory and general cognitive abilities.
PLoS One 2009;4(10):e7534. Epub 2009 okt 21
PMID: 19844571

Vik-Mo Audun O, Fernø Johan, Skrede Silje, Steen Vidar M
Psychotropic drugs up-regulate the expression of cholesterol transport proteins including ApoE in cultured human CNS- and liver cells.
BMC Pharmacol 2009;9(():10. Epub 2009 aug 29
PMID: 19715613

Djurovic Srdjan, Le Hellard Stephanie, Kähler Anna K, Jönsson Erik G, Agartz Ingrid, Steen Vidar M, Hall Håkan, Wang August G, Rasmussen Henrik B, Melle Ingrid, Werge Thomas, Andreassen Ole A
Association of MCTP2 gene variants with schizophrenia in three independent samples of Scandinavian origin (SCOPE).
Psychiatry Res 2009 Aug;168(3):256-8. Epub 2009 feb 15
PMID: 19223264

Djurovic S, Kähler A K, Kulle B, Jönsson E G, Agartz I, Le Hellard S, Hall H, Jakobsen K D, Hansen T, Melle I, Werge T, Steen V M, Andreassen O A
A possible association between schizophrenia and GRIK3 polymorphisms in a multicenter sample of Scandinavian origin (SCOPE).
Schizophr Res 2009 Feb;107(2-3):242-8. Epub 2008 nov 20
PMID: 19022628

Fernø Johan, Vik-Mo Audun O, Jassim Goran, Håvik Bjarte, Berge Kjetil, Skrede Silje, Gudbrandsen Oddrun A, Waage Jo, Lunder Niclas, Mørk Sverre, Berge Rolf K, Jørgensen Hugo A, Steen Vidar M
Acute clozapine exposure in vivo induces lipid accumulation and marked sequential changes in the expression of SREBP, PPAR, and LXR target genes in rat liver.
Psychopharmacology (Berl) 2009 Mar;203(1):73-84. Epub 2008 okt 30
PMID: 18989661

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Anna K Kähler
Common Gene Variants in schizophrenia susceptibility with focus on neurodevelopment
Disputert: Desember 2009
Hovedveileder: Ole A Andreassen

Forskningsprosjekt 911489

Ernæringsmarkører ved store epidemiologiske og kliniske studier av de utbredte folkesykdommer

Prosjektansvarlig: **Per Magne Ueland** (per.ueland@ikb.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Ernærings- og vitaminstatus kan bestemmes i blodprøver tatt før sykdom oppstår. Slike biomarkører er viktige redskap ved forebygging og behandling av en rekke kroniske sykdommer.

Nivået av biomarkører i blod er nyttige verktøy når det gjelder å vurdere sykdomsrisiko samt effekt av behandling. Det aktuelle prosjekt omfatter utvikling av et panel av komplementære biomarkører innenfor et bestemt biokjemisk system (en-karbonmetabolismen) samt anvendelse av disse i store befolkningsstudier på ernæring, livsstil og sykdomsrisiko (hjerte-kar sykdom, kreft, svangerskapsutfall).

De fleste utviklete metoder er basert på massespektrometri, som tillater samtidig bestemmelse av flere markører i et lite prøvevolum, og som gjerne blir oppfattet som gullstandard når det gjelder analytikk.

Metodene er anvendt i en undersøkelse basert på flere samlinger av nedfrosne blodprøver (biobanker) opprettet av forskere i Bergen (Hordalandsstudiene, NORVIT, WENBIT, BECAC) og Norge (MoBa, JANUS) samt utenlandske forskningsgrupper (EPIC, California Birth Defects Monitoring Program, Trinity student cohort m.fl). I slike biobanker er det de siste 10 år bestemt fra 10 – 40 forskjellige markører i over 93000 prøver.

Prøvene er innsamlet før sykdom oppstår eller før det gis behandling. Slik tillater studiene å undersøke blodtestenes evne til å forutsi sykdomsrisiko (prospektive studier) og behandlingseffekt (trials).

Eksempler er effekten av vitaminet, folsyre, på utvikling av hjerte-karsykdom og tykktarmskreft. En slik behandling er et tveegget sverd, idet langvarig mangel kan øke sykdomsrisiko, men tilskudd av høye doser over få år enten ikke har effekt eller faktisk kan øke fare for sykdom, for eksempel ved å stimulere vekst av allerede utviklete kreftceller.

Innenfor rammet av dette prosjektet har vi i 2009 ferdigutviklet metoder for bestemmelse av genotyper med tilknytning til B-vitaminstoffskiftet, bestemmelse av markører for B-vitamin status og lavgradig betennelse (inflammasjon), og undersøkt stabilitet av folat i blodprøver lagret ved romtemperatur og nedfrosset i opp til 23 år. Vi har i tillegg ferdigstillet og publisert studier som viser hvordan nivået av de aktuelle biomarkører er relatert til risiko for medfødte misdannelser (åpen neuralrørsdefekt, leppe-ganespalte), svangerskapsforgiftning, bentetthet, angst og depresjon, prostatacancer og andre kreftformer, samt effekt av behandling av hjerte-karpasienter med folsyre.

17 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Ebbing Marta, Bønaa Kaare Harald, Nygård Ottar, Arnesen Egil, Ueland Per Magne, Nordrehaug Jan Erik, Rasmussen Knut, Njølstad Inger, Refsum Helga, Nilsen Dennis W, Tverdal Aage, Meyer Klaus, Vollset Stein Emil
Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12.
JAMA 2009 Nov;302(19):2119-26.
PMID: 19920236

Vogiatzoglou Anna, Oulhaj Abderrahim, Smith A David, Nurk Eha, Drevon Christian A, Ueland Per M, Vollset Stein E, Tell Grethe S, Refsum Helga
Determinants of plasma methylmalonic acid in a large population: implications for assessment of vitamin B12 status.
Clin Chem 2009 Dec;55(12):2198-206. Epub 2009 okt 15
PMID: 19833840

Shaw Gary M, Vollset Stein Emil, Carmichael Suzan L, Yang Wei, Finnell Richard H, Blom Henk, Ueland Per M
Nested case-control study of one-carbon metabolites in mid-pregnancy and risks of cleft lip with and without cleft palate.
Pediatr Res 2009 Nov;66(5):501-6, PMID: 19668105

Bjelland Ingvar, Tell Grethe S, Vollset Stein E, Konstantinova Svetlana, Ueland Per M
Choline in anxiety and depression: the Hordaland Health Study.
Am J Clin Nutr 2009 Oct;90(4):1056-60. Epub 2009 aug 5, PMID: 19656836

Shaw Gary M, Finnell Richard H, Blom Henk J, Carmichael Suzan L, Vollset Stein Emil, Yang Wei, Ueland Per M
Choline and risk of neural tube defects in a folate-fortified population.
Epidemiology 2009 Sep;20(5):714-9.
PMID: 19593156

Braekke Kristin, Ueland Per M, Harsem Nina K, Staff Anne Cathrine
Asymmetric dimethylarginine in the maternal and fetal circulation in preeclampsia.
Pediatr Res 2009 Oct;66(4):411-5.
PMID: 19581842

Hannisdal Rita, Ueland Per Magne, Eussen Simone J P M, Svardal Asbjørn, Hustad Steinar
Analytical recovery of folate degradation products formed in human serum and plasma at room temperature.
J Nutr 2009 Jul;139(7):1415-8. Epub 2009 mai 20
PMID: 19458027

Johansson Mattias, Van Guelpen Bethany, Vollset Stein Emil, Hultdin Johan, Bergh Anders, Key Tim, Midttun Oivind, Hallmans Göran, Ueland Per M, Stattin Pär
One-carbon metabolism and prostate cancer risk: prospective investigation of seven circulating B vitamins and metabolites.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009 May;18(5):1538-43.
PMID: 19423531

Hannisdal Rita, Ueland Per Magne, Svardal Asbjørn
Liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of folate and folate catabolites in human serum.
Clin Chem 2009 Jun;55(6):1147-54. Epub 2009 apr 9
PMID: 19359539

Midttun Øivind, Hustad Steinar, Ueland Per M
Quantitative profiling of biomarkers related to B-vitamin status, tryptophan metabolism and inflammation in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry.
Rapid Commun Mass Spectrom 2009 May;23(9):1371-9.
PMID: 19337982

Daly Caroline, Fitzgerald Anthony P, O'Callaghan Patrick, Collins Patrick, Cooney Marie Therese, Graham Ian M, COMAC Group
Homocysteine increases the risk associated with hyperlipidaemia.
Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009 Apr;16(2):150-5.
PMID: 19276985

Vogiatzoglou Anna, Smith A David, Nurk Eha, Berstad Paula, Drevon Christian A, Ueland Per M, Vollset Stein E, Tell Grethe S, Refsum Helga
Dietary sources of vitamin B-12 and their association with plasma vitamin B-12 concentrations in the general population: the Hordaland Homocysteine Study.
Am J Clin Nutr 2009 Apr;89(4):1078-87. Epub 2009 feb 3
PMID: 19190073

Elshorbagy Amany K, Gjesdal Clara Gram, Nurk Eha, Tell Grethe S, Ueland Per M, Nygård Ottar, Tverdal Aage, Vollset Stein E, Smith A David, Refsum Helga
Cysteine, homocysteine and bone mineral density: a role for body composition?
Bone 2009 May;44(5):954-8. Epub 2009 jan 3
PMID: 19168166

Lamers Yvonne, Williamson Jerry, Ralat Maria, Quinlivan Eoin P, Gilbert Lesa R, Keeling Christine, Stevens Robert D, Newgard Christopher B, Ueland Per M, Meyer Klaus, Fredriksen Ase, Stacpoole Peter W, Gregory Jesse F
Moderate dietary vitamin B-6 restriction raises plasma glycine and cystathionine concentrations while minimally affecting the rates of glycine turnover and glycine cleavage in healthy men and women.
J Nutr 2009 Mar;139(3):452-60. Epub 2009 jan 21
PMID: 19158217

Boyles Abee L, Wilcox Allen J, Taylor Jack A, Shi Min, Weinberg Clarice R, Meyer Klaus, Fredriksen Ase, Ueland Per Magne, Johansen Anne Marte W, Drevon Christian A, Jugessur Astanand, Trung Truc Nguyen, Gjessing Håkon K, Vollset Stein Emil, Murray Jeffrey C, Christensen Kaare, Lie Rolv T
Oral facial clefts and gene polymorphisms in metabolism of folate/one-carbon and vitamin A: a pathway-wide association study.
Genet Epidemiol 2009 Apr;33(3):247-55.
PMID: 19048631

Shaw Gary M, Carmichael Suzan L, Vollset Stein Emil, Yang Wei, Finnell Richard H, Blom Henk, Midttun Øivind, Ueland Per M
Mid-pregnancy cotinine and risks of orofacial clefts and neural tube defects.
J Pediatr 2009 Jan;154(1):17-9. Epub 2008 nov 5
PMID: 18990410

Meyer Klaus, Fredriksen Ase, Ueland Per Magne
MALDI-TOF MS genotyping of polymorphisms related to 1-carbon metabolism using common and mass-modified terminators.
Clin Chem 2009 Jan;55(1):139-49. Epub 2008 nov 6
PMID: 18988749

Forskningsprosjekt 911355

Utvikling av proteomikk biomarkører for tidlig diagnose av multippel sklerose

Prosjektansvarlig: **Rune J. Ulvik** (rune.ulvik@med.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Vi har i 2006-2009 etablert klinisk proteomikk som et nytt fagfelt ved Haukeland universitetssjukehus. Med denne nye teknologien har vi ved analyse av ryggmargsvæske fra pasienter med nevrologiske sykdommer funnet flere nye biokjemiske protein-markører som kan utvikles videre til prøver for tidlig diagnose av sykdommen multippel sklerose.

Multippel sklerose (MS) er en kronisk degenerativ sykdom i sentralnervesystemet som særlig rammer yngre mennesker. Årsaken er ukjent og det finnes i dag ingen prøver som er gode nok til å stille en tidlig diagnose. Tidlig diagnose er viktig da behandling har størst effekt tidlig i sykdomsforløpet. Det er derfor av stor betydning å utvikle nye laboratorieprøver som kan føre til en tidligere diagnose.
Vår forskningsgruppe har de siste fire årene etablert klinisk proteomikk som et nytt fagfelt ved Universitetet i Bergen og Haukeland universitetssjukehus i samarbeid med Broad Institute ved MIT og Harvard, USA. Kvantitativ klinisk proteomikk gjør det mulig å måle konsentrasjon av flere hundre ulike proteiner i ryggmargvæske fra pasienter med nevrologiske sykdommer. Vår hypotese er at MS fører til forandring i mengden av et ukjent utvalg proteiner i ryggmargvæsken til disse pasientene, og at en slik forandring er spesifikk for MS. Forandring i proteinsammensetningen (proteomet) i ryggmargvæske kan dermed utvikles til en ny prøve for diagnose av MS. Vi har sammenlignet proteomet i ryggmargvæske og bestemt det kvantitative forholdet mellom ca 1000 proteiner i prøver fra pasienter med MS og pasienter med andre neurologiske sykdommer (kontroller). Elleve proteiner viste signifikant forskjell i mengde hos MS pasienter i forhold til kontrollpasientene. Disse proteinene hadde i tillegg en funksjon som passer godt inn med forventet sykdomsmekanisme for MS. Ingen av disse proteinene har tidligere vært satt i sammenheng med MS. Vi har således fått en unik basis for videre studier av interessante kandidat biomarkører som sikter mot utvikling av nye diagnostiske prøver og økt innsikt i sykdomsmekanismen til MS.

Vi er nå i gang med en detaljert biokjemisk karakterisering av de 11 protein biomarkørene. Videre planlegger vi en stor studie med analyse av et stort antall nye pasienter med en helt ny massespektrometrisk proteomikk teknologi som raskt, nøyaktig og målrettet kan kvantifisere spesifikke proteiner av interesse. For dette formål er det etablert samarbeid med internasjonalt MS-nettverk med basis i Nederland (jf publikasjonsliste). Dersom vi i et større pasientmateiale kan bekrefte nivåforskjeller i proteomet som er spesifikke i ryggmargvæskeprøve fra pasienter med MS, er vi kommet et langt stykke videre mot en ny diagnostisk prøve for denne sykdommen. På sikt vil dette arbeidet kunne ha stor klinisk nytteverdi og gi et viktig innblikk i sykdomsmekanismen for MS, noe som også kan gi verdifull informasjon til utvikling av nye behandlingsformer.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Rajalahti Tarja, Arneberg Reidar, Kroksveen Ann C, Berle Magnus, Myhr Kjell-Morten, Kvalheim Olav M
Discriminating variable test and selectivity ratio plot: quantitative tools for interpretation and variable (biomarker) selection in complex spectral or chromatographic profiles.
Anal Chem 2009 Apr;81(7):2581-90.
PMID: 19228047

Teunissen CE, Tumani Ht, Bennett Jl, Berven FS, Brundin L, Comabella M, Franciotta D, Federiksen Jl, Fleming Jo, Furlan R, Hintzen Rq, Hughes Sg, Johnson Mh, Krasulova E, Kuhle J, Magnone Maria-Chiara, Petzold A, Rajda C, Rejdak K, Schmidt Hk, Pesch V van, Waubant E, Wolf C, Hemmer B, Deisenhammer F, Giovannoni Gavin
Short commentary on 'a consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking'
Mult Scler 2009 Dec. Epub 2009 des 30
PMID: 20042453

Tumani Hayrettin, Hartung Hans-Peter, Hemmer Bernhard, Teunissen Charlotte, Deisenhammer Florian, Giovannoni Gavin, Zettl Uwe K, BioMS Study Group
Cerebrospinal fluid biomarkers in multiple sclerosis.
Neurobiol Dis 2009 Aug;35(2):117-27. Epub 2009 mai 5
PMID: 19426803

Teunissen C E, Petzold A, Bennett J L, Berven F S, Brundin L, Comabella M, Franciotta D, Frederiksen J L, Fleming J O, Furlan R, Hintzen R Q, Hughes S G, Johnson M H, Krasulova E, Kuhle J, Magnone M C, Rajda C, Rejdak K, Schmidt H K, van Pesch V, Waubant E, Wolf C, Giovannoni G, Hemmer B, Tumani H, Deisenhammer F
A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking.
Neurology 2009 Dec;73(22):1914-22.
PMID: 19949037

7 forskningspublikasjoner i 2009

Kroksveen AC, Rajalathi T, Myhr K-M, Vedeler C, Kvalheim OM, Ulvik RJ, Berven FS
Comprehensive proteomics based on biomarker discovery study for multiple sclerosis
Nasonalt møte, Norsk proteomikkforening, Bergen, 2009

Berven FS, Kroksveen AC, Myhr K-M, Vedeler C, Ulvik RJ
Discovery of novel diagnostic biomarker candidates for multiple sclerosis through clinical proteomics
Nasonalt møte, Norsk proteomikkforening, Bergen, 2009

Rajalahti T
Discriminating variable test and selectivity ratio plot - qunatitative tools for interpretation and variable (biomarker).
The 11th Scandinavian Symp. on chemometrics, 2009, Loen, Norge

Rajalahti T
Early diagnosis and biomarker discovery from mass spectral profiles
The 11th Scandinavian Symp. on chemometrics, 2009, Loen, Norge

Kroksveen AC
Comprehensive proteomics based biomarker discovery study for multiple sclerosis
Nasjonalt proteomikkmøte, Bergen 2009

Kvalheim OM, Rajalahti T, Arneberg R
X-tended target projection - compartison with orthogonal partial least squares (OPLS) and PLS post processing by similarity
J Chemometrics 2009; 23: 49 - 55

Rajalahti, Tarja; Arneberg, Reidar; Berven, Frode; Myhr, Kjell-Morten; Ulvik, Rune Johan; Kvalheim, Olav Martin.
Biomarker discovery in mass spectral profiles by means of selectivity ratio plot.
Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems 2009 ;Volum 95.(1) s. 35-48

Forskningsprosjekt 911223

Cancer thyreoideae - Molekylærbiologi og klinikk

Prosjektansvarlig: **Jan Erik Varhaug** (jan.erik.varhaug@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

Prosjektet har tidligere originalt vist at det i skjoldbruskkjertelkreft finnes et proteinkompleks (NATH-hARD1) 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 interessant, nytt angrepspunkt med tanke på utvikling av krefthemmende medikamenter.

Prosjektet gjennomføres i et nært samarbeid mellom klinikk og basalfag (kirurgi og molekylærbiologi). Vi har funnet gener og genprodukter som er ulikt aktive i skjoldbruskkjertelsvulster og normalvev utenfor svulsten Målet er å skaffe ny kunnskap som kan brukes til å bedre diagnostikk og behandling. Hovedinnsatsen i 2009 har vært konsentrert om oppfølgingsstudier av et proteinkompleks, som ved N-terminal acetylering kan forandre andre proteiners aktivitet. Komponenter i dette systemet ble originalt påvist i vårt prosjekt i papillære skjoldbruskkjertelkreftsvulster. Vi har utviklet et fruktbart samarbeid internasjonalt (USA, Belgia).

Den biologisk funksjon av NATH enzymene undersøkt i en rekke cellelinjer fra ulike typer skjoldbruskkjertelkreft. Ved hemming av NATH-hARD1 (NatA) komplekset (med siRNA) reduseres cellevekst, og celledød (apoptose) øker. Cellene blir også mer følsomme for cellegift.
Sammen med belgiske forskere er substratene for enzymkomplekset identifisert (Arnesen et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2009). For å undersøke mekanismene bak den hemmende virkning på kreftcellene, har vi "blokkert" NatA komplekset. Både det kjente p53 avhengige veien og andre, p53-uavhengige mekanismer er involvert i vekststopp og celledød prosessene når NatA hemmes.
I 2009 fortsatte også karakterisering og funksjonsstudier de andre nye humane NATH kompleks (NatB og NatC), som også ser ut til å ha signifikant betydning i regulering av cellevekst/ apoptose i cellekulturer. (Starheim et al. Mol Cell Biol 2009).

Arbeidet i 2009, som er en direkte videreføring av arbeidsoppgaver i prosjektet i 2008, har i økende grad gitt holdepunkter for at de nye proteinkompleksene kan være et mulig mål for kjemoterapi.
Vi har testet molekyler som er designet for å hemme proteinkompleks av denne type, av samarbeidspartnere ved University of South Carolina, og har funnet særlig én hemmer som er lovende, og vil bli testet videre.

Interessen for humane NATH enzymer og N-terminal acetylering tiltar internasjonalt, og et økende antall grupper publiserer data fra dette området. Vår gruppe var tidlig ute med arbeider fra dette feltet, og blir i økende grad sitert. I 2009 hadde prosjektet en Post doc (Helse-vest, Thomas Arnesen; kfr rapport 911273); en PhD stipendiat fra Kreftforeningen (PhD januar 2010); og to nye PhD stipendiater fra Universitetet i Bergen.

9 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Målen Hiwa, Lillehaug Johan R, Arnesen Thomas
The protein Nalpha-terminal acetyltransferase hNaa10p (hArd1) is phosphorylated in HEK293 cells.
BMC Res Notes 2009;2():32. Epub 2009 mar 2
PMID: 19284711

Arnesen Thomas
Protein N-terminal acetylation: NAT 2007-2008 Symposia.
BMC Proc 2009;3 Suppl 6():S1. Epub 2009 aug 4
PMID: 19660094

Polevoda Bogdan, Arnesen Thomas, Sherman Fred
A synopsis of eukaryotic Nalpha-terminal acetyltransferases: nomenclature, subunits and substrates.
BMC Proc 2009;3 Suppl 6():S2. Epub 2009 aug 4
PMID: 19660095

Evjenth Rune, Hole Kristine, Karlsen Odd A, Ziegler Mathias, Arnesen Thomas, Lillehaug Johan R
Human Naa50p (Nat5/San) displays both protein N alpha- and N epsilon-acetyltransferase activity.
J Biol Chem 2009 Nov;284(45):31122-9. Epub 2009 sep 10
PMID: 19744929

Starheim Kristian K, Gromyko Darina, Evjenth Rune, Ryningen Anita, Varhaug Jan Erik, Lillehaug Johan R, Arnesen Thomas
Knockdown of human N alpha-terminal acetyltransferase complex C leads to p53-dependent apoptosis and aberrant human Arl8b localization.
Mol Cell Biol 2009 Jul;29(13):3569-81. Epub 2009 apr 27
PMID: 19398576

Arnesen Thomas, Van Damme Petra, Polevoda Bogdan, Helsens Kenny, Evjenth Rune, Colaert Niklaas, Varhaug Jan Erik, Vandekerckhove Joël, Lillehaug Johan R, Sherman Fred, Gevaert Kris
Proteomics analyses reveal the evolutionary conservation and divergence of N-terminal acetyltransferases from yeast and humans.
Proc Natl Acad Sci U S A 2009 May;106(20):8157-62. Epub 2009 mai 6
PMID: 19420222

Arnesen Thomas, Gromyko Darina, Kagabo Diane, Betts Matthew J, Starheim Kristian K, Varhaug Jan Erik, Anderson Dave, Lillehaug Johan R
A novel human NatA Nalpha-terminal acetyltransferase complex: hNaa16p-hNaa10p (hNat2-hArd1).
BMC Biochem 2009;10():15. Epub 2009 mai 29
PMID: 19480662

Starheim Kristian K, Gromyko Darina, Velde Rolf, Varhaug Jan Erik, Arnesen Thomas
Composition and biological significance of the human Nalpha-terminal acetyltransferases.
BMC Proc 2009;3 Suppl 6():S3. Epub 2009 aug 4
PMID: 19660096

Bruland Ove, Fluge Øystein, Akslen Lars A, Eiken Hans G, Lillehaug Johan R, Varhaug Jan E, Knappskog Per M
Inverse correlation between PDGFC expression and lymphocyte infiltration in human papillary thyroid carcinomas.
BMC Cancer 2009;9():425. Epub 2009 des 8
PMID: 19968886

3 forskningspublikasjoner i 2009

Varhaug JE, Gromyko D. Arnesen T, Ryningen A, Lillehaug JR.
Cancer thyreoiodeae; et translasjonsprosjekt
Norsk Kir Forening Vitenskapelige forhandl 2009

Gromyko D, Arnesen T, Ryningen A, Varhaug JE, Lillehaug A.
A novel candidate road to drug treatment of papillary thyroid carcinoma?
World J Surg 2009:83, Suppl 1

Gromyko D, Arnesen T, Ryningen A, Varhaug JE, Lillehaug JR.
The human protein N-terminal acetyltransferase A (hNatA) is a potential thyroid cancer drug target
World Congress on Thyroid Cancer P07. www.thyroid2009.ca

Forskningsprosjekt 911499

The role of Annexin A2 in tumourigenesis and angiogenesis

Prosjektansvarlig: **Anni Vedeler** (Anni.Vedeler@biomed.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Målsettingen for dette prosjektet er å undersøke om deler av Annexin A2 som har en rolle i både metastasedannelse og angiogenese kan benyttes for å skreddersy legemidler. For å få bedre spesifisitet, er aktive domener og nå 7 forskjellige peptider av de aktive domene syntetisert, karakterisert biokjemisk og er under uttesting i et cellesystem.

For å utvikle nye målrettede behandlinger mot forskjellige kreftformer er det viktig å forstå selve mekanismene i cellen som gjør at den utvikler seg til en kreftcelle. Et av proteinene som er involvert i den viktige overgangen fra en normal celle til en kreftcelle er Annexin A2. Det er et multifunksjonelt protein som er en viktig komponent i flere signaloverføringsveier. Annexin A2 er oppregulert i flere krefttyper og ser ut til å være viktig for utvikling av kreft av flere grunner. En grunn skyldes dets egenskap som mRNA-bindende protein hvor det kan regulere syntesen av spesifikke proteiner (f. eks. c-Myc som er involvert i celletransformering). En annen grunn skyldes dets egenskaper som ekstracellulært protein. Annexin A2 på yttersiden av plasmamembranen kan ha en stor rolle ved dannelse av metastaser. Kreftceller produserer mange forskjellige proteaser som bryter ned proteiner på yttersiden av cellemembranen og på den måten ødelegger kontakten mellom celler i et vev. Disse cellene kan da delta i dannelse av metastaser og angiogenese. Annexin A2 er påvist på yttersiden av visse celler hvor den fungerer som reseptorer for proteaser (cathepsin B, plasminogen og tPA) og interagerer med andre proteiner (collagen og tenascin C). Det har derfor vært foreslått at Annexin A2 kan fungere som bindeledd mellom cellen og disse proteasene.

For at en tumor skal vokse seg stor må den ha næring via blodforsyning. Dannelse av nye blodkar er nøye regulert og dannes bare dersom det er et overskudd av faktorer som stimulerer denne nydannelsen. Disse faktorene er det ønskelig å hemme i en kreftbehandling. Vi har gjort forsøk som virker svært lovende på en kultur av to typer humane cellelinjer (co-kultur) i samarbeid med gruppen til prof. Jim Lorens. Den ene cellelinjen består av endotelceller som er i stand til å danne et blodkarlignende system på den andre celletypen som består av glatte muskelceller. Vi viste først at Annexin A2 tilsatt i cellemediet er i stand til å hemme dannelsen av et vaskulært nettverk i dette systemet. Normalt er cellens eget Annexin A2 involvert i å danne blodkar slik at det Annexin A2 som er tilsatt i mediet mest sannsynlig konkurrerer om de samme faktorer derved sørger for at det ikke blir dannet nye blodkar. Deretter har vi vist at domene I og IV av dette proteinet er enda mer potente som hemmere av vaskulær nettverksdannelse. I løpet av 2009 ble 7 forskjellige peptider (29-44 aminosyrer lange) av disse 2 domenene av Annexin A2 syntetisert og karakterisert med henblikk på aggregering. Peptider er veldig utsatt for nedbrytning og for å hemme denne nedbrytningen blir de syntetisert som fusjonspartner til MBP (Maltose Binding Protein) med en linker region med et klippesete for proteasen TEVsom er vel eksponert for klipping i disse tilfeller. Disse peptidene, både som fusjonspartner med MBP og alene, er under testing i co-kultursystemet.

Annexin A2 spiller en sentral rolle i dannelsen av et vaskulært nettverk. Det fungerer i signalnettverket i cellen som reagerer på ytre stimuli, og som i neste omgang setter i gang prosesser for å danne blodkar. Disse funn danner grunnlag for at Annexin A2 eller deler av dette proteinet kan brukes terapeutisk i kreftbehandling.

2 forskningspublikasjoner i 2009

Aukrust, I., Hollås, H., Bertelsen, V., D'Santos, C., Flatmark,T & Vedeler, A
Ubiquitinated Annexin A2 is associated with its cognate mRNA in cytoskeletal mRNP complexes
Konferanse i Lacanau, Frankrike

Raddum, A.M., Evensen, L., Hollås, H., Lorens, J.B. & Vedeler, A.
Annexin A2 Inhibits The Formation of a Vascular Network in a Co-culture System
Konferance i Lacanau, Frankrike

Forskningsprosjekt 911304

Karakterisering av paraneoplastiske autoantistoffer

Prosjektansvarlig: **Christian. A. Vedeler** (christian.vedeler@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Paraneoplastiske antistoffer er viktige markører for underliggende kreft hos pasienter med ulike nevrologiske sykdommer. Slike antistoffer kan påvises ved serologiske metoder ved Nevrologisk Forskningslaboratorium, Haukeland Universitetssykehus.

Paraneoplastiske antistoffer kan påvises i serum og ryggmargsvæske hos pasienter med ulike nevrologiske sykdommer som skyldes en immunologisk kryssreaksjon mellom kreftceller og nevroner. Vi har i et serum materiale fra 974 pasienter med ulike kreftformer påvist 6 ulike paraneoplastiske antistoffer. Vi har vist at Hu antistoff er det vanligst forekommende paraneoplastiske antistoff, og det er hyppigst korrelert til lungekreft. Deretter følger CRMP5 antistoff, som finnes ved ulike kreftformer, men blant thymom pasienter var det det eneste paraneoplastiske antistoff som kunne påvises. Vi har også vist at CRMP5 antistoff er korrelert til limbisk encefalitt. Hvorvidt de paraneoplastiske antistoffene har en funksjon i utviklingen av paraneoplastisk nevrologisk sykdom er usikkert. Vi har fokusert forskningen nå på et av de paraneoplastiske antigenene, Cdr2, som er assosiert med eggstokkreft og paraneoplastisk cerebellar degenerasjon. Vi har vist at Cdr2 er assosiert med et annet autoantistoff, CCDC104. CCDC104 er også et protein med ukjent funksjon, og begge proteinene er lokalisert til cellekjerne og ctyoplasma. Vi har videre vist at Cdr2 er lokalisert til Purkinje celler i cerebellum, og i autopsistudier har vi funnet celledød av Purkinjeceller med uttalt mikroglia aktivering ved paraneoplastisk cerebellær degenerasjon. Vi arbeider nå videre med å studere lokalisasjon og funksjon til Cdr2 og et assosiert protein, Cdr2L. Midler til dette prosjektet har vært overført til 2009 og blitt brukt til laboratoriereagenser for å ferdigstille ovennevnte arbeider.

7 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Petzold Axel, Altintas Ayse, Andreoni Laura, Bartos Ales, Berthele Achim, Blankenstein Marinus A, Buee Luc, Castellazzi Massimiliano, Cepok Sabine, Comabella Manuel, Constantinescu Cris S, Deisenhammer Florian, Deniz Gunnur, Erten Gaye, Espiño Mercedes, Fainardi Enrico, Franciotta Diego, Freedman Mark S, Giedraitis Vilmantas, Gilhus Nils Erik, Giovannoni Gavin, Glabinski Andrzej, Grieb Pawel, Hartung Hans-Peter, Hemmer Bernhard, Herukka Sanna-Kaisa, Hintzen Rogier, Ingelsson Martin, Jackson Samuel, Jacobsen Steve, Jafari Naghmeh, Jalosinski Marcin, Jarius Sven, Kapaki Elisabeth, Kieseier Bernd C, Koel-Simmelink Marleen J A, Kornhuber Johannes, Kuhle Jens, Kurzepa Jacek, Lalive Patrice H, Lannfelt Lars, Lehmensiek Vera, Lewczuk Piotr, Livrea Paolo, Marnetto Fabiana, Martino Davide, Menge Til, Norgren Niklas, Papuc Eva, Paraskevas George P, Pirttilä Tuula, Rajda Cecília, Rejdak Konrad, Ricny Jan, Ripova Daniela, Rosengren Lars, Ruggieri Maddalena, Schraen Susanna, Shaw Gerry, Sindic Christian, Siva Aksel, Stigbrand Torgny, Stonebridge Iva, Topcular Baris, Trojano Maria, Tumani Hayrettin, Twaalfhoven Harry A M, Vécsei László, Van Pesch Vincent, Vanderstichele Hugo, Vedeler Christian, Verbeek Marcel M, Villar Luisa Maria, Weissert Robert, Wildemann Brigitte, Yang Cui, Yao Karen, Teunissen Charlotte E
Neurofilament ELISA validation.
J Immunol Methods 2009 Oct. Epub 2009 okt 24
PMID: 19857497

Monstad S E, Nøstbakken J K, Vedeler C A
CRMP5 antibodies found in a patient with limbic encephalitis and myasthenia gravis.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 Feb;80(2):241-2.
PMID: 19151024

Storstein Anette, Vedeler Christian A
[Paraneoplastic neurological syndromes]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Mar;129(6):524-8.
PMID: 19282889

Monstad Sissel Evy, Knudsen Anette, Salvesen Helga B, Aarseth Jan H, Vedeler Christian A
Onconeural antibodies in sera from patients with various types of tumours.
Cancer Immunol Immunother 2009 Nov;58(11):1795-800. Epub 2009 mar 18
PMID: 19294382

Storstein A, Krossnes B K, Vedeler C A
Morphological and immunohistochemical characterization of paraneoplastic cerebellar degeneration associated with Yo antibodies.
Acta Neurol Scand 2009 Jul;120(1):64-7.
PMID: 19486326

Vedeler C A, Storstein A

Autoimmune limbic encephalitis.
Acta Neurol Scand Suppl 2009.
PMID: 19566502

Totland Cecilie, Bredholt Geir, Haugen Mette, Haukanes Bjørn Ivar, Vedeler Christian A
Antibody to CCDC104 is associated with a paraneoplastic antibody to CDR2 (anti-Yo).
Cancer Immunol Immunother 2009 Aug. Epub 2009 aug 14
PMID: 19680650

1 forskningspublikasjon i 2009

Vedeler C
Paraneoplastic neurologic disorders
J. Neurol Sci 285S1 (2009) S21

Forskningsprosjekt 911491

Paraneoplastiske nevrologiske sykdommer

Prosjektansvarlig: **Christian A. Vedeler** (christian.vedeler@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Paraneoplastiske nevrologisk sykdommer er heterogene med ulike symptomer og funn som kan korreleres til forskjellige former for kreft. Paraneoplastiske nevrologiske antistoffer er viktige for diagnostikk av slike syndromer.

Paraneoplastiske antistoffer kan påvises i serum og ryggmargsvæske hos pasienter med ulike nevrologiske sykdommer som skyldes en immunologisk kryssreaksjon mellom kreftceller og nevroner.

Vi har testet sera fra 555 pasienter med mistanke om paraneoplastisk nevrologisk syndrom for 6 ulike paraneoplastiske nevrologiske antistoffer med ulike serologiske teknikker. Vi fant ett eller flere slike antistoffer hos 66/555 pasienter (12 %) ved hjelp av en immunopresipitasjonsassay som vi tidligere har vist å være mest sensitiv for påvisning av slike antistoffer. De vanligste antistoffene i denne assay var anti-Yo, anti-Hu og anti-CRMP5, og de vanligste syndromene var encefalomyelitt, cerebellar degenerasjon og perifer nevropati. Studien er utført i samarbeid med Kreftregisteret og er innsendt for publikasjon.

Vi har i denne studien også pasientgrupper med ulike kreftformer og paraneoplastiske nevrologiske syndromer uten kjente paraneoplatiske antistoffer som vi vil undersøke nærmere med tanke på nye kreftmarkører.

Vi samarbeider videre med Lungeavdelingen ved Haukeland Universitessykehus for å studere sera fra pasienter med KOLS fulgt over flere år for forekomst av paraneoplastiske antistoffer. Dette for å kunne finne eventuell assosiasjon med tidlig lungekreft.

Innen basalforskning har vi startet et 2-hybrid system for å forsøke å kartlegge funksjonelle egenskaper til et viktig paraneoplastisk antigen, Cdr2. Dette antistoffet studerer vi nå i sera fra pasienter med gynekologisk kreft og korrelerer forekomst i ovariekreftbiopsier, samt i annet kreftmateriale og normalt vev.

Vi arbeider også videre med studier av lokalisasjon og funksjon til Cdr2 og et assosiert protein, Cdr2L. Det vises forøvrig til rapport vedrørende karakterisering av paraneoplastiske autoantistoffer.

7 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Monstad S E, Nøstbakken J K, Vedeler C A
CRMP5 antibodies found in a patient with limbic encephalitis and myasthenia gravis.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 Feb;80(2):241-2.
PMID: 19151024

Storstein Anette, Vedeler Christian A
[Paraneoplastic neurological syndromes]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Mar;129(6):524-8.
PMID: 19282889

Monstad Sissel Evy, Knudsen Anette, Salvesen Helga B, Aarseth Jan H, Vedeler Christian A
Onconeural antibodies in sera from patients with various types of tumours.
Cancer Immunol Immunother 2009 Nov;58(11):1795-800. Epub 2009 mar 18
PMID: 19294382

Storstein A, Krossnes B K, Vedeler C A
Morphological and immunohistochemical characterization of paraneoplastic cerebellar degeneration associated with Yo antibodies.
Acta Neurol Scand 2009 Jul;120(1):64-7.
PMID: 19486326

Vedeler C A, Storstein A
Autoimmune limbic encephalitis.
Acta Neurol Scand Suppl 2009.
PMID: 19566502

Totland Cecilie, Bredholt Geir, Haugen Mette, Haukanes Bjørn Ivar, Vedeler Christian A
Antibody to CCDC104 is associated with a paraneoplastic antibody to CDR2 (anti-Yo).
Cancer Immunol Immunother 2009 Aug. Epub 2009 aug 14
PMID: 19680650

Petzold Axel, Altintas Ayse, Andreoni Laura, Bartos Ales, Berthele Achim, Blankenstein Marinus A, Buee Luc, Castellazzi Massimiliano, Cepok Sabine, Comabella Manuel, Constantinescu Cris S, Deisenhammer Florian, Deniz Gunnur, Erten Gaye, Espiño Mercedes, Fainardi Enrico, Franciotta Diego, Freedman Mark S, Giedraitis Vilmantas, Gilhus Nils Erik, Giovannoni Gavin, Glabinski Andrzej, Grieb Pawel, Hartung Hans-Peter, Hemmer Bernhard, Herukka Sanna-Kaisa, Hintzen Rogier, Ingelsson Martin, Jackson Samuel, Jacobsen Steve, Jafari Naghmeh, Jalosinski Marcin, Jarius Sven, Kapaki Elisabeth, Kieseier Bernd C, Koel-Simmelink Marleen J A, Kornhuber Johannes, Kuhle Jens, Kurzepa Jacek, Lalive Patrice H, Lannfelt Lars, Lehmensiek Vera, Lewczuk Piotr, Livrea Paolo, Marnetto Fabiana, Martino Davide, Menge Til, Norgren Niklas, Papuc Eva, Paraskevas George P, Pirttilä Tuula, Rajda Cecília, Rejdak Konrad, Ricny Jan, Ripova Daniela, Rosengren Lars, Ruggieri Maddalena, Schraen Susanna, Shaw Gerry, Sindic Christian, Siva Aksel, Stigbrand Torgny, Stonebridge Iva, Topcular Baris, Trojano Maria, Tumani Hayrettin, Twaalfhoven Harry A M, Vécsei László, Van Pesch Vincent, Vanderstichele Hugo, Vedeler Christian, Verbeek Marcel M, Villar Luisa Maria, Weissert Robert, Wildemann Brigitte, Yang Cui, Yao Karen, Teunissen Charlotte E
Neurofilament ELISA validation.
J Immunol Methods 2009 Oct. Epub 2009 okt 24
PMID: 19857497

1 forskningspublikasjon i 2009

Vedeler C
Paraneoplastic neurologic disorders
J Neurol Sci 285S1 (2009) S21

Forskningsprosjekt 911219

Prevention and treatment of gastric cancer by bioactive fatty acids

Prosjektansvarlig: **Asgaut Viste** (asgaut.viste@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Bioaktive fettsyrer og kreftutvikling i magesekken

I en eksperimentell dyrestudie har vi kunnet vise at bioaktive fettsyrer som vi finner i fiskeolje kan redusere utviklingen av kreft i magesekken.

Teoretisk har bioaktive fettsyrer som omega-3 flerumettede fettsyrer i fiskeolje og tetradecylthioeddiksyre (TTA) en gunstig effekt mot flere typer kreftceller. Høyt inntak av mettede fettsyrer kan muligens øke frekvensen av ulike kreft typer. Vi har brukt en kirurgisk refluksmodell der innhold fra tynntarm føres tilbake til magesekken. Dette induserer kreft i magesekken etter modellen: kronisk betennelse – celleforandringer – kreft. Vi ønsket å undersøke om en diett rik på mettede fettsyrer i kombinasjon med bioaktive fettsyrer har innvirkning på kreftutviklingen i denne modellen. Hos 210 mannlige Wistar rotter ble det anlagt en forbindelse mellom tynntarm og magesekk. 185 rotter ble inkludert og delt inn i 5 behandlingsgrupper. 1) Lav fett (LF) diett med 7 % mettet fett, 2) Høy fett (HF) diett med 25 % mettet fett, 3) HF + 0.375 % TTA, 4) HF + 10.4% fiskeolje og 5) HF + 10.4% fiskeolje + 0.375% TTA. Etter 50 uker med behandling ble dyrene avlivet og magesekk med anastomose fjernet. Hele magesekken med anastomose ble undersøkt makroskopisk og mikroskopisk. Immunhistokjemisk farging på COX2 (cyclooxygenase-2), PCNA (proliferating cell nuclear antigen) og p53 (tumor suppressor gen protein) ble utført der utvikling av kreft ble funnet. Makroskopiske og mikroskopiske tumores ble kun funnet i magesekken. Det ble funnet øket, men ikke signifikant forekomst av kreft i HF gruppen (35.1 %) sammenlignet med LF gruppen (21.1 %). Både TTA (16.2 %) og fiskeolje (21.1 %) reduserer forekomsten av kreft i forhold til HF gruppen. Ved kombinasjon av TTA og fiskeolje med HF diett, observerte vi en signifikant reduksjon av kreftutvikling (8.6 %) med p=0.01. Immunhistokjemisk farging av adenocarcinom med COX2 og PCNA viste en positiv tendens av både økt celleaktivitet og betennelsesprosesser, men uten signifikans mellom gruppene. p53 viste en negativ tendens uten signifikans mellom gruppene. Vi konkluderer med at både fiskeolje og TTA reduserer forekomsten av kreft i magesekken, ved kombinasjon av fiskeolje og TTA reduseres denne signifikant. Fiskeolje forhindrer ikke utviklingen av adenocystisk proliferasjon, men ser ut til å forhindre at denne går over til kreft. TTA forhindrer utviklingen av adenocystiske proliferasjoner.

2 forskningspublikasjoner i 2009

Christensen B, Berge K, Wergedahl H, Berge R K, Svendsen E, Viste A
Bioaktive fettsyrer og carcinogense ved ventrikkelcancer. En eksperimentell studie.
Vestnorsk gastroforum

Christensen B, Berge K, Wergedahl H, Berge R K, Svendsen E, Viste A
Bioaktive fettsyrer og carcinogense ved ventrikkelcancer. En eksperimentell studie.
Vitenskapelige forhandlinger. Norsk Kirurgisk Forenings Høstmøte 2009;73.

Forskningsprosjekt 911345

Vevskarakterisering ved betennelse og kreft med nye ultralydmetoder

Prosjektansvarlig: **Svein Ødegaard** (svein.odegaard@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Det er vanskelig å skille ondartet fra godartet vev med bildemetoder. Vi bruker ultralyd til å karakterisere vev og ønsker bl.a. å redusere bruk av vevsprøver (biopsier), særlig fra pasienter hvor dette er beheftet med økt risiko og fra vanskelige anatomiske områder. Metoder som elastografi og kontrastultralyd har gitt nye diagnostiske muligheter.

Prosjektet har så langt gitt oss betydelig kunnskap om bruk av ultrasonografiske, sonoelastografiske og kontrastultralydundersøkelser av vev, både ved bruk av ekstern ultralyd (UL) og endosonografi (EUS). Undersøkelsene er gjort både in vitro og in vivo, sistnevnte også som peroperative undersøkelser og deretter in vitro studier av operert vev for så å sammenligne med patologens vurdering av vevet. Kontrastundersøkelser kartlegger bl.a. perfusjon i vevet og gir også spesifikke svar ved enkelte ondartede vs. godartede tilstander. Det er publisert to større artikler (i 2008)som omhandler teknologiske problemstillinger ved bruk av sonoelastografi (publisert i Ultrasound in Med & Biol ved R. Havre et al) og sammenligning mellom histologi og ultralydbilder (publisert i Scand J Gastroenterol ved Kim Nylund et al). Et arbeid er til vurdering i "Endoscopy", dette omhandler rektumsvulster og hovedforfatter er Jo Waage, kir.inst. Kim Nylund arbeider med flere prosjekter for karakterisering av vev ved Crohn's sykdom, og Roald Havre har ferdig data og er klar til å publisere et klinisk materiale om EUS-sonoelastografi ved svulster i fordøyelseskanalen og et arbeide om maligne og benigne lymfeknuter. Gilja og Ødegaard er kursledere for et større internasjonalt møte i Bergen i juni 2010 om disse problemstillinger. Dette møtet er i regi av den europeiske ultralydforeningens "Euroson School". Dette prosjektet vil bli videreført innenfor rammen av MedViz og både Havre, Nylund og Waage forventes å disputere innen to år. Hoff disputerer i februar 2010 på vevsstrain i spiserøret.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Odegaard S, Volkmann H L von, Havre R F, Nesje L B
Endoscopic ultrasonography of the small bowel.
Endoscopy 2009;41 Suppl 2():E8-9. Epub 2009 jan 29
PMID: 19180426

Hoff Dag Arne Lihaug, Gregersen Hans, Odegaard Svein, Liao Donghua, Hatlebakk Jan Gunnar
Mechanosensation and mucosal blood perfusion in the esophagus of healthy volunteers studied with a multimodal device incorporating laser Doppler flowmetry and endosonography.
Dig Dis Sci 2010 Feb;55(2):312-20. Epub 2009 feb 25
PMID: 19241164

Nylund Kim, Ødegaard Svein, Hausken Trygve, Folvik Geir, Lied Gülen Arslan, Viola Ivan, Hauser Helwig, Gilja Odd-Helge
Sonography of the small intestine.
World J Gastroenterol 2009 Mar;15(11):1319-30.
PMID: 19294761

7 forskningspublikasjoner i 2009

Waage JER
Sonoelastografi av rektumtumores
TEM Scand meeting, Bergen

Waage JER, Havre RF, Ødegaard S, Baatrup G.
Sonoelastografi av rektumtumores
NFUD abstrakt, Oslo, førsteprisvinner

Gilja OH
CEUS of liver tumors
Scand J Gastroenterol abstrakthefte Nordisk gastrokongress, Stavanger

Nesje LB.
Endoscopic ultrasound of the upper GI tract
Scand J Gastroenterol abstrakthefte Nordisk gastrokongress, Stavanger

Havre RF, Waage JE, Ødegaard S, Gilja OH, Nesje LB

Strain Ratio-a tool for quantification of elastgrams in vitro. Proceedings of the 21th Euroson congress
Euroson abstract

Havre RF, Ødegaard S, Gilja OH, Nesje LB.
Endoscopic elastography of pancreatic disease
Ultrasound Med Biol 2009;35:S207

Ødegaard S, Gilja OH, Matre K
Innføring i abdominal ultrasonografi
Fagbokforlaget ISBN 978-82-450-0727-5

Forskningsprosjekt 911500

Identifying new therapeutic compounds against cancer using in vitro and in vivo screening models - basic mechanisms and developments towards the clinic

Prosjektansvarlig: **Anne Margrete Øyan** (Anne.Oyan@gades.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Development of promising new drugs against cancer- a study towards the clinic

Screening av et panel av småmolekyler isolert fra urter og planter benyttet innen Tradisjonell Kinesisk Medisin (TCM) i ny cellekulturmodell har potensiale til identifikasjon av nye stoff som kan påvirke fundamentale cellulære reguleringsprinsipp og bli modifisert videre til nye medikamenter i kreftbehandling.

I dette prosjektet er det etablert en ny cellekulturmodell for å studere stegvis utvikling av prostatakreft. Utgangspunktet er normale kjertelceller fra prostata, tatt fra godartete område av prostata som er operert ut av pasient med prostatakreft. Cellene (EP156T) er først blitt immortaliserte ved å overuttrykke rekombinant telomerase. I kultur brukte vårt laboratorium biologisk seleksjonspress over lang tid slik at cellene først gjennomgikk epitelial til mesenchymal transisjon (EMT) (EPT1 celler) og deretter utviklet seg til kreftceller (EPT2 celler). Cellemodellen består derfor nå av 3 helt ulike celletyper utviklet fra den første benigne modercellen. De 3 celletypene har svært ulik fenotype og funksjonelle egenskaper, men med relativt normale kromosomer, inkludert felles mindre kromosomavvik. Genomomfattende genekspresjonsanalyser viser at genuttrykket varierer betydelig mellom cellene. Spesielt viktig er en koordinert nedregulering av genmoduler, altså flere gener og ikke bare enkeltsignaturer, som koder for strukturer som binder naboceller fast til hverandre. Dette medfører, som vi har påvist i kontrollerte forsøk, større evne til å invadere og migrere hos celler som har gjennomgått EMT i forhold til modercellen. EMT spiller en normal rolle i fosterutvikling og i utvikling av mer aggressiv kreft fra etablerte svulster. I vår modell har vi imidlertid funnet en ny rolle for EMT i tidlig kreftutvikling. Ved kreft er fokus ofte på mutasjoner og genskader. Men det er en svært viktig innsikt at i tillegg må normale genprogrammer fungere for å bli utnyttet av kreftceller. Dette åpner opp for utvikling av terapiformer som prøver å kontrollere feilregulering av normale genprogrammer. Cancer stamceller er ofte resistente overfor kjemoterapi, eller resistens øker ved gjentatt behandling. I den etablerte cellemodellen har EPT1 celler mange signaturer felles med stamceller og vår hypotese er at EMT-programmet kan avsløre molekylære mål for kreftbehandling ved screening av paneler av kjemiske forbindelser. I august 2009 ble samme innfallsvinkel fremhevet i tidsskriftet Cell og ble karakterisert som et internasjonalt gjennombrudd innen screeningstrategier for nye behandlingsprinsipper. Ved bruk av avansert ChIP-chip-teknologi, som kan vise enzymatiske endringer av kromatinet i genregulerende område, har vi påvist mønster der modifikasjon av bestemte aminosyrer i kromatinet og i DNA metylering samsvarer med koordinerte endringer av funksjonelle og strukturelle genekspresjonsmoduler påvist ved mikromatriseanalyse i benigne celler, i celler som har gjennomgått EMT (EPT1) og i kreftceller. På denne måten kan vi identifisere forandringer i genmønster som inngår i ulike signalveier og epigenetiske mekanismer berørt ved behandling med TCM småmolekyler.

Over 300 ulike TCM småmolekyler er nå testet og ett av disse stoffene viser seg å indusere fenotypiske forandringer i EPT1 celler og transformerte celler. Cellene dør etter 10 dager selv ved lave konsentrasjoner. Analyser av genutrykk har vist signalveien som blir påvirket. Et siste funn er identifikasjon av stoff som dreper 90 % av de transformerte cellene i vår modell. Dette molekylet har evne til å redusere migrasjon i TGFB induserte EPT1 celler. Effekten var spesielt stor i celler med høy evne til proliferasjon, og ved å anvende spesifikke hemmere har vi identifisert p38 MAP kinase signalveien som et viktig mål. Screening av nye stoffer fortsetter. Utvikling av dyremodell og tredimensjonale modeller representerer nødvendige steg videre fram mot klinisk utnytting.

Prosjektet er en del av 2 EU FP7 (IRSES) Staff exchange programs: TCMCANCER and PPI-MARKER
Prosjektet vil også understøtte en studie og mikromatriseanalyse av til sammen 90 prostata cancer-og benigne prøver som nå undersøkes i vårt laboratorium.

9 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Hatfield Kimberley, Øyan Anne M, Ersvaer Elisabeth, Kalland Karl-Henning, Lassalle Philippe, Gjertsen Bjørn T, Bruserud Øystein
Primary human acute myeloid leukaemia cells increase the proliferation of microvascular endothelial cells through the release of soluble mediators.
Br J Haematol 2009 Jan;144(1):53-68. Epub 2008 okt 30
PMID: 19016730

Salvesen H B, Carter S L, Mannelqvist M, Dutt A, Getz G, Stefansson I M, Raeder M B, Sos M L, Engelsen I B, Trovik J, Wik E, Greulich H, Bø T H, Jonassen I, Thomas R K, Zander T, Garraway L A, Oyan A M, Sellers W R, Kalland K H, Meyerson M, Akslen L A, Beroukhim R
Integrated genomic profiling of endometrial carcinoma associates aggressive tumors with indicators of PI3 kinase activation.
Proc Natl Acad Sci U S A 2009 Mar;106(12):4834-9. Epub 2009 mar 4
PMID: 19261849

Ke Xi-Song, Qu Yi, Rostad Kari, Li Wen-Cheng, Lin Biaoyang, Halvorsen Ole Johan, Haukaas Svein A, Jonassen Inge, Petersen Kjell, Goldfinger Naomi, Rotter Varda, Akslen Lars A, Oyan Anne M, Kalland Karl-Henning
Genome-wide profiling of histone h3 lysine 4 and lysine 27 trimethylation reveals an epigenetic signature in prostate carcinogenesis.
PLoS One 2009;4(3):e4687. Epub 2009 mar 5
PMID: 19262738

Øyan Anne Margrete, Anensen Nina, Bø Trond Hellem, Stordrange Laila, Jonassen Inge, Bruserud Øystein, Kalland Karl-Henning, Gjertsen Bjørn Tore
Genes of cell-cell interactions, chemotherapy detoxification and apoptosis are induced during chemotherapy of acute myeloid leukemia.
BMC Cancer 2009;9():77. Epub 2009 mar 5
PMID: 19265549

Kalland Karl-Henning, Ke Xi-Song, Øyan Anne Margrete
Tumour virology--history, status and future challenges.
APMIS 2009 May;117(5-6):382-99.
PMID: 19400863

Johannessen T-C A, Wang J, Skaftnesmo K-O, Sakariassen P Ø, Enger P Ø, Petersen K, Øyan A M, Kalland K-H, Bjerkvig R, Tysnes B B
Highly infiltrative brain tumours show reduced chemosensitivity associated with a stem cell-like phenotype.
Neuropathol Appl Neurobiol 2009 Aug;35(4):380-93.
PMID: 19508445

Moen Ingrid, Øyan Anne Margrete, Kalland Karl-Henning, Tronstad Karl Johan, Akslen Lars Andreas, Chekenya Martha, Sakariassen Per Øystein, Reed Rolf Kåre, Stuhr Linda Elin Birkhaug
Hyperoxic treatment induces mesenchymal-to-epithelial transition in a rat adenocarcinoma model.
PLoS One 2009;4(7):e6381. Epub 2009 jul 28
PMID: 19636430

Rostad Kari, Hellwinkel Olaf J C, Haukaas Svein A, Halvorsen Ole J, Øyan Anne M, Haese Alexander, Budäus Lars, Albrecht Heiko, Akslen Lars A, Schlomm Thorsten, Kalland Karl-Henning
TMPRSS2:ERG fusion transcripts in urine from prostate cancer patients correlate with a less favorable prognosis.
APMIS 2009 Aug;117(8):575-82.
PMID: 19664128

Reikvam Håkon, Hatfield Kimberley J, Oyan Anne M, Kalland Karl H, Kittang Astrid O, Bruserud Oystein
Primary human acute myelogenous leukemia cells release matrix metalloproteases and their inhibitors: release profile and pharmacological modulation.
Eur J Haematol 2009 Nov. Epub 2009 nov 17
PMID: 19922462

8 forskningspublikasjoner i 2009

Ke X, Qu Y, Rotter V, Øyan AM, Kalland KH
Global profilingof histone and DNA methylation reveals epigenetic-based gene regulation during EMT and transformation in a prost
Abcam, Chromatin Meeting; Costa Rica, 2009

Ke X, Qu Y, Rotter V, Rostad K, Akslen LA, Oyan AM, Kalland KH
Genome-wide profiling of H3 lysine 4 and lysine 27 trimethylation reveals an epigenetic signature in prostate carcinogenesis
Stem Cell Conference, Singapore, 2009

Ke X, Qu Y, Rotter V, Goldfinger N, Rostad K, Hovland R, Akslen LA, Oyan AM, Kalland KH
A novel model of stepwise prostate carcinogenesis in culture
Stem Cell Conference, Singapore, 2009

Moen I, Øyan AM, Kalland KH, Tronstad KJ, Akslen LA, Chekenya M, Sakariassen PØ, Reed RK, Stuhr LEB
Hyperoxic Treatment induces Mesenchymal-to-Epithelial Transition in a Rat Adenocarcinoma Model.

Tumor Microenvironment: Progression, Therapy and Prevention, Versilles, France, 2009

Johannessen TCA, Wang J, Skaftnesmo KO, Sakariassen PØ, Enger PØ, Petersen K, Øyan AM, Kalland KH, Bjerkvig R, Tysnes BB.
Highly infiltrative brain tumors show reduced chemosensitivity associated with a stem cell-like phenotype.
Proceedings of American Association for Cancer Research 50 (182): 45, 2009

Straume O, Shimamura T, Oyan AM, Lampa M, Borgman CL, Short S, Kang Soo-Young, Randolph W, Chen L, Collet K, Kwok-Kin Wong, Sharpio GI, Kalland KH, Folkman J, Akslen LA, Naumov G
Suppression of heat shock Protein 27 induces long-term dormancy in human breast cancer.
Proceedings of American Association for Cancer Research 50 (159): 39, 2009

Ke X, Qu Y, Rotter V, Hovland R, Akselen LA, Øyan AM, Kalland KH.
Epithelial to mesenchymal transition of a primary prostate cell line before malignant transformation with switches of cell adhes
Proceedings of American Association for Cancer Research 50 (223): 55, 2009

Ke X, Qu Y, Rostad K, Wen-C Li, Lin B, Halvorsen OJ, Haukaas SA, Jonassen I, Petersen K, Goldfinger N, Rotter V, Akselen LA, Øyan AM, Kalland KH.
Genome-wide profiling of histone H3 lysine4 and lysine27 trimethylation reveals an epigenetic signature in prostate carcinogenes
Proceedings of American Association for Cancer Research 50 (511): 121, 2009

Forskningsprosjekt 911346

A double-blind, placebo-controlled multicentre trial of memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies

Prosjektansvarlig: **Dag Årsland** (daa@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Memantine for Lewy body dementia: A multicentre RCT

Dette er en kliniker-initiert, uavhengig legemiddelundersøkelse av en betydelig pasientgruppe der det for de fleste ikke finnes godkjent behandling. Målsettingen er å undersøke effekt og sikkerhet av memantin for pasienter med demens med Lewylegemer og Parkinsons sykdom med demens.

Det finnes i dag ingen godkjent behandling av pasienter med demens med Lewylegemer, en stor pasientgruppe med rask demensutvikling, stort forbruk av helsetjenester, og betydelig redusert funksjon og livskvalitet. Det finnes heller ingen placebo-kontrollerte undersøkelser med memantin i denne pasientgruppen.

Målsettingen basert på styrkeberegninger var å inkludere 74 pasienter.

Rekruttering og inklusjon av forsøkspersoner tok noe lengre tid enn beregnet, men ble i 2008 avsluttet etter at av totalt 132 screenede kandidater 76 forsøkspersoner ble randomisert. Disse pasientene er fordelt på to sentre i England (King's College London og North Essex), ett i Malmø og ett i Stavanger. Inklusjon av nye kandidater ble avsluttet høsten 2008. Behandlingstiden er 24 uker og de aller fleste deltakere har gjennomført studien. Siste deltaker gjennomførte den avsluttende undersøkelsen i slutten av februar 2009. Det primære effektmål er global klinisk forandring i forhold til situasjonen ved studiestart, der de mange ulike symptomområdene tas hensyn til, det vil si kognisjon, parkinsonisme, våkenhet, og psykiatriske symptomer som apati og synshallusinasjoner. Sekundære effektmål er standardiserte symptomskalaer av spesifikke kognitive funksjoner, samt livskvalitet og daglig funksjonsevne. Databasen ble i 2009 renset og lukket og analysene startet våren 2009.

Første artikkel ble publisert i Lancet Neurology; "Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial" og resultatene ble også presentert på poster under The 13th International Congress for Movement Disorders 2009 i Paris. Det arbeides nå med flere artikler basert på materialet. To arbeider er ferdigskrevet og sendt til vurdering: En artikkel ser på effekten på søvnforstyrrelser, og en annen ser på endringer ved seponering ifm studieavslutning, og ser på forløpet i en åpen forlengelsesstudie på 16 uker.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Aarsland Dag, Ballard Clive, Walker Zuzana, Bostrom Fredrik, Alves Guido, Kossakowski Katja, Leroi Iracema, Pozo-Rodriguez Francisco, Minthon Lennart, Londos Elisabet
Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial.
Lancet Neurol 2009 Jul;8(7):613-8. Epub 2009 jun 10
PMID: 19520613

1 forskningspublikasjon i 2009

Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K, Leroi I.
A double-blind, placebo-controlled multicentre trial of memantine in patients with Parkinson’s disease dementia and dementia wit
MDS 13th International Congress, Paris, June

Forskningsprosjekt 911390

Etablere biomarkører for demens med Lewy legemer og demensutvikling ved Parkinsons sykdom

Prosjektansvarlig: **Dag Årsland** (daarsland@gmail.com), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Formålet med prosjektet er å etablere nye metoder for diagnostikk og prognose for pasienter med demens og Parkinsons sykdom.

Kunnskap om biomarkører for differensialdiagnose ved demens og prognose for Parkinsons sykom vil umiddelbart kunne omsettes til klinisk relevant informasjon for en stor gruppe eldre pasienter, og vil kunne bidra til utvikling av nye medikamenter til denne pasientgruppen.

Prosjektet er basert på ParkVest og DemVest. der det er samlet inn spinalvæske fra 120 pasienter med Parkinsons sykdom og 60 pasienter med mild demens. I tillegg er vi igang med å samle inn CSF fra friske kontrollpersoner. Analyser av Alzheimer-markører ble gjennomført i 2009, og for tiden analyseres cytokiner. Det arbeides også med å utvikle metode for analyse av alpha-synuclein. Samtidig rekrutteres pasienter med DLB fortløpende.

De kliniske 3-års data er ferdige i mars, og vi vil da kunne studere om CSF markører kan predikere det kliniske forløp. Vi vil videre undersøke om det er sammenheng mellom CSF markører og kortikal atrofi målt ved MRI. I tillegg til de to publiserte artikler, har vi to artikler til vurdering, og forventer flere artikler i 2011. Ved en misforståelse ble det dessverre ikke søkt om nye midler for 2010, noe som medfører at aktiviteten vil bli noe redusert. Vi vil som anbefalt søke om et tredje finansieringsår for 2011 der vi håper å ta igjen det tapte.

I samarbeid med forskere fra Wolfson Centre for Age-Related Diseases ved King’s College i London har vi etablert en forskningsgruppe med spisskompetanse innen analyse av proteiner og nevrotransmittere i spinalvæske. Håndtering og analyser av spinalvæsken vil bli gjennomført ved Nevrologisk Forskningslaboratorium ved Haukeland sykehus og Forskningslaboratoriet ved Stavanger Universitetssjukehus.

Det ble i 2008 publisert en artikkel; "Neuropsychiatric correlates of cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease". Flere analyser og metoderutvikling er foretatt på materiale fra baseline.

Metodeutvikling og evaluering av Alphasynuclein protein som biomarkør i pasient CSF (Demvest cohorts) er blitt gjennomført i 2009 og resulterte i publisert artikkel; "alpha-synuclein antibodies recognize a protein present at lower levels in the CSF of patients with dementia with Lewy bodies" .

Det er også undersøkt om eksisterende demensmarkører kan reflektere neuropsykiatriske symptomer hos pasienter med tidlig Parkinsons symptom. Resultatene sendes snart for submission.

Samarbeidet med Gøteborg Universitet (Sahlgrenska Akademin) og King's College London er blitt videreført i 2009 og har resultert i følende publikasjon; "CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment".

Vi samarbeider også med Gøteborg Universitet (Sahlgrenska Akademin) om protein modifiseringer hos pasienter med neurodegenerative sykdommer. Vi har nå gjennomført et samarbeid som har resultert i en artikkel og dette skal sendes for publisering; "Identification of novel fragments of a-synuclein in human brain tissue".

En artikkel om undersøkelse av demensmarkører hos pasienter med tidlig Parkinsons symptom (CSF prøver)er under review hos internasjonalt tidsskrift; "CSF Amyloid-β and Tau proteins, and cognitive performance in early and untreated Parkinson’s Disease. The Norwegian ParkWest study".

I tillegg har vi gjennomført undersøkelser om demensmarkører kan skille AD fra DLB og PDD. Resultater er sendt til internasjonalt tidsskrift: "CSF Amyloid-beta 38 as a novel diagnostic marker for dementia with Lewy bodies".

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Mattsson Niklas, Zetterberg Henrik, Hansson Oskar, Andreasen Niels, Parnetti Lucilla, Jonsson Michael, Herukka Sanna-Kaisa, van der Flier Wiesje M, Blankenstein Marinus A, Ewers Michael, Rich Kenneth, Kaiser Elmar, Verbeek Marcel, Tsolaki Magda, Mulugeta Ezra, Rosén Erik, Aarsland Dag, Visser Pieter Jelle, Schröder Johannes, Marcusson Jan, de Leon Mony, Hampel Harald, Scheltens Philip, Pirttilä Tuula, Wallin Anders, Jönhagen Maria Eriksdotter, Minthon Lennart, Winblad Bengt, Blennow Kaj
CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment.
JAMA 2009 Jul;302(4):385-93.
PMID: 19622817

Ballard Clive, Jones Emma L, Londos Elisabet, Minthon Lennart, Francis Paul, Aarsland Dag
alpha-synuclein antibodies recognize a protein present at lower levels in the CSF of patients with dementia with Lewy bodies.
Int Psychogeriatr 2009 Sep. Epub 2009 sep 14
PMID: 19747426

Korttidsprosjekt 911331

Svangerskapsutfall som prediktor for mental helse og fertilitet-ein klinisk relevant studie på data fra Medisinsk fødselsregister og Den norske mor og barn-undersøkelsen

Prosjektansvarlig: **Eva Biringer** (eva.biringer@helse-fonna.no), Helse Fonna HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Svangerskapsutkomme og mental helse

Ein del foreldre slit med mentale helseplager etter spontanabort, dødfødsel eller komplikasjonar ved svangerskap og fødsel. Kopling av informasjon om mental helse frå deltakarane i Den norske mor og barn-undersøkelsen med data frå Medisinsk fødselsregister vil gi unike sjansar for å studere samanhangar mellom svangerskapsutkomme og mental helse.

I vår del av verda har medisinske framsteg og betra svangerskapsomsorg har ført til ein stor reduksjon i komplikasjonar rundt svangerskap og fødsel, spontanabort og dødfødslar. Likevel endar omtrent ti prosent av alle svangerskap med spontanabort og omtrent seks promille med dødfødsel. Omtrent tre prosent av alle barn blir fødde med større misdanningar.

Det er normalt at mødre og fedre sørgjer etter tap av ufødd barn. Nokre studier har vist at kvinner som har opplevd dødfødsel har meir angst og depresjon enn andre kvinner i påfølgande svangerskap. Per i dag er det likevel mange forhold omkring dette temaet som bør kartleggast meir.

Dette prosjektet er basert på ei planlagt kopling mellom data fra Den norske mor og barn-undersøkelsen (styrt frå Folkehelseinstituttet) og Medisinsk fødselsregister. Studien kjem til å fokusere på omtrent 32 000 norske svangerskap. Målet med prosjektet er å finne mentale, helsemessige og sosiale faktorar som heng saman med auka risiko for mentale plager hos foreldre i etterkant av uønska svangerskapsutfall og å kva faktorar som beskyttar mot langvarige psykiske etterverknader. Vidare er planen å undersøke om det å ha mentale helseplager i seg sjølv er forbunde med endra risiko for uønskte hendingar under svangerskap eller fødsel. Per i dag avventer ein dei tillatingane som er naudsynte for å begynne arbeidet med dataene.

Resultata frå den planlagde studien vil kunne vere til nytte for helsesøstrer, jordmødrer og lækjarar som er ansvarlege for gravide og fødande. Resultata kan og komme til nytte for helsemyndigheitene i deira planlegging av det norske svangerskapsomsorgstilbodet og for kvinner og menn som slit med psykiske plager etter uønskte hendingar rundt det å få barn.

Korttidsprosjekt 911478

Funksjon etter lateral og posterolateral tilgang ved totalproteseoperasjon i hoften

Prosjektansvarlig: **Bård Bogen** (babo@haraldsplass.no), Haraldsplass Diakonale Sykehus
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Bakre vs lateral tilgang ved totalproteseoperasjon i hofte.

I Norge er det vanligere med bruk av lateral tilgang enn bakre tilgang ved innsetting av totalprotese i hoften. Tidligere studier har vist at det er liten forskjell mht luksasjoner, men funksjon og mobilitet er i liten grad undersøkt.

Ved Haraldsplass Diakonale Sykehus ble det i mars 08 startet en randomisert kontrollert studie for å se på eventuelle forskjeller ved lateral og bakre tilgang. Leder for prosjektet er overlege Magdalena Mashadi og veileder er professor Eirik Solheim ved UiB.

Bakgrunnen for at vi ønsker å se på forskjellene er at de ulike tilgangene affiserer ulike muskler og hypotesen er at musklene som affiseres ved lateral tilgang har større påvirkning på gangfunksjonen enn de som affiseres ved bakre tilgang. Som outcomes er det derfor lagt vekt på ganghastighet og forflytningsevne, i tillegg til at smerte og funksjon registreres.

Styrkeberegninger anslo at vi trengte 40 deltakere i hver gruppe, dvs. 80 til sammen. Inklusjonsraten var jevnt over brukbar i 2008, med ca 20 inklusjoner. I første halvdel av 2009 var inklusjonsraten lavere, grunnet at kirurgene i gruppen var på studieopphold i utlandet store deler av vinteren og våren. Fra og med høsten 2009 er inklusjonsraten tatt betraktelig opp, og deltaker nr 51 er inkludert. Ganske mange av de første inkluderte har nå vært til 1-årsoppfølging. Prosjektmedarbeider Bård Bogen administrerer datainnsamlingen, og er av den grunn blindet for tilgang. Derfor er det enda ikke gjort noen analyser på forskjeller basert på innsamlede data. Med nåværende inklusjonsrate kan vi regne med å være ferdige i løpet av våren 2010, med siste 1-årskontroll våren 2011. Prosjektleder Mashadi presenterte protokollen og data for hele gruppen, uavhengig av tilgang, på ortopedenes høstmøte 2009. Av annen aktivitet er det knyttet en masterstudent fra Seksjon fra fysioterapivitenskap (UiB) til prosjektet. Hun bruker elektronisk bevegelsesanalyse for å se på forskjeller i gangfunksjon mellom gruppene. Hun har samlet inn data på 15 pasienter som hun vil bruke i sin mastergradsoppgave, men vi fortsetter å bruke bevegelsesanalyseutstyret i videre testing, med tanke på å lage et eget paper basert på disse resultatene. Studenten tar sikte på å levere sin masteroppgave i april/mai 2010. Det er sendt endringsmelding til REK for dette.

I 2009 har prosjektmedarbeider Bård Bogen stått for det meste av datainnsamlingen, og har kunnet gjøre dette i egen stilling som FoU-leder på Fysioterapiavdelingen ved Haraldsplass Diakonale Sykehus. Av de tildelte midlene fra Helse Vest har det derfor kun blitt brukt penger på å lønne aktivitet som har gått ut over ordinær arbeidstid. Bogen går snarlig ut i permisjon som PhD-stipendiat, og det vil være nødvendig å lønne en prosjektmedarbeider for å kunne fortsette inkluderingen. Vi håper derfor det vil la seg gjøre å overføre de resterende midlene til 2010.
Avslutningsvis vil vi si at dette er et prosjekt som vi mener det er et klinisk behov for og som er gjennomførbart på skissert måte. Vi ser frem til å begynne å se på resultatene, som forhåpentligvis vil kunne inngå i overlege Mashadis PhD-grad.

1 forskningspublikasjon i 2009

Mashadi M, Aga P, Bogen B, Solheim E
Sammenligning av lateral og bakre tilgang ved innsetting av totalprotese i hoften - en randomisert, kontrollert studie
Norsk ortopedisk forening - Høstkongressen oktober 2010

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
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Osteoporose er et stort helseproblem i den vestlige verden, og hoftebrudd er assosiert med høy sykelighet og dødelighet. Norge har en av verdens høyeste forekomster av osteoporotiske brudd. Med utgangspunkt i data fra Helseundersøkelsen i Hordaland (HUSK) 1997-99 skal sammenhengen mellom vitamin K-status i blodprøver og hoftebrudd undersøkes.

Vitamin K
Vitamin K medvirker til aktivering av proteiner ved å henge på sukkerkjeder (karboksylering). Osteokalsin er et vanlig protein i beinvev. Høyt nivå av inaktivt (underkarboksylert) osteokalsin i blodet er en sensitiv markør for lavt nivå av vitamin K, noe som igjen er assosiert med lav beintetthet og økt risiko for hoftebrudd.

Helseundersøkelsen i Hordaland (HUSK)
7 700 personer deltok HUSK. De svarte på spørsmål angående egen helse, sosiale faktorer og livsstil. Et eget kostholdsskjema ble fylt ut og analysert for inntak av ulike næringsstoff, bla. vitamin K1 og K2. I tillegg ble høyde og vekt registrert. Ca. 5400 personer deltok med måling av beinmineraltetthet og svarte på et spørreskjema vedrørende beinskjørhet. Det er lagret blodprøver fra alle 7700 deltakerne. HUSK-materialet har 10 års oppfølgingstid og er meget godt egnet til å besvare spørsmål om betydningen av vitamin K i kosten og vitamin K-status i blodprøver, beintetthet og brudd i en stor, norsk populasjon.

Det er tidligere hentet inn 5-års data vedrørende hoftebrudd for alle personer som deltok i HUSK (1997-99). Ny innhenting av bruddata er startet høsten 2009 og forventes avsluttet januar 2010.

Studiens formål
Undersøke om høyt nivå av inaktivt (underkarboksylert) osteokalsin disponerer for hoftefrakturer. Det forventes å være ca 250 brudd i denne gruppen som består av 7700 kvinner og menn. Blodprøver fra deltakere i HUSK som har gjennomgått hoftefrakturer, skal analyseres ila våren 2010 og sammenlignes med blodprøver fra kontroller uten brudd. Forskergruppen vil også se på forskjeller mellom kvinner og menn, og om man finner et optimalt nivå av underkarboksylert osteokalsin for forebygging av hoftebrudd. Det finnes gode kostholdsdata for de fleste deltakerne i studien, og man vil se på hvordan mengden av vitamin K i kosten henger sammen med nivåer av underkarboksylert osteokalsin. På den måten kan man si noe om hva som er optimalt inntak av vitamin K for å forebygge hoftebrudd.

Korttidsprosjekt 911475

Molekylærbiologisk undersøkelse av araknoidale cyster

Prosjektansvarlig: **Christian A. Helland** (chhe@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Intrakraniale, araknoidale cyster er medfødte misdannelser i en av hinnene (araknoidea – spindelvevshinnen) som omgir hjernen. Hvorfor cystene oppstår, og hvorfor/hvordan de vokser er usikkert.

Intrakraniale, araknoidale cyster er medfødte misdannelser i en av hinnene (araknoidea – spindelvevshinnen) som omgir hjernen. 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 %; således er slike cyster relativt hyppig forekommende.

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 cysteveggen, enveisventilmekanisme, eller unormal dannelse av hjernehinnene. 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)).

Forskning på kliniske aspekter ved araknoidale cyster har vært et hovedsatningsområde ved Nevrokirurgisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus. Vi har gjennom årene samlet et unikt pasientmateriale, som antakeligvis er verdens største og som har resultert i et stort antall publikasjoner utgående fra avdelingen.

Det aktuelle prosjektet, Molekylærbiologisk undersøkelse av intrakraniale, araknoidale cyster, har blitt til som en naturlig videreutvikling av et PhD-prosjekt (C.A.Helland: Intrakraniale, araknoidale cyster hos voksne – En klinisk, radiologisk, nevropsykologisk og molekylærbiologisk studie) finansiert av Helse Vest 2004-2007. Under arbeidet med PhD-prosjektet gjorde vi flere interessante observasjoner, bl.a. et tilfelle av ”speilbilde-cyster” hos eneggede tvillinger. Dette tror vi kan indikere at en genetisk mekanisme ligger bak dannelsen av araknoidale cyster.

Vi har ved Nevrokirurgisk avdeling etablert en tumorbank (NSD nr 9634), hvor vi rutinemessig fryser ned vev fra ulike nevrokirurgiske tilstander som opereres, og hvor vev fra araknoidale cyster inngår. Vi ønsker på bakgrunn av våre kliniske observasjoner å foreta en global genekspresjonsstudie av araknoidale cyster, og i tillegg å gjøre en detaljert undersøkelse av kromosomene i cellene som disse cystene er bygget opp av. I dette arbeidet ønsker vi å benytte flere ulike molekylærbiologiske metoder, bl.a. mikromatriseteknologi, DNA copy number analyse og kvantitativ real time PCR, i tillegg til proteomikk-analyser. Hensikten med studien er å kartlegge hvilke gener som er aktive og styrer proteinproduksjonen i cystene, og dermed finne ut hvordan cystene skiller seg fra normal araknoidea. Målet blir dermed å avdekke hvilke biologiske prosesser som er av betydning for dannelse og opprettholdelse av araknoidale cyster.

Siden araknoidale cyster er væskefylte prosesser, er det svært relevant å undersøke mekanismer som er kjente fra væsketransport i sentralnervesystemet, herunder produksjonen av cerebrospinalvæske (CSF).

Problemstilling og hypoteser
Del 1: Global genekspresjonsstudie av araknoidale cyster. Studien er gjennomført, og artikkel er sendt inn til tidsskrift for publikasjon

Del 2: Ekspresjonstudie av CSF-produksjonsgener i araknoidale cyster. Studien er gjennomført, og artikkel er sendt inn til tidsskrift for publikasjon

Prosjekt 3: Proteomikkstudier av væske og vev fra intrakraniale araknoidalcyster. Denne delen av studien består av flere separate problemstillinger. Væske fra cystene er samlet inn, og analyser starter våren 2010.

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Christian Helland
Intracranial arachnoid cysts in adults – A clinical, radiological, neuropsychological, and molecularbiological study
Disputert: Oktober 2009
Hovedveileder: Knut Wester

Korttidsprosjekt 911420

Jernstatus hos blodgivere i Norge

Prosjektansvarlig: **Tor Hervig** (tor.hervig@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

I denne doktorgradsstudien ville vi undersøke behov for og virkning av jerntilskudd til friske blodgivere, samt hvordan pasienter med jernoverskudd kan brukes som blodgivere.

Det er mangel på blodgivere i Norge. Blodgivere taper mye jern ved blodgivning og kvinner taper i tillegg jern ved menstruasjonsblødninger.

I den første artikkelen sammenlignes blodgivergruppen i periodene 1993-97 og 2005-6. Vi finner økt andel av kvinnelige blodgivere og dårligere jernstatus hos nye givere i perioden 2005-6.

Artikkel 2 beskriver effekt av tappehyppighet på jernstatus hos blodgivere. Som forventet viser arbeidet at korte tappeintervall påvirker jernstatus mest negativt. Det originale i arbeidet er at vi har utarbeidet skisse til en modell som kan forutsi effekten av blodgivning, slik at det gir mulighet for et mer individuelt tappeopplegg.

I den tredje publiserte artikkelen har frivillige blodgivere trukket lodd til å få/ikke få jerntilskudd etter blodgivningene. Et hovedfunn at dersom blodgiverne har jernlagre over en viss størrelse, ser det ut til at jerntilskudd er uten virkning. Dette har stor praktisk betydning, ikke minst fordi jerntilskudd ofte gir bivirkninger i form av mageplager. Ulempen er at studien følger blodgiverne i bare en uke etter tapping, slik at resultatene må bekreftes i en studie som går over lenger tid.

Den fjerde studien omhandler pasienter med jernoverskudd som blodgivere. Her finner vi at uavhengig av genetisk variasjon som ligger til grunn for at en person utvikler jernoverskudd, er vedkommende person egnet som blodgiver - dersom de vanlige blodgiverkriteriene tilfredsstilles. Siden arvelig jernoverskudd - hemokromatose - er den hyppigst forekommende genetiske sykdom i Norge, kan det få stor positiv betydning for blodforsyningen om flere av disse personene blir aktive blodgivere.
Til slutt vil vi takke Helse Vest for økonomisk bistand for å avslutte doktorarbeidet, som ble innsendt til bedømmelse i desember 2009.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Røsvik A S, Hervig T, Wentzel-Larsen T, Ulvik R J
Iron status in Norwegian blood donors: comparison of iron status in new blood donors registered in 1993-1997 and in 2005-2006.
Vox Sang 2009 Jan;96(1):49-55.
PMID: 19121198

Røsvik A S, Ulvik R J, Wentzel-Larsen T, Hervig T
The effect of blood donation frequency on iron status.
Transfus Apher Sci 2009 Dec;41(3):165-9. Epub 2009 okt 9
PMID: 19819187

Røsvik A S, Hervig T, Wentzel-Larsen T, Ulvik R J
Effect of iron supplementation on iron status during the first week after blood donation.
Vox Sang 2009 Oct. Epub 2009 okt 28
PMID: 19874572

Korttidsprosjekt 911423

Auditory hallucinations in schizophrenia: Functional and structural MR imaging

Prosjektansvarlig: **Kenneth Hugdahl** (hugdahl@psybp.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Hørselshallusinasjoner ved schizofreni oppstår grunnet patologi i bakre øvre venstre tinninglapp som kan skylles genetisk feilprogrammering

Prosjektet ser på nevronale og kognitive faktorer bak hørselshallusinasjoner ("å høre stemmer") hos pasienter med schizofreni. Vår hypotese er at hørselshallusinasjoner er språkperseptuelle fenomener som oppstår gjennom spontan nevronal aktivering i de reseptive språksentra i venstre tinninglapp. Med hjelp av dikotisk lytting og fMRI teknikk får pasientene presentert enkle språklyder (isolerte stavelser) som de skal gjengi, samtidlig som fMRI bilder blir tatt av hjernen. Pasienter som hører stemmer har svekket funksjon til persepsjon av eksterne språklyder, som sammenfaller med redusert nevronal aktivering i språkområder i hjernen. Resultatene kan derfor tyde på at nevronene i disse områdene er "refraktære" hos pasienter som opplever hyppige hørselshallusinasjoner, og at det bidrar til avskjerming fra omverden under hallusinasjoner. I det aktuelle prosjekt har vi samarbeidet med forskere ved Universitetet i Tromsø for å undersøke betydningen av ulike emosjonelle komponenter i stemmene. En hypotese er at kommanderende (omnipotente) og negative (malevolente) stemmer har et unikt nevronalt aktiveringsmønster sammenlignet med positive (benevolente) og ikke-kommanderende stemmer. Forskere ved Universitetet i Tromsø har et prosjekt der de analyserer innhold i stemmene via dybdeintervjuer. hensikten er at vi kjører et mindre utvalg av deres pasienter i fMRI skanner i Bergen for å sammenligne nevronal aktivering for negative og positive stemmer. Underhøsten 2008 ble den første pasienten fra Tromsø fløyet ned til Bergen for fMRI undersøkelse. Resultatene kan bidra til bedret diagnostikk og på sikt også bedret behandling.

Prosjektet er tilleggsprosjekt til prosjekt # 911101 i samarbeid med UiTø.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Hugdahl Kenneth, Løberg Else-Marie, Nygård Merethe
Left temporal lobe structural and functional abnormality underlying auditory hallucinations in schizophrenia.
Front Neurosci 2009 May;3(1):34-45. Epub 2009 mai 1
PMID: 19753095

Hugdahl Kenneth
"Hearing voices": auditory hallucinations as failure of top-down control of bottom-up perceptual processes.
Scand J Psychol 2009 Dec;50(6):553-60.
PMID: 19930254

Løberg Else-Marie, Hugdahl Kenneth
Cannabis use and cognition in schizophrenia.
Front Hum Neurosci 2009;3():53. Epub 2009 nov 24
PMID: 19956405

1 forskningspublikasjon i 2009

Hugdahl, K., Westerhausen, R.
A new model for understanding bottom-up and top-down interactions based on dichotic listening performance
M. Özgören, A. Öniz (Eds.), The Applied Brain Biophysics, (pp. 15-31). Izmir, Turkey: Dokuz Eylul Publications, D.E.U. Rektorluk Press(ISBN 978-975-441-259-8).

Korttidsprosjekt 911473

En prospektiv kohortstudie av pasienter innlagt i psykiatrisk akuttmottak (PAM) i Helse Bergen, med vekt på selvmordsproblematikk

Prosjektansvarlig: **Hugo A. Jørgensen** (hugo.jorgensen@psyk.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

SIPEA-studien. Selvmordsrisiko ved psykiatrisk akuttinnleggelse

Selvmordsrisiko spiller ofte en rolle i forbindelse med akuttpsykiatriske innleggelser. I denne langtidsstudien kartlegger vi mulige risikofaktorer og forløp hos pasienter som har vært innlagt ved Psykiatrisk akuttmottak i Helse Bergen. Vi har særlig fokus på faktorer som kan ha betydning for selvmordsatferd i denne pasientgruppen.

Årlig dør omkring 500 personer av selvmord i Norge og det er vanlig å anta at det skjer ca. ti ganger så mange selvmordsforsøk som gjennomførte selvmord. Selvmordsforsøk er en av de viktigste risikofaktorene for selvmord, i tillegg til at selvmordsforsøk som ikke fører til døden likevel kan innebære alvorlig fysisk skade. Tidligere norske og utenlandske studier har vist at en stor andel av de som gjør selvmordsforsøk og selvmord har vært eller er innlagt ved psykiatrisk sykehus, eller er under oppfølging ved psykiatrisk spesialisthelsetjeneste utenfor sykehus.

Når innleggelse i psykiatrien begrunnes med selvmordsrisiko, handler det oftest om at pasienten har meddelt noen at han eller hun går med selvmordstanker og eventuelt har selvmordsplaner. Andre ganger er det personens symptombilde og aktuelle situasjon som gir grunn til bekymring, særlig hvis vedkommende har gjort selvmordsforsøk tidligere eller noen i familien har gjort selvmord. Noen ganger blir pasienten overført til psykiatrien fra somatisk avdeling eller legevakt etter et selvmordsforsøk.

Hensikten med denne studien er å få kunnskap som kan være med å danne grunnlag for å forebygge selvmordsatferd hos personer som blir behandlet i psykiatrien.

Studien startet i mai 2005 med kartlegging av alle pasienter som innlegges ved Psykiatrisk akuttmottak (PAM) i Helse Bergen. Vi skal fortsette i flere år med å registrere alle nye innleggelser, samtidig som vi registrerer oppfølging og forløp etter akuttinnleggelsen.

Den første delstudien ble publisert ved årsskiftet 2009-10. Den hadde fokus på selvmordsrisiko som begrunnelse for gjeninnleggelse i PAM for pasienter som ble innlagt i det første studieåret. Studien viste at 54 prosent av de innleggelsene som ble registrert først for hver av de 1245 pasientene var begrunnet med selvmordsrisiko. Etter at pasientene hadde blitt fulgt opp i gjennomsnittlig halvannet år, viste det seg at 62 % av de 1234 gjeninnleggelsene for den samme gruppen var begrunnet med selvmordsrisiko. Jo flere ganger en pasient hadde vært innlagt, desto større var sjansen for at innleggelsen var relatert til selvmordsrisiko. Selvmordstanker ved den første innleggelsen som ble kartlagt ga økt risiko for å bli gjeninnlagt på grunn av selvmordsrisiko. Det samme gjaldt for pasienter med ruslidelse eller personlighetsforstyrrelse og for de som var arbeidsledige eller levde av sosial støtte eller trygd.

I løpet av studiens tre første år ble 2842 pasienter med til sammen 5320 innleggelser i PAM kartlagt. I 2009 ble det gjort en kobling mot innleggelser i somatiske avdelinger i Helse Bergen og ved Haraldsplass for disse pasientene. Hensikten er for det ene å undersøke omfang, alvorlighetsgrad og intensjon ved selvpåførte skader som fører til somatisk innleggelse. Enda viktigere er det å søke etter faktorer som kan utvide vår kunnskap om risikofaktorer i denne pasientgruppen, eventuelt om det er behandlingsmessige forhold som ser ut til å svikte eller å beskytte mot selvmordsforsøk og andre former for alvorlig selvskade. På grunn av mangelfull koding av såkalt ”Villet egenskade” ved somatiske innleggelser, har det vært nødvendig å gjøre manuell gjennomgang av de omkring 4800 somatiske innleggelsene som disse pasientene hadde i løpet av ca 2.5 års gjennomsnittlig oppfølgingstid. Dette arbeidet er nesten sluttført og våren 2010 skal brukes til å bearbeide og skrive om disse dataene.

Høsten 2010 skal brukes til å bearbeide og skrive om data fra intervjuer som ble gjort med 300 personer som ble tilfeldig trukket blant de pasientene som ikke var psykotiske og som ble innlagt på grunn av selvmordsrisiko. Disse pasientene ga samtykke til å bli intervjuet under akuttoppholdet og på nytt ca. et halvt år etter innleggelsen. Intervjuene gir utfyllende informasjon bl.a. om livshendelser, tidligere selvmordsatferd for pasienten selv og i familien, behandling før og etter innleggelsen og eventuelle forhold ved behandlingen eller andre faktorer som pasienten selv mener har betydning for å forebygge selvmordsatferd.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Kroken Rune A, Johnsen Erik, Ruud Torleif, Wentzel-Larsen Tore, Jørgensen Hugo A
Treatment of schizophrenia with antipsychotics in Norwegian emergency wards, a cross-sectional national study.
BMC Psychiatry 2009;9():24. Epub 2009 mai 16
PMID: 19445700

Korttidsprosjekt 911474

Risk factors in multiple sclerosis - the Norwegian substudy of an international case-control study.

Prosjektansvarlig: **Kjell-Morten Myhr** (kjmy@haukeland.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Risikofaktorer for utvikling av MS; en kasus-kontroll studie

Multippel sklerose (MS) er en kronisk, inflammatorisk sykdom i sentralnervesystemet, som rammer unge mennesker. Sykdomsårsak er ukjent, men et komplekst samspill av miljø- og genetiske faktorer anses å være viktig. Største kasus-kontroll undersøkelse noen gang gjennomføres nå for påvisning av miljø risikofaktorer for utvikling av MS.

Multippel sklerose (MS) er en kronisk immunmediert nevrologisk sykdom som kjennetegnes av myelin- (nerveisolasjon) og aksonal (nervetråd) skade i sentralnervesystemet. Sykdommen debuterer i 30-års alder, og nesten dobbelt så mange kvinner som menn rammes. Sykdomsutviklingen er ofte uforutsigbar, og 80-90 % rammes av attakkvis MS med gjentatte attakker med funksjonssvikt, som oppstår subakutt i løpet av timer til dager, og er i tidlig fase ofte helt eller delvis forbigående (remisjon). Over tid tilkommer imidlertid gjentatte attakker med etter hvert akkumulerende funksjonssvikt. Primær progressiv MS rammer om lag 10-20 % av pasientene med gradvis økende funksjonssvikt uten attakker og remisjon. Ubehandlet vil halvparten av pasientene med MS oppleve begrensning i gangdistanse etter 8-10 år, og halvparten vil trenge støtte for å gå 100 meter etter 20 år. Leveutsiktene regnes å være gjennomsnittlig redusert med 8-10 år.

Årsaken til MS er ukjent, men man tror en at sykdommen oppstår gjennom et komplekst samspill mellom en rekke miljø- og genetiske faktorer. Arvemønsteret indikerer at flere gener må være involvert og en har ansett gener assosiert til funksjon i immun- og sentralnervesystemet som viktige. Til nå er det vist at vevsforlikelighetsgener (HLA-DRB*1501) og en del andre immungener er assosiert med økt risiko for MS. Flere miljøfaktorer undersøkes, og til nå er Epstein-Barr virus (EBV) infeksjon, vitamin D/soleksponering og røyking faktorer som i gjentatte studier har vist assosiasjon til sykdommen. Men verken genetiske eller miljøfaktorer synes hver for seg å være tilstrekkelig for sykdomsutvikling. Derfor fokuseres det nå på kartlegging av hvordan det komplekse samspillet mellom miljø- og genetiske faktorer påvirker sykdomsrisikoen. På bakgrunn av dette har vi nå satt i gang en den største kasus-kontroll undersøkelse noen gang, med målsetning om inklusjon av over 4000 pasienter og 15000 kontroller fra Norge, Sverige, Italia, Serbia og Canada. Norske pasienter rekrutteres gjennom Norsk MS register og Biobank, med fokus på dem med nylig sykdomsdebut (mindre enn 5 år). I tillegg til nevnte miljøfaktorer, kartlegges også blant annet hormonelle faktorer og arbeidsmiljøeksponering.

Spørreskjema er utarbeidet og testet ut i pilot studier og test-retest analyser. Spørreskjema er utsendt til norske pasienter og kontroll personer og til nå har vi en svarprosent på totalt 50-60% (ca 3000 skjema), høyere for pasienter enn kontroller. I tillegg er det parallelt planlagt og utsendt spørreskjema i andre deltakende land. Studien ledes av forskere ved Haukeland Universitetssykehus/Nasjonalt kompetansesenter for MS (KM Myhr) og Institutt for samfunnsmedisinske fag/Universitet i Bergen (T Riise og M Pugliatti).

Gjenstående arbeid består først og fremst av dataregistrering, hvor vi bruker elektronisk lesbare skjema og analyser. Den norske delen av studien gir også muligheter for analyser av interaksjon mellom HLA genotyper og miljøfaktorer gjennom Norsk MS register og biobank. Dataregistrering vil etter planen være fullført Q1-Q2 2010 med påfølgende analyser. Foreløpige data vil være tilgjengelig høst 2010. Interaksjonsanalyser (HLA - miljøfaktorer) vil gjennomføres på et senere tidspunkt.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Pugliatti Maura, Cossu Paola, Sotgiu Stefano, Rosati Giulio, Riise Trond
Clustering of multiple sclerosis, age of onset and gender in Sardinia.
J Neurol Sci 2009 Nov;286(1-2):6-13. Epub 2009 aug 11
PMID: 19674758

Myhr Kjell-Morten
Vitamin D treatment in multiple sclerosis.

J Neurol Sci 2009 Nov;286(1-2):104-8. Epub 2009 jun 23
PMID: 19549608

4 forskningspublikasjoner i 2009

Myhr KM
Solskinn og Røyking - viktig ved MS?
MS Konferansen, Bergen, Mai 2009

Riise T, Kirkeleit J, Eikeland R, Mørland TJ, Mygland Å, Farbu E, Telstad W, Midgard R, Aarseth J, Myhr KM
Ingen økt risiko for multippel sklerose blant offshorearbeidere i norsk petroleumsindiustri
Nevrodagene, Oslo, November 2009

Riise T, Mohr DC, Munger K, Kawachi I, Ascherio A
Stress and the risk of multiple sclerosis
MULTIPLE SCLEROSIS 2009; 15:S9-S10

Pugliatti M, Casetta I, Myhr KM et al
International case control study on risk factors for multiple sclerosis (MS): pilot testing the questionnaire
MULTIPLE SCLEROSIS 2009;15:1403-1403

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

- Multippel Skleroseregister (Registeret er en vesentlig datakilde)

Korttidsprosjekt 911416

Biological screen for novel, clinically active peptides in the treatment of cancer

Prosjektansvarlig: **Janice Nigro** (janice.nigro@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Biological screen for p53 activity

The overall goal of the project is to design a high-throughput screening system for small molecules that will affect the p53 pathway in cells from the central nervous system. Since p53 has been implicated in cell death pathways in both cancer and neurodegeneration, molecules that both increase and decrease p53 activity are sought after.

p53 function is both good and bad. It is nature's most powerful defense against cancer, but the same input to p53 in a normal cell type in a vulnerable cellular compartment, such as stem cells, will lead to aging or degenerative effects in an organism. Compounds that either activate or ameliorate p53 function, therefore, have therapeutic relevance in different disease states. We report here on a high-throughput assay designed to screen for molecules that affect p53 function both positively and negatively in a variety of cell types. In this assay, the green fluorescent protein (GFP) is used as the reporter gene for p53 function so that changes in its function can be observed over time in live cells. Since the promoter reporter gene construct is inserted into a lenti-virus, it can easily be integrated into the genome of any cell type, including growth arrested differentiated cell types.

To demonstrate p53 transactivation of the reporter gene, infected cells were treated with etoposide, a chemotherapeutic agent known to stimulate p53, and Nutlin-3, an inhibitor of the interaction between MDM2 and p53. Results obtained by Western blot demonstrated that the protein levels of the reporter gene are induced by both agents. Interestingly, although p53 was induced within 2 hours in a glioma cell line, GFP did not increase before 24 hours.

A glioma cell line harbouring the construct was plated at 10,000 cells per well in a 96-well plate in RP 1640 medium without riboflavin and phenol red. After 24 hours, etoposide and Nutlin-3 were added to the medium. Again, a six-fold increase in fluorescence was detected by 24 hours. We also infected tumor cells from a patient glioma as well as normal human fibroblasts. These cells exhibited enhanced fluorescence when treated with etoposide and Nutlin-3. These results indicated that at least some tumor cells that harbor wild type p53 respond to the drugs at the transcriptional level of p53.

We were able to observe changes in fluorescence microscopically that went undetected by the plate reader. In this case, we decided to read the same cells by the BD bioimager. The bioimager has the capacity to detect levels of fluorescence in cells and to take qualitative data such as cell shape. We are also able to view fluorescence in individual cells. A 96-well plate was used and cells were plated both in normal and RP 1640 media. Cells were exposed to etoposide and Nutlin-3 and fluorescence was measured at 24 hours. We found the bioimager to be efficient at detecting changes in both fluorescence and qualitative data. The bioimager was used to test extracts from marine bacteria. In this experiment 1:4 dilution of the original extract was placed in triplicate on the cells and read at 24 and 48 hours. We did not observe any changes in fluorescence or cell shape.

The function of p53 has not been thoroughly investigated in cells of the central nervous system, especially tumor cells. Here, chemotherapeutic agents are extremely limited in their efficacy. Many of these tumors still contain wild type p53. Our most immediate goals are to search for drugs that activate p53 function in such cells, but we can also screen molecular libraries containing RNAi or cDNA. This assay is biologically based, that is the outcome is linked directly with a known pathway. As personalized profiles may become part of the routine of a patient's treatment, p53 function in glioma cells could become an important treatment option.

Korttidsprosjekt 911481

Diagnostics and RBC levels of n-3 fatty acids in patients with Sudden Cardiac Death (SCD)

Prosjektansvarlig: **Dennis W.T. Nilsen** (dnilsen1@getmail.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Vi har undersøkt den prognostiske verdien av Omega-3 indeksen hos 25 pasienter med prehospital ventrikkelflimmer og har sett på betydningen av prøvetagningstidspunktet. Lave verdier av Omega-3 indeksen er relatert til forekomsten av ventrikkelflimmer i den ischemiske fasen av et akutt hjerteinfarkt og prøven kan tas innenfor en ramme av 24-48 timer etter hendelsen.

Forskningsgruppen har i løpet av 2009 undersøkt om lave verdier av Omega-3 indeksen disponerer for ventrikkelflimmer (VF) i den ischemiske fasen av et akutt hjerteinfarkt og ved kronisk hjertesykdom med redusert venstre ventrikkelfunksjon. Det er høstet en serie med blodprøver fra 25 overlevende etter prehospital hjertestans forårsaket av ventrikkelflimmer. Dette er en subpopulasjon av et større prehospitalt hjertestansmateriale. Pasientene er klassifisert som 1) førstegangsinfarkt uten tidligere erkjent hjertesykdom, 2) kronisk hjertesykdom med redusert venstre ventrikkelfunksjon og 3) en mellomgruppe. Fjorten pasienter ble definert i Gruppe 1 uten tidligere erkjent hjertesykdom og disse ble sammenlignet med 185 førstegangsinfarkter uten ventrikulær tachyarytmi i løpet av de første 30 døgn etter infarktet. Vi har dessuten gjennomført en omfattende undersøkelse av målemetodens reproduserbarhet i løpet av 24-48 timer etter innleggelsen. Serielle målinger av Omega-3 indeksen er utført hos målgruppen, infarktkontroller og en normal populasjon. Dette har gitt oss mulighet til å vurdere om prøvetagningstidspunktet er av betydning for den prognostiske anvendelsen av Omega-3 indeksen.

Resultater: Omega-3 indeksen var stabil i de serielle målingene hos infarktpasienter, både med og uten ventrikkelflimmer, og hos de normale. De 14 VF pasientene med et førstegangsinfarkt hadde en lavere Omega-3 indeks og skilte seg klart fra de 185 førstegangsinfarktene uten ventrikkelflimmer (p=0.002). Dette funnet bekrefter våre tidligere observasjoner (se referanse). I en multivariat analyse finner vi at 1 % økning av Omega-3 indeksen er forbundet med ca. 60 % reduksjon i forekomsten av VF i den ischemiske fasen av et akutt førstegangsinfarkt. VF hos pasienter med erkjent hjertesykdom og redusert ejeksjonsfraksjon har et høyere inntak av n-3 fettsyrer med en Omega-3 indeks som ikke er forskjellig fra kontrollmaterialet. Dette arbeidet utgjør artikkel 4 i Dr. Hildegunn Aarsetøys's doktorarbeid.

Konklusjon: Lave verdier av Omega-3 indeksen er forbundet med ventrikkelflimmer i den ischemiske fasen av et akutt hjerteinfarkt.

Referanse: Aarsetøy Hildegunn, Pönitz Volker, Nilsen Odd Bjarte, Grundt Heidi, Harris William S, Nilsen Dennis W T. Low levels of cellular omega-3 increase the risk of ventricular fibrillation during the acute ischaemic phase of a myocardial infarction. Resuscitation 2008 Sep;78(3):258-64. Epub 2008 jun 16 PMID: 18556107

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Aarsetoey Hildegunn, Pönitz Volker, Grundt Heidi, Staines Harry, Harris William S, Nilsen Dennis W T
(n-3) Fatty acid content of red blood cells does not predict risk of future cardiovascular events following an acute coronary syndrome.
J Nutr 2009 Mar;139(3):507-13. Epub 2009 jan 21
PMID: 19158216

Korttidsprosjekt 911477

Kliniske og biologiske effekter av gammaknivsbehandling

Prosjektansvarlig: **Paal-henning Pedersen** (phpe@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er tilknyttet Landsfunksjon: Strålekniv.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Evalueringen av de kliniske resultat av gammaknivsbehandling er nær fullført, men in vivo studiene pågår og vil ennå ta noen tid.

Arbeidet med å evaluere resultatene etter gammaknivsbehandling av meningiomer i og ved sinus cavanosus er oppgjort og akseptert for publikasjon i neurosurgery. Dette arbeidet viser at ca. 90 % av meningiomer behandlet i gammakiven vil slutte å vokse. Effekten på maligne og atypiske meningiom er dårligere med en relativt høy frekvens av residiv som kan komme mange år etter førstegangsbehandling.

Resultatene av gammaknivsbehandling av maligne melanom er sendt for publikasjon. Her viser resultatene at effekten er god med 80 % respons men at det er grunnsykdommen som er bestemmende for overlevelse.

Videre er det sendt et arbeid hvor vi er sammen med 14 andre grupper i Europa for å evaluere effekten av behandling av meninigiomer generelt. Dette er det største retrospektive arbeidet som er gjort med over 4500 pasienter i studien. Resultatene er gode og igjen er histologisk diagnose nær knyttet opp til residivfaren.

Vi har igangsatt eksperiment med forsøksdyr. Her har vi sette at gammaknivsbestråling gir lengre overlevelse i våre in vivo studier. Vi har benyttet doser som er i bruk i klinikken ved behandling av gliomer. Vi benytter i Bergen 12Gy til periferi av tumor mens man oftere benytter 18Gy for tilsvarende svulster i utlandet. Så langt har vi ikke observert at en høyere dose enn 12gy gir bedre effekt, men derimot at kan 18Gy gi bivirkninger med toksiske effekter på hjernevev. Dette forsøk blir nå kjørt i flere gjentatte forsøk.

Dette arbeidet pågår og vil pågå i hele 2010 og vi ber derfor om å få overført ikke benyttede midler til året 2010. Vi har søkt prosjektmidler for flere år og ikke fått dette og har av den grunn satt noen forsøk på vent, men ønsker å få gjennomført de studier vi allerede har igangsatt

Korttidsprosjekt 911421

The role of vitamin D in shaping population-specific occurrence of multiple sclerosis

Prosjektansvarlig: **Maura Pugliatti** (maura.pugliatti@isf.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose .
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

The Project was linked to a broader multicenter international case-control study on selected environmental risk factors for MS, that Dr. Maura Pugliatti (Project PI and post-doc at UiB) is co-coordinating in collaboration with UiB, MS National Competence Centre, Haukeland University Hospital, McGill University, Montreal, Canada.

The Project was linked and nested within a broader research focus regarding the design of a multicenter international case-control study on selected environmental risk factors for MS, that Dr. Maura Pugliatti (Project PI and post-doc at UiB) is co-coordinating with Prof. Trond Riise (Dept. of Public Health and Primary Health Care, UiB), Prof. Kjell-Morten Myhr (MS National Competence Centre, Haukeland University Hospital, Bergen) and Prof. Christina Wolfson (McGill University, Montreal, Canada).

All project specific activities were performed during year 2008. All throughout year 2009 the project results contributed to assessing exposure to vitamin D by means of population-specific questionnaires within the international case-control study.

In particular, the international case-control study, the largest ever conducted in MS, was launched in May 2009 and included ca. 5000 MS-patients and 20000 healthy subjects. It has received further financial support in year 2008 from the Italian MS Foundation (Fondazione Italiana Sclerosi Multipla). The same number of questionnaires was sent to the participants via post mail and by means of two mailings. The Norwegian substudy is over with a response rate of ca. 50 %, whereas the Sardinian substudy is taking place now.

Questions on vitamin D intake through diet, use of supplements and sunlight exposure during childhood and adolescence have been designed for the Norwegian and for the Italian population with the consultancy of a nutritionist, Dr. Maria Parpinel, University of Udine, Italy. The sections aimed at assessing past vitamin D status have similar if not identical design for both study sites, have been edited in English first, and subsequently translated into Norwegian and Italian. As for diet, particular focus was given on the past consumption of fish (amount and frequency), calcium intake (milk and dairy products, water), and vitamin supplements. To assess past sun exposure we selected questions that had already been shown to have good test-retest reliability and have been validated by others [van der Mei et al, 2003; van der Mei et al, 2006; Kampman et al, 2007].

Ethical issues: The comprehensive case-control study and the methodology used to administer the questionnaires in Norway and Sardinia, insular Italy have received ethical approval in both countries (REK Vest, Norway 11259/2008; Comitato di Bioetica A.S.L. n. 1, Sassari, Italy, Prot. N. 598/L, 2007).

Future plans: Based on the preliminary results obtained with the financial contribution of the present Project, the study has in fact received further funding from Helse Vest, Norway for a 1-year project (Principal Investigator: Prof. Kjell-Morten Myhr, grant n. 911474/2009) and from the Italian MS Foundation (FISM) for a 2-year project (Principal Investigator: Dr. Maura Pugliatti, extension of grant n. 19/R/2008).

Data collection will take place in 2010 by means of scanning and optical reading at the Dept. of Public Health and Primary Health Care, University of Bergen. The analysis plan will be standard for case-control studies using unconditional logistic regression to examine the main effects for the overall study. For the overall study, country will be considered first as an effect modifier and in the absence of evidence of effect modification, country will be considered as a potential confounder.
An important goal of the study will be achieved by examining possible interactions between the independent variables, again by using logistic regression models.

1 forskningspublikasjon i 2009

Pugliatti M, Casetta I, Cossu P, DeGennaro R, Drulovic J, Granieri E, Holmøy T, Kampman TM, Landtblom A-M, Lauer K, Myhr K-M, Pekmezovic T, Riise T, Wolfson C.
International Case Control Study on Risk Factors for Multiple Sclerosis (MS): Pilot testing the questionnaire.
Mult Scler 2009;15:1403

Korttidsprosjekt 911426

Imaging guided treatment of adhesive small bowel obstruction

Prosjektansvarlig: **Sumit Roy** (skroy@online.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Sammenvoksninger mellom organer i bukhulen er svært vanlig etter mageoperasjoner, og ikke så sjelden fører til passasjehindring i tynntarm. Sidens det finnes ingen fullgod behandling for den nevnte komplikasjonen, er prosjektets mål å utforske en alternativ terapeutisk tilnærming.

Sammenvoksninger mellom organer i bukhulen (intraperitoneal adheranse) er uunngåelige etter mageoperasjoner. Selv de enkleste kirurgiske inngrepene på magen er etterfulgt av adheransedannelse. Dette senefølget av kirurgi har betydelig konsekvens for pasienter, fordi i over 25 % av tilfeller er tynntarm affisert. Sammenvoksning mellom tynntarmslynger og tilgrensende tarmslynger eller et organ eller bukkvegg kan føre til forsnevring av tarmslyngene, og påfølgende hindring i passasje av føde (ileus). I dag er adheranser den hyppigste årsaken for tynntarmileus i Europa og Nord Amerika. Risiko for å utvikle denne komplikasjonen er ikke kortlevd heller. En stor studie fra Haukeland Universitetssjukehus har vist at, symptomer på tynntarmileus oppstår så lenge som 10 år etter operasjon hos en tredjedel av pasienter. Tross dens høy hyppighet, finnes det imidlertid ingen tilfredsstillende behandling for adheransebetinget tynntarmileus. Kirurgisk fjerning av adheranser eller "adhesioslyse", er langt fra optimal, fordi selve inngrepet, som forventet, fører til dannelse av nye adherenser. Dessuten er gjentatte adhesiolyser forbundet med høy risiko for komplikasjoner. Mangel på en fullgod behandlingsstrategi for pasienter med adheransebetinget ileus understreker behovet for ny terapeutisk tilnærming.

Prosjektets hovedmål er derfor å utforske om ikke-kirurgisk ("perkutan") billedveiledet behandling kan være et gunstig alternativ. Ved å unngå åpning av bukhulen, og påfølgende skade på bukhinne, vil et billedveiledet, perkutant inngrep minimere fersk adheransedannelse, og dermed sannsynlig hindre tilbakekomst av ileus. Siden tynntarmen er nesten ukjent territorium å regne når det gjelder perkutan behandling, er en serie studier planlagt. Formålet med den første, som ble gjennomført i 2009, var utvikling av en perkutan teknikk for å lukke en åpning i tynntarm, slik at det kan være aktuelt å utforske ikke-kirurgisk kateterbasert behandling av ileus. To forskjellige anordninger som er kommersielt tilgjengelige for lukking av hull på overfladiske blodårer, f. eks etter blokking, ble testet. Den første er en metall klips som festes til utsiden av blodåren. Den andre er en liten plast plate som ankres til åreveggen. Klipsen viste seg å ikke være godt egnet for bruk på et forholdsvis tynnvegget organ som tynntarm. Plastanordningen hadde ikke en slik begrensning. En anvendelsesteknikk tilpasset tynntarmens anatomiske forutsetninger ble utviklet, og evaluert. Hull laget på tynntarm med innleggelse av et kateter ("enterotomi") kunne lukkes med plastanordningen med bruk av teknikken. Enterotomier lukket slik tålte trykk på godt over det normale i tynntarm.

Anvendelsesteknikken som ble utviklet bygges på en del improvisering. Derfor vil neste fase i prosjektet ta sikte på å videreutvikle verktøyet som finnes for innsetting plastanordningen, slik at lukking av enterotomier kan lett bildeveiledet gjennomføres.

Korttidsprosjekt 911427

Diagnosis and immunopathology of extrapulmonary tuberculosis

Prosjektansvarlig: **Lisbet Sviland** (lsvi@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Vi har et etablert samarbeid med Armauer Hansen Research Institute (AHRI) i Etiopia og fokuserer på å utbedre diagnostiske metoder i pasienter med klinisk mistanke om ekstrapulmonær tuberkulose. Et materiale på 175 lymfeknuter er undersøkt immunhistologisk med et antistoff mot MPT64 som er spesifikk for M. tuberkulose

Tuberkulose er et stort globalt helseproblem med 8 millioner nye infeksjoner hvert år og 3 millioner dødsfall. Selv om tuberkulose primært betraktes som en lungesykdom kan den affisere alle organer i kroppen og lymfeknuter er den vanligste formen for ekstrapulmonær tuberkulose (EPTB). I utviklingsland er EPTB hovedsakelig en klinisk diagnose, men har lav spesifisitet. Diagnosen kan bekreftes ved bruk av Ziehl Neelsen farging for syre faste staver eller dyrkning, men begge disse metodene er lite sensitive i de fleste tilfeller av EPTB. PCR analyser er sensitive, men dyre i bruk. Vi har tidligere påvist at immunfarging med et antistoff til MPT64 har en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 90 % og 82.9 % i studier på ekstrapulmonær tuberkulose fra pasienter i Norge, Tanzania og India. MPT64 er et sekretorisk antigen som er spesifikk for M.tuberkulose komplekset og vil derfor ikke være positiv i adenitt som er forårsaket av atypiske mycobakterier. Disse resultatene er svært lovende.

Som en del av et doktorgradsarbeid i Etiopia har vi samlet inn 175 lymfeknuter fra pasienter med ekstrapulmonær tuberkulose og disse er blitt analysert med MPT64 for å evaluere antistoffet i en større godt dokumentert pasientgruppe med påvist EPTB. Dette er et samarbeidsprosjekt med Armauer Hansen Research Institute (AHRI), Addis Ababa, Etiopia, Haukeland Universitetssykehus og Universitetet i Bergen. En patolog fra AHRI har vært til opplæring ved avdeling for patologi her i Bergen. Han har fått innføring i immunhistokjemisk farging av histologiske snitt og tolkning av resultatene. Ved laboratoriet ved AHRI har han innført metodene og midlertidig ansatt 2 teknikere. Histologiske snitt er nå blitt skåret fra alle lymfeknutene og farget immunohistokjemisk med MPT64 antiserum. Snittene er allerede farget med Ziehl Neelsen for syre faste staver og PCR analyser er blitt gjort og vil bli brukt som ”the gold standard” for evaluering av MPT64.

Det tekniske arbeidet er nå fullført. Evaluering av snittene er foretatt i samarbeid med patolog fra AHRI og prosjektleder som tilbrakte noen dager ved AHRI for å gå gjennom snittene og evaluere kvaliteten. Den endelige analysen av resultatene er under arbeid og forventes å være ferdig i løpet av det første halvår 2010.

Immunfarging med MPT64 er en enkel undersøkelse som kan utføres på histologiske snitt i et rutinelaboratorium og kan få stor betydning i å forbedre diagnostikken av tuberkulose både i ressursfattige land og i den vestlige verden.

Korttidsprosjekt 911428

Brystkreft, Apolipoprotein D og andre prognostiske faktorer

Prosjektansvarlig: **Jon Arne Søreide** (jon.soreide@kir.uib.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Apolipoprotein D og operabel brystkreft

Aspekter ved prognostisering av operabel brystkreft stadium I-II. ApoD er også relatert til bl.a. Andreogenreceptor uttrykk i brustkreftsvulstene

I dette arbeidet har vi fokusert på om bestemmelse av Apolipoprotein D(ApoD) og Androgen receptor(AR) innholdet i brystkreftceller kan gi nyttig prognostisk informasjon hos kvinner med operabel brystkreftssykdom. Pasienter behandlet i Rogaland og Hordaland er inkludert, og oppfølgingstiden er lang (opptil 22 år).

Apolipoprotein D (ApoD) er et glycoprotein i lipocalin gruppen. Proteinet beskytter trolig stressutsatte celler, inklusive kreftceller. I tillegg kan ApoD binde tamoxifen. Vi har observert at pasienter over 70 år med kreftspredning til lymfeknuter i armhulen, og som ikke har ApoD i svulsten, har en signifikant bedre prognose enn de med ApoD positive svulster.

I vår pasientpopulasjon var flere postmenopausale brystkreftpasienter med hormonfølsomme svulster og spredning til lymfeknuter i armhulen inkludert i en randomisert studie om effekt av tilleggsbehandling med tamoxifen etter operasjonen. Man observerte ingen forskjell i sykdomstilbakefall eller overlevelse hos disse pasientene relatert til tamoxifenbehandling, hvis de hadde en ApoD positiv svulst. Proteiner som binder tamoxifen lokalt i kreftcellene ser ut til å spille en rolle for den kliniske effekten dette medikamentet har.

Androgen reseptorer (AR) finnes både i cytoplasma og i cellekjernen. AR er følsom for mannlige kjønnshormoner og virker hemmende på kreftceller— motsatt av østrogeners virkning på østrogen reseptor. Våre studier viser at AR uttrykkes svært heterogent i brystkjertelsvulster i motsetning til østrogen reseptor. Kun når AR var uttrykt i kreftcellenes cytoplasma fant vi at AR bestemmelse ga uavhengig prognostisk tilleggsinformasjon om en bedre overlevelse hos pasienter under 55 år. Flere studier trengs for å kunne forstå hvordan denne observasjonen best kan anvendes hos disse pasientene.

Prosjektet (PhD prosjekt) er nå avsluttet i og med at de to siste artiklene i dr.gradsavhandlingen ble publisert i 2009. Håvard Søiland disputerte for PhD graden ved UiB i 2008.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Søiland Håvard, Janssen Emiel A M, Kørner Hartwig, Varhaug Jan Erik, Skaland Ivar, Gudlaugsson Einar, Baak Jan P A, Søreide Jon Arne
Apolipoprotein D predicts adverse outcome in women >or=70 years with operable breast cancer.
Breast Cancer Res Treat 2009 Feb;113(3):519-28. Epub 2008 mar 11
PMID: 18330697

Søiland Håvard, Skaland Ivar, Varhaug Jan Erik, Kørner Hartwig, Janssen Emiel A M, Gudlaugsson Einar, Baak Jan P A, Søreide Jon Arne
Co-expression of estrogen receptor alpha and Apolipoprotein D in node positive operable breast cancer--possible relevance for survival and effects of adjuvant tamoxifen in postmenopausal patients.
Acta Oncol 2009;48(4):514-21.
PMID: 19107621

Korttidsprosjekt 911479

Hvorfor har kvinner som har hatt svangerskapsforgiftning økt risiko for nyre- og hjerte-kar sykdom?

Prosjektansvarlig: **Bjørn Egil Vikse** (bjorn.vikse@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Svangerskapsforgiftning og senere endotel dysfunksjon

Kvinner som har hatt svangerskapsforgiftning har 4-5 ganger høyere risiko for å utvikle alvorlig nyresvikt og 2-3 ganger høyere risiko for å få hjerte-/kar sykdom. Forklaringsmekanismene er imidlertid uklare og resultatene fra dette prosjektet vil være svært viktige.

Kvinner som har hatt svangerskapsforgiftning har 4-5 ganger høyere risiko for å utvikle alvorlig nyresvikt og 2-3 ganger høyere risiko for å få hjerte-/kar sykdom. Vi ville i dette prosjektet undersøke ulike forklaringsmekanismer for hvorfor det var slik. Tidligere studier hadde vist at kvinner som hadde hatt svangerskapsforgiftning hadde høyere blodtrykk, var mer overvektige og generelt hadde mer ugunstig risikoprofil for hjerte-/kar sykdom. To mindre studier hadde også vist at kvinner som hadde hatt svangerskapsforgiftning hadde 10-20 ganger høyere risiko for å ha mikroalbuminuri, dvs. eggehvite i urinen, sammenliknet med kvinner som ikke hadde hatt svangerskapsforgiftning.

Mikroalbuminuri er en viktig risikomarkør for senere hjerte-kar sykdom men kan også være et mål på både tidlig nyreskade og endotel dysfunksjon. Endotel dysfunksjon betyr at endotelet (det innerste laget) i blodårene ikke klarer å vedlikeholde og beskytte blodårene så godt som vanlig og at endotelet istedet skiller ut stoffer som gir betennelse i blodårene, sammentrekninger i blodkarene, økt tendens til blodpropp og åreforkalkning. Endotel dysfunksjon er også en svært viktig mekanisme ved svangerskapsforgiftning og således kan endotel dysfunksjon være det viktige bindeleddet mellom svangerskapsforgiftning og senere nyre- og hjerte-/kar-sykdom. Det er usikkert om endotel dysfunksjon kan gi nyreskade selv om man antar det.

Vi vil i dette prosjektet kartlegge endotel dysfunksjon og mikroalbuminuri hos kvinner 10 år etter at de var gravide første gang. Vi vil undersøke 120 kvinner som hadde svangerskapsforgiftning og 120 kvinner som ikke hadde svangerskapsforgiftning. I internasjonal sammenheng vil studien være den største og en av de som har målt flest markører på endotel dysfunksjon etter svangerskapsforgiftning.

Alle søknadene for dette prosjektet ble sendt i oktober og november 2008 men søknadsprosessen skulle ta veldig lang tid. Først ville ikke Norsk Samfunnsvitenskapelig Datatjeneste behandle søknaden før Sosial og Helsedirektoratet hadde godkjent studien. Sosial og Helsedirektoratet mente også saken var komplisert og oversendte søknaden til 'Rådet for taushetsplikt og forskning' og dette medførte at vi ikke fikk godkjenning derfra før mai 2009. Dermed rakk ikke Datatilsynet å behandle prosjektet før Regional Etisk Komite (REK) overtok ansvaret 1.juli 2009. REK godkjente prosjektet på sitt første møte etter dette i august. Deretter måtte Folkehelseinstituttet godkjenne bruk av data fra Medisinsk Fødselsregister til studien og denne godkjenningen forelå sent i september 2009. Vi fikk da først utlevert data helt i slutten av oktober og i slutten av november fikk vi undersøkt de første kvinnene. Dette er en betydelig forsinkelse i prosjektet tross svært hyppige purringer til de ulike instanser som har behandlet søknadene, noe som medfører at vi ikke har kommet så langt med prosjektet som ønsket.

Per 15.januar 2010 har vi nå undersøkt ca 40 kvinner og arbeidet er i full gang med prosjektet. Vi forventer å være ferdig med å undersøke kvinnene i løpet av våren 2010. Undersøkelsen av kvinnene innbefatter en omfattende undersøkelse av endotel funksjon med blant annet undersøkelse av evnen til flow-mediert-dilatasjon og en rekke ulike markører på endotel dysfunksjon ved hjelp av ELISA-kits. Vi forventer å komme i gang med skrivearbeidet høsten 2010 og vi vil da få skikkelig oversikt over alle resultatene i studien.

Korttidsprosjekt 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
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Etiopia har ikke rutiner for måling av hodeomkrets hos spedbarn. Derfor blir ofte vannhode (hydrocephalus) oppdaget alt for sent - først etter at varig hjerneskade har oppstått. Vi har laget hodeomkretsskjemaer for etiopiske barn. Vi håper at rutinemessige målinger av hodeomkretsen hos spedbarn og bruk at disse skjemaene vil føre til at hydrocephalus oppdages tidligere, slik at hjerneskade kan reduseres eller unngås helt.

Prosjektet har tatt sikte på å lage en egen, nasjonal hodeomkretsreferanse for Etiopia. Det praktiske arbeidet er utført av til sammen seks medisinerstudenter ved Universitetet i Bergen (UiB). Vi er nå ferdige med det innledende arbeidet, idet de 3 første faser i prosjektet er gjennomført:

1. Hodeomkretser fra friske, normale barn i Addis Abeba er samlet inn.
2. På grunnlag av denne databasen har vi laget separate hodeomkretsskjemaer for gutter og jenter og trykket dem i 18.000 eksemplarer.
3. Disse hodeomkretsskjemaene er fordelt ut til helsestasjoner for mor og barn i Addis Abeba sammen med skriftlig og praktisk veiledning i hvordan hodeomkretsen skal måles, hvordan skjemaene skal brukes og hva personalet skal gjøre ved avvikende (for raskt voksende) hodeomkrets, nemlig henvise barn med avvikende hodeomkrets til operativ behandling ved det opptreningsprogrammet i nevrokirurgi som UiB/HUS har startet og driver i samarbeid med Addis Ababa University (AAU).

Det gjenstår nå å se om dette opplegget vil føre til at barn med vannhode (hydrocephalus) blir oppdaget tidligere, slik at varig hjerneskade kan unngås. Dette vil bli undersøkt ved en prospektiv undersøkelse i 2010: hodeomkretsene hos barn som henvises for behandling av hydrocephalus vil bli sammenliknet med hodeomkretsene for de barna som ble henvist for denne tilstanden før dette prosjektet startet. Forhåpentligvis vil vi erfare at barna kommer tidligere til diagnostikk og behandling for sin vannhodetilstand. Prosjektet har allerede vært i kontakt med Helseministeriet i Etiopia, som gjerne ser at UiB hjelper til med å etablere slike rutinemålinger på nasjonal, etiopisk basis. Denne del av prosjektet vil bli publisert i et internasjonalt tidsskrift i samarbeid mellom AAU og UiB/HUS.

Korttidsprosjekt 911422

Etterkontroll av pasienter som har fått kognitiv terapi for hypokondri ved hypokonderklinikken

Prosjektansvarlig: **Ingvard Wilhelmsen** (Ingvard.Wilhelmsen@med.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Langtidseffekt av kognitiv terapi ved hypokondri

Studien er en langtids oppfølging av kognitiv terapi for hypokonderi. I Del I blir ca. 50 pas. som fikk 16 timer terapi undersøkt 10 år etter behandling, i Del II blir pasienter som fikk 5 timer behandling undersøkt 1-4 år etter behandling.

Kognitiv terapi er en veldokumentert terapiform ved depresjon, angst, spiseforstyrrelser og personlighetsforstyrrelser. Den har vist seg å ha god effekt også ved overdreven helseangst (hypokondri), men langtidseffekten er ikke dokumentert. Kortidsresultater fra utenlandske studier viser at ca. 60-65 % av pasienten har god effekt av terapien, men hvorvidt denne bedringen holder seg over tid er usikkert. I denne studien blir pasientene undersøkt ett og 10 år etter at de fikk 16 timer terapi. Terapitiden har de siste årene gått gradvis nedover, og i del II av studien blir effekten av 5 timers terapi undersøkt 1-4 år etter behandlingens avslutning. Senere vil effekten av 16 og 5 timers terapi bli undersøkt når det gjelder langtidseffekt.

I 2009 ble data samlet inn og plottet. Bearbeiding av data og publisering planlegges for 2010.

Studien har fått økt aktualitet etter at vi i 2009 publiserte en artikkel basert på HUSK-data, som viste at helseangst er en meget sterk prediktor av fremtidig uføretrygd. Se: Mykletun A., Heradstveit O., Eriksen K., Glozier N., Øverland S., Mæland J.G., Wilhelmsen I. "Health anxiety and diability pension". Psychosomatic Medicine 2009; April;71(3):353-60. I denne studien ble det påvist at helseangst er en sterk, uavhengig og hittil lite påaktet risikofaktor for at en person senere skal motta uføretrygd. Det er derfor stort behov for terapi som kan dempe helseangst på kort og lang sikt. Den negative effekten av ubehandlet helseangst er større enn effekten av generalisert angst og på størrelse med effekten av depresjon.

Korttidsprosjekt 911417

Ungdomsstudien

Prosjektansvarlig: **Knut Øymar** (oykn@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Ungdomsstudien i Stavanger studerer sammenheng mellom faktorer rundt fødsel og tidlige barneår og senere utvikling av kreft, allergi og lungesykdommer. Studien er et samarbeid mellom SUS, NTNU og M D Anderson (Houston) og har flere PhD kandidater som arbeider med innsamlede data.

Ungdomsstudien er en oppfølgingsstudie av alle barn født etter svangerskap med svangerskapsforgiftning (preeclampsi) i Rogaland i årene 1993,1994 og 1995. Epidemiologiske studier har vist at fødselsvekt har stor betydning for senere utvikling av hjerte-karsykdommer. Andre undersøkelser har også vist at svangerskapsforgiftning har betydning for senere risiko for flere kreft-former, særlig brystkreft og testikkelkreft. Man vet i dag ingenting om de biologiske forklaringene på disse sammenhengene. Ved å samle data fra fødsel og følge barna frem til puberteten, håper man å øke forståelsen av sammenhenger mellom svangerskap, fødselsvekt og senere helseforhold. Til sammen dreier det seg om ca 350 barn i preeclampsigruppen og for hver av disse 2 kontroller født etter normale svangerskap. Det finnes data fra svangerskap, fødsel og analyser fra barnets blod fra fødsel (navlestrengsblod). Barna og deres mødre er innkalt til undersøkelse 2 ganger med 2 års mellomrom ved 11 og13 års alder. Ved hjelp av spørreskjema og undersøkelse er det samlet data vedr ernæring i småbarnsalder, aktivitetsnivå (ved spørreskjema og ved at barna bruker skritt-teller), måling av kroppsstørrelse, pubertetsutvikling, blodtrykk, lungefunksjon og allergi. Samtidig er det tatt blodprøver til senere analyser. Ved å samle data ved en viss alder- vil man kunne beskrive forskjeller mellom barn født etter svangerskap med preeclampsi og andre barn. Ila 2008 ble alle barna som har sagt ja til videre deltakelse ferdig undersøkt, og vi har en komplett samling av data- til sammen flere hundre variabler på hver deltaker. Prosjektet er et samarbeid mellom klinisk og laboratoriemessig ekspertise ved Stavanger Universitetssjukehus, epidemiologisk ekspertise ved NTNU og NIH (USA) samt epidemiologisk og onkologisk ekspertise ved M D Anderson (Houston).

Ved den siste oppfølgingen er det i tillegg inkludert en rekke variabler knyttet til lungefunksjon, og forekomst av allergi. Sammen med tidligere data fra fødsel og første oppfølging vil dette kunne bidra til data vedrørende årsakssammenheng for utvikling av astma og allergi. Dette er spesielt knyttet til utvikling av fedme og betydningen det har for nevnte tilstander.

I 2009 er det i primærprosjektet gjennomført analyser arbeidet med publikasjoner. To artikler er publisert, en er akseptert og ytterligere en under arbeid/vurdering. Disse vil danne grunnlaget for innlevering av PhD i 2010. En annen PhD-student er i gang med analyser, data og publikasjoner knyttet til utviklingen av allergi og astma. Studien har en rekke data som kan være grunnlag for flere tilsvarende arbeider i årene som kommer.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Ogland B, Vatten L J, Romundstad P R, Nilsen S T, Forman M R
Pubertal anthropometry in sons and daughters of women with preeclamptic or normotensive pregnancies.
Arch Dis Child 2009 Nov;94(11):855-9. Epub 2009 jul 1
PMID: 19574235

Øglaend Bjørn, Forman Michele R, Romundstad Pål R, Nilsen Stein T, Vatten Lars J
Blood pressure in early adolescence in the offspring of preeclamptic and normotensive pregnancies.
J Hypertens 2009 Oct;27(10):2051-4.
PMID: 19609220

Korttidsprosjekt 911419

Translational HIV research: infectious molecular clones as tools for drug sensitivity testing

Prosjektansvarlig: **Birgitta Åsjö** (birgitta.asjo@gades.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Målet er å bestemme genotypen til de to HIV fenotypene ”Rapid/High”(r/h) og ”Slow/Low” (s/l). Den teknologien som blir etablert i dette arbeidet skal så brukes i det ultimative målet: Å utvikle et opplegg for raskt å kunne karakterisere isolater fra pasienter med hensyn til hvordan sensitiviteten for medikamentell behandling er hos gitte pasienter.

Virus av de to ulike fenotyper er blitt dyrket og infeksjonsprofilen er karakterisert med immunfluorescensteknologi der antisera fra anonymiserte HIV positive personer ble benyttet. Analysen viste klare forventede forskjeller med de to fenotyper og bekreftet egenskapene til de ulike virusgruppene. Dette ble gjort for å verifisere at arbeidet ble gjort med rette virustyper. Videre ble ulike strategier for kloning av virus valgt, de nødvendige kits innkjøpt og testet. Det viste seg at kittene ikke fungerte optimalt for prosjektets formål og svært mye tid gikk med til å teste hvor problemene låg og hvordan kloningsstrategier kunne optimaliseres. Basert på uforholdsmessig mange negative resultater er nå en bedre strategi utviklet. I prosjektets andre år har arbeidskraften bestått av to masterstudenter; til sammen vel ett års arbeidsinnsats.

Mastergradstudent Eikeland fokuserte på optimalisering av sensitiviteten for å få fram sekvenser fra celler infiserte med virus av fenotype ”rapid/high”. I denne sammenheng blei sekvenser fra ulike områder av virus amplifisert. Ulike områder gav ulik grad av sensitivitet og dette skyldes mest sannsynlig valg av primers. For gag-pol området var studenten i stand til å amplifisere og sekvensere fragmenter opp til 2000 baser. Størst sekvensvariasjon blei observert i området som koder for matrix-proteinet MA. Dette er interessant siden den delen av Gag-proteinene kan være med å bestemme fenotypen ”slow/low”. Den andre studenten som vil være med i prosjektet til juni 2010 har nå fått laget molekylære kloner av dette området og er for tiden opptatt med å få disse inn i hele virussekvensen som vi har på plasmid.

Videre arbeid på prosjektet:

Selv om prosjektet har gitt begrensede resultater så langt har prosjektmidlene fra Helse Vest gjort det mulig å starte opp dette prosjektet. Det har gitt praktisk og nyttig erfaring som det nå vil bygges videre på. Spesielt har det vært mulig å få amplifisert sekvenser fra Gag-genet og disse blir nå satt inn i en infeksiøs klon.

Prosjektet blir nå altså videreført med mastergradsstudenter som den viktigste arbeidskraft og driftsmidler blir søkt på fra forskjellige kilder da det har stor prioritet hos seniorforskerne på prosjektet.

En vesentlig fokus i 2010 vil være å få opp sekvenser fra gag-området fra virus med fenotype slow/low og så benytte samme strategi som vi nå arbeider med for å lage viruskloner med elementer av denne fenotype for testing i relevante celletyper slik før beskrevet i den opphavlige prosjektsøknaden.

Strategisk tematisk satsing 911517

Satsing mindre foretak - Multidisiplinær tilnærming til behandling, oppfølging og rehabilitering av mennesker med sykelig overvekt

Prosjektansvarlig: **Jon Bolstad** (jon.bolstad@helse-forde.no), Helse Førde HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Multidisiplinær tilnærming til sjukleg overvekt

Hovudmålet med den strategiske forskingssatsinga er å byggje eit multidisiplinært forskings- og kompetansemiljø innan sjukleg overvekt og forbetre behandling, rehabilitering og oppfølging av denne pasientgruppa.

Sjukleg overvekt er ein sjukdom som kan ha betydelege konsekvensar for helse og livskvalitet. Samfunnsøkonomisk er det også store omkostningar knytt til denne sjukdomen, og operasjon er per i dag den einaste behandlinga som gir vedvarande vektreduksjon for desse pasientane. I Helse Førde starta ein med kirurgisk behandling av sjukleg overvekt i 2001, og frå same tid vart det etablert forskingsdatabase og biobank for desse pasientane. Med bakgrunn i data frå databasen har ein hatt fleire publikasjonar i internasjonale tidsskrift om helserelatert livskvalitet hjå pasientgruppa, og ein planlegg fleire nye publikasjonar om dette emnet.

Satsinga inneheld desse delsatsingane:
1. Kliniske, fysiologiske og samfunnsmessige aspekt av bariatrisk kirurgi
2. Ei multidisiplinær tilnærming til vurdering av verknader av kirurgisk behandling
3. Pasienterfaringar, rehabiliteringsprosessar og varig livsstilsendring
4. Prosjekt der kompetanse frå overvektsforskinga kan implementerast i andre fagmiljø i Helse Førde
5. Oppstart av postdoc-prosjekt

Gjennomført 2009:
Utviding av biobank og forskingsdatabasen. Dette er ein føresetnad for fleire av prosjekta i satsinga. Registeret består av både kliniske og biokjemiske data samt sjølvrapporterte data frå pasientane om helserelatert livskvalitet. Det vert arbeidd for å legge til data om næringsinntak.

Det er planlagt ein større studie med 500 pasientar der oppfølgingstida er 10 år. Eit samarbeid med Voss sjukehus er etablert i høve denne studien. Ein studie som ser på kliniske, fysiologiske og samfunnsmessige aspekt ved bariatrisk kirurgi er planlagt.

Det er tildelt to korttidsstipend for å utarbeide prosjektplan for PhD; eitt innan ernæringsmessige effektar av overvektskirurgi og eit innan barn og overvekt.

Forskingsprosjekt innan pasienterfaringar og rehablitering er under planlegging. Prosjekt der kompetanse frå overvektsforskinga kan implementerast i andre fagmiljø i Helse Førde er også under planlegging (ortopedi).

Styringsgruppe leia av administrerande direktør i Helse Førde, Jon Bolstad. Mentorgruppe er etablert, og består av professorane Arnold Berstad, Olav Martin Kvalheim, Monica Nortvedt og Gunnar Mellgren. Nortvedt og Mellgren leiar to andre strategiske forskingssatsingar i HV, og på fleire område er det samarbeid mellom forskingssatsingane.

Utvikling av nettverk og samarbeidspartnarar: Det har vore gjennomført eit to dagars oppstartseminar med 35 deltakarar. Forskarar, leiarar i Helse Førde, samarbeidspartar og mentorane deltok.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Roger Andersen John, Aasprang Anny, Bergsholm Per, Sletteskog Nils, Våge Villy, Karin Natvig Gerd
Health-Related Quality of Life and Paid Work Participation after Duodenal Switch.
Obes Surg 2009 Apr. Epub 2009 apr 8
PMID: 19352783

Andersen John Roger, Aasprang Anny, Bergsholm Per, Sletteskog Nils, Våge Villy, Natvig Gerd Karin
Predictors for health-related quality of life in patients accepted for bariatric surgery.
Surg Obes Relat Dis 2009 May-Jun;5(3):329-33. Epub 2008 des 14
PMID: 19342310

1 forskningspublikasjon i 2009

Andersen JR, Våge V, Aasprang A, Natvik GK
Bothering defecation, mental well-being and social functioning after duodenal switch
17th European Congress on Obesity, 2009

Strategisk tematisk satsing 911509

Billeddiagnostikk - MedViz - From vision to decision

Prosjektansvarlig: **Odd Helge Gilja** (odd.gilja@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

MedViz er et formalisert FoU samarbeid mellom Helse Bergen, Christan Michelsen Research og UiB om sammen å utvikle et forskningsmiljø av høy kvalitet innen medisinsk bilde-analyse og visualisering. Visjonen for MedViz er "from vision to desicion" og peker på at den kliniske beslutningen om valg av behandling ofte støtter seg på bildediagnostikk. FoU-programmet MedViz har som mål å fremskaffe entydige visuelle beslutningsgrunnlag for diagnostikk og behandling.

MedViz er organisert slik at forskningsmidlene blir insentiv til å sikre oppbygging av forskningskompetanse i helseforetakene med god drahjelp av brede forskningsgrupper i universitetetsmiljøene. For å opprettholde nettverket og bygge nye relasjoner blir det holdt et MedViz seminar hver måned, i alt 10 seminarer i 2010. Seminaret blir arrangert av ulike institutter/enheter i nettverket der faglige innslag kombineres med nettverksbygging. I tillegg er det opprettet en interaktiv nettside (www.medviz.uib.no) der viktig informasjon og oppdateringer legges ut. Websiden inneholder også fora og grupper der forskere kan arbeide med prosjekter. MedViz konferanse arrangeres i januar hvert år og nummer 4 i rekken vil finne sted i 2010 med over 100 påmeldte.

MedViz arbeider sammen med det akustiske fagmiljøet i Bergen (bl.a. UiB, HI, CMR) med å ferdigstille en konkurransedyktig søknad om å bli et senter ("MarMed") for forskningsdrevet innovasjon. Første skisse ble levert til NFR 21/12.

MedViz vil styrke aksen mellom fysikk/teknologi miljøer og Helse Bergen. Vi har utlyst et professorat der det nå er flere internasjonale søkere. MedViz deltar i finansieringen av dette professoratet, samt en 20 % bistilling med kr 500.000 per år i 4 år. Etter denne perioden skal professoratet videreføres av UiB.

Den overordnede styringen av MEDVIZ blir ved en faglig-strategisk styringsgruppe med en (to) representant fra UiB, HB og CMR samt 1 vararepresentant fra hver institusjon. Styringsgruppen skal bl.a. behandle saker av stor verdi for MEDVIZ og er nå under opprettelse.

6 nye MedViz prosjekter starter opp 1/1 2010 og derfor er det ikke rapportert noen publikasjoner for de strategiske midlene. Imidlertid vises det til MedViz prosjektrapport til HV når det gjelder ulike publikasjoner.

Strategisk tematisk satsing 911511

Nevroforskning og bevegelsesforstyrrelser i relasjon til eldre

Prosjektansvarlig: **Jan Petter Larsen** (jpl@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

"Nevroforskning og bevegelsesforstyrrelser i relasjon til eldre" er en strategisk satsing som har som hovedfokus 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. Disse har alle som hovedfokus 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 2009 har alle pasienter og kontroller gjennomført undersøkelsen som var planlagt 3 år etter at de ble inkludert i studien. I tillegg til en omfattende klinisk undersøkelse har de fleste pasientene vært til ny MR-undersøkelse av hjernen og til spinalvæskeundersøkelse på samme måte som ved 1. gangsundersøkelsen. Hovedhensikten med undersøkelsen er å studere i detalj den longitudinelle utvikling av PS og relatere denne utviklingen til en rekke biologiske risikofaktorer. I 2009 er det publisert 7 vitenskapelige artikler relatert til undersøkelsen og det er gjennomført et doktorgradsarbeid som har benyttet data fra denne. Det er gjennomført to prosjektmøter med opplæringsfunksjoner for studiegruppen i 2009.

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 av satsingen. Data fra prosjektet er brukt i 6 publikasjoner og ett doktorgradsprosjekt i 2009.

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 2009 har hovedfokus vært utvikling av nye metoder for måling av proteiner og kvalitetssikring av metodene sammen med andre internasjonale proteinlaboratorier. Det er gjennomført kvantifisering av en rekke proteiner og inflammasjonsrelaterte substanser og publikasjoner er under utarbeiding.

I prosjektet "Parkinson-relaterte proteiners funksjon i normale celler fra planter og sebrafisk og i humane nevronale cellekulturer" har det i 2009 blitt arbeidet med å utvikle en plantemodell for studier av funksjonen til proteinet DJ-1. Første publikasjon er akseptert for publikasjon. I tillegg har en gjennomført kartlegging av de ulike proteiner i hjernen til sebrafisk og publikasjon er under utarbeiding. Dette prosjektet videreføres inn mot studier av proteiner i hjerner fra avdøde pasienter med PS.

Den strategiske satsingen har i 2009 oppnådd de mål som var satt og vi har utviklet forskningsmiljøet i Stavanger til å være i posisjon for ytterligere progresjon i 2010. Samtidig har det etablerte forskningssamarbeid som er bygget opp på Vestlandet vist seg å være svært fruktbart. Flere personer også i Bergen er nå i gang med doktorgradsarbeider basert på satsingen.

13 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Aarsland D, Brønnick K, Larsen J P, Tysnes O B, Alves G, Norwegian ParkWest study group
Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study.
Neurology 2009 Mar;72(13):1121-6. Epub 2008 nov 19
PMID: 19020293

Vossius C, Nilsen O B, Larsen J P
Parkinson's disease and nursing home placement: the economic impact of the need for care.
Eur J Neurol 2009 Feb;16(2):194-200.
PMID: 19146640

Alves G, Müller B, Herlofson K, HogenEsch I, Telstad W, Aarsland D, Tysnes O-B, Larsen J P, Norwegian ParkWest study group
Incidence of Parkinson's disease in Norway: the Norwegian ParkWest study.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 Aug;80(8):851-7. Epub 2009 feb 25
PMID: 19246476

Kurz Martin Wilhelm, Dekomien Gabriele, Nilsen Odd Bjarte, Larsen Jan Petter, Aarsland Dag, Alves Guido
APOE alleles in Parkinson disease and their relationship to cognitive decline: a population-based, longitudinal study.
J Geriatr Psychiatry Neurol 2009 Sep;22(3):166-70. Epub 2009 mar 25
PMID: 19321880

Ehrt Uwe, Larsen Jan Petter, Aarsland Dag
Pain and its relationship to depression in Parkinson disease.
Am J Geriatr Psychiatry 2009 Apr;17(4):269-75.
PMID: 19322934

Dalaker Turi O, Larsen Jan P, Dwyer Michael G, Aarsland Dag, Beyer Mona K, Alves Guido, Bronnick Kolbjorn, Tysnes Ole-Bjorn, Zivadinov Robert
White matter hyperintensities do not impact cognitive function in patients with newly diagnosed Parkinson's disease.
Neuroimage 2009 Oct;47(4):2083-9. Epub 2009 jun 16
PMID: 19539037

Aarsland D, Brønnick K, Alves G, Tysnes O B, Pedersen K F, Ehrt U, Larsen J P
The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 Aug;80(8):928-30.
PMID: 19608786

Pedersen Kenn Freddy, Alves Guido, Brønnick Kolbjørn, Aarsland Dag, Tysnes Ole-Bjørn, Larsen Jan Petter
Apathy in drug-naïve patients with incident Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study.
J Neurol 2009 Aug. Epub 2009 aug 25
PMID: 19705051

Vossius C, Nilsen O B, Larsen J P
Parkinson's disease and hospital admissions: frequencies, diagnoses and costs.
Acta Neurol Scand 2009 Sep. Epub 2009 sep 10
PMID: 19744137

Dalaker Turi O, Larsen Jan P, Bergsland Niels, Beyer Mona K, Alves Guido, Dwyer Michael G, Tysnes Ole-Bjorn, Benedict Ralph H B, Kelemen Arpad, Bronnick Kolbjorn, Zivadinov Robert
Brain atrophy and white matter hyperintensities in early Parkinson's disease(a).
Mov Disord 2009 Nov;24(15):2233-41.
PMID: 19768730

Ehrt Uwe, Broich Karl, Larsen Jan Petter, Ballard Clive, Aarsland Dag
Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: A cohort study.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 Sep. Epub 2009 sep 21
PMID: 19770163

Vossius Corinna, Nilsen Odd Bjarte, Larsen Jan Petter
Health state values during the first year of drug treatment in early-stage Parkinson's disease: a prospective, population-based, cohort study.
Drugs Aging 2009;26(11):973-80.
PMID: 19848442

Pedersen K F, Alves G, Aarsland D, Larsen J P
Occurrence and risk factors for apathy in Parkinson disease: a 4-year prospective longitudinal study.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 Nov;80(11):1279-82.
PMID: 19864662

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Corinna Vossius
Economic aspects of Parkinson's disease
Disputert: November 2009
Hovedveileder: Jan Petter Larsen

Strategisk tematisk satsing 911513

Nasjonal satsing innen muskel- og skjelettlidelser

Prosjektansvarlig: **Edith V. Lunde** (edith.victoria.lunde@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Skrivegruppen bak dette nasjonale forskningsprogrammet ble enige om følgende overordnete satsinger: 1) Bedre utnyttelse av kompletterende forskningskompetanse, 2) Utnytte etablerte registre og de som er under etablering, 3) Målrettete tiltak og 4) Bygge opp forskningen om samhandlingsprosesser knyttet til pasientforløp.

Nakke- og rygglidelser, generelle muskellidelser og bekkenringsmerter er de hyppigste årsaker til langvarige sykmeldinger og uføretrygd. Den Nasjonale samarbeidsgruppen for medisinsk og helsefaglig forskning (NSG) ønsker at dette fagområdet skal bli en av de nasjonale satsingsområdene, da helsetjenesten mangler nødvendig kunnskapsgrunnlag og kompetanse på dette feltet. En nasjonal satsning innen muskel- og skjelettlidelser vil kunne bidra til å styrke forskning på enkelte viktige områder innen fagfeltet som i dag er mangelfullt ivaretatt. Gjennom et bedre samarbeid mellom forskningsmiljøer innad og mellom regionene i Norge, vil man kunne oppnå en bedre utnyttelse av eksisterende ressurser og øke muligheten for å utvikle bedre prosjekter og større kliniske studier. Basert på det som anbefales av dokumentasjon i systematiske oversikter de siste 5 årene og de eksisterende ressurser man har i Norge i dag, har skrivegruppen bak dette nasjonale forskningsprogrammet blitt enige om de overordnete satsingene.

Med de fire hovedinnretningene på satsningen vil norsk forskning få en strategi på dette fagområdet som vil kunne bidra til et betydelig løft i form av økt kvalitet og produktivitet. Det vil også være verdifullt for den internasjonale kunnskapsbasen. Vi mener videre at den kunnskap som skapes gjennom å satse etter denne plan vil komme helsetjenesten til gode.

1 forskningspublikasjon i 2009

Eriksen HR, Indahl Aa, Leivseth G, Solberg T, Vøllestad N, Skouen JS, Lunde EV
Nasjonal forskningssatsing innen muskel- og skjelettlidelser. Prgramnotat
Helse Vest, mars 2009

Strategisk tematisk satsing 911519

Fedme, ernæring inkl. kirurgi

Prosjektansvarlig: **Gunnar Mellgren** (gunnar.mellgren@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

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.

Delprosjekt 1. Patofysiologi ved fedme
Biobanker fra pasienter med sykelig fedme er etablert i samarbeid mellom forskningsmiljø i Helse Bergen og Helse Førde. Studier av genuttrykk og bioinformatikkbaserte analyser er gjennomført og de første resultatene er sendt til publikasjon. Oppfølgingsstudier er startet og nye kandidatgener vil bli studert. Metoder for analyse av ulike celletyper i fettvev er implementert. Nye biobanker fra pasienter som blir behandlet med overvektskirurgi vil bli bygget opp ved flere sykehus i Helse Vest.

Delprosjekt 2. Effekter av overvektskirurgi
Etablering av nye analyser av metabolitter og hormoner fra serum og fettvev er igangsatt. Analysene er bl.a. basert på massespektrometri. Arbeid med pasientregister er pågående ved flere sykehus og samkjøring av registre er under planlegging. Studier av livskvalitet hos pasienter som har gjennomgått overvektskirurgi er publisert. Avdelingsingeniør er ansatt fra november 2009.

Delprosjekt 3. Fedme, ernæring og komorbiditet
Arbeid med Hordalandsstudiene ved kopling mot Hjerte-, kar- og slagregisteret i Helse vest og utarbeiding av protokoller og søknader til REK og NSD er gjennomført. Studier av overvekt og myokardfunksjon er startet. Analyse av mitokondrieparametre er dels utført, dels pågående. Kliniske studier av pasienter med fedme og type 2 diabetes mellitus er under planlegging.

Delprosjekt 4. Overvekt hos barn
Prosjektet ”Vekst og utvikling hos for tidlig fødte barn” er ferdig planlagt i detalj. Barna i Helse Vest vil undersøkes i Bergen og Stavanger sammen med matchete kontrollbarn født til termin. Alle spørreskjemaer er pilotert, biobank for blodprøver med tanke på risikoindikatorer for senere hjerte-kar-sykdom, diabetes og lungesykdom er etablert, og studien er godkjent av REK. I prosjektet ”Kartlegge sosiodemografiske forhold, levevaner, sykdom, foreldres vekstmønster og andre faktorer for utvikling av overvekt hos barn” er data samlet og kvalitetssikret for ca. 1100 5-6 år gamle barn, for ca 7000 barn i Vekststudien i Bergen og for 51 alvorlig overvektige barn. Analyser av sammenhengene pågår nå. Prosjektsykepleier har vært ansatt i 50 % stilling fra medio oktober 2009

Det ble arrangert et oppstartmøte for satsningen med 30 deltakere i oktober 2009.

6 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Gerdts E, Okin P M, Omvik P, Wachtell K, Dahlöf B, Hildebrandt P, Nieminen M S, Devereux R B
Impact of diabetes on treatment-induced changes in left ventricular structure and function in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. The LIFE study.
Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009 Jun;19(5):306-12. Epub 2009 mar 19
PMID: 19303268

Ebbing Marta, Bønaa Kaare Harald, Nygård Ottar, Arnesen Egil, Ueland Per Magne, Nordrehaug Jan Erik, Rasmussen Knut, Njølstad Inger, Refsum Helga, Nilsen Dennis W, Tverdal Aage, Meyer Klaus, Vollset Stein Emil
Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12.
JAMA 2009 Nov;302(19):2119-26.
PMID: 19920236

Andersen John Roger, Aasprang Anny, Bergsholm Per, Sletteskog Nils, Våge Villy, Natvig Gerd Karin
Predictors for health-related quality of life in patients accepted for bariatric surgery.
Surg Obes Relat Dis 2009 May-Jun;5(3):329-33. Epub 2008 des 14
PMID: 19342310

Roger Andersen John, Aasprang Anny, Bergsholm Per, Sletteskog Nils, Våge Villy, Karin Natvig Gerd
Health-Related Quality of Life and Paid Work Participation after Duodenal Switch.
Obes Surg 2009 Apr. Epub 2009 apr 8
PMID: 19352783

Liaset Bjørn, Madsen Lise, Hao Qin, Criales Gabriel, Mellgren Gunnar, Marschall Hanns-Ulrich, Hallenborg Philip, Espe Marit, Frøyland Livar, Kristiansen Karsten
Fish protein hydrolysate elevates plasma bile acids and reduces visceral adipose tissue mass in rats.
Biochim Biophys Acta 2009 Apr;1791(4):254-62. Epub 2009 jan 31
PMID: 19416649

Røst Therese H, Haugan Moi Line L, Berge Kjetil, Staels Bart, Mellgren Gunnar, Berge Rolf K
A pan-PPAR ligand induces hepatic fatty acid oxidation in PPARalpha-/- mice possibly through PGC-1 mediated PPARdelta coactivation.
Biochim Biophys Acta 2009 Nov;1791(11):1076-83. Epub 2009 jul 3
PMID: 19577662

4 forskningspublikasjoner i 2009

Nielsen, HJ
Bariatrisk kirurgi på Voss sjukehus – våre erfaringar.
Vestlandske gastroforum, 2009

Andersen JR, Våge V, Aasprang A, Natvik GK
Bothering defecation, mental well-being and social functioning after duodenal switch
17th European Congress on Obesity, 2009

Mellgren, G
Hva kan vi lære av sykelig fedme? Fedme og genekspresjon
Ernæringskonferansen, UiB, 2009

Mellgren, G
Bariatric surgery dramatically alters global gene expression in adipose tissue
Norsk Selskap for endokrinologi, Årsmøte, 2009

Strategisk tematisk satsing 911514

Rus, inkludert register

Prosjektansvarlig: **Sverre Nesvåg** (sverre.martin.nesvaag@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for rusfeltet.
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for behandling av rusmiddelavhengige.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Kvalitetsregister for rusbehandling i Helse Vest

Arbeidet er definert som et utviklingsprosjekt og har i 2009 vært rettet mot å se på hvilke variabler som bør inn i et kvalitetsregister. Et kvalitetsregister for rusbehandling bør ha et livsløps- eller forløpsperspektiv både når det gjelder misbruk og behandling og vil ha mange paralleller med registre for ulike kroniske lidelser.

Formålet med kvalitetsregisteret vil være å identifisere innhold i, - og forhold og hendelser rundt behandlingsforløp som bidrar til mestring av skadelig bruk eller avhengighet av rusmidler.
Et kvalitetsregister kan for det første bidra til å bedre behandlingsinnsatsen. Videre kan det bidra til å si noe om hvordan ulike dimensjoner i et behandlings- og misbruksforløp står i forhold til brukers egen aktivitet og hvordan dette påvirker mestring. Til sist, og ikke minst, kan et register på individnivå gi innsikt i og forståelse for egen utvikling med hensyn til behandling og mestring.

I arbeidet med å se på mulige variabler eller indikatorer har vi hentet inn data fra ulike kilder:

- Oppsummert kunnskap (forskning, retningslinjer med mer.)
- Rike casebeskrivelser fra behandlere i ulike behandlingstiltak
- Behandlererfaringer, dvs fra behandlere med lang og variert klinisk praksis
- Brukererfaringer

Ved innhenting av casebeskrivelser uarbeidet vi samtykkeskjema i samarbeid med NSD. Dette fordi beskrivelsene kommer fra ulike foretak og fordi opplysningene kunne være indirekte identifiserbare.

Innspill fra behandlere og brukere fikk vi gjennom å arrangere idédugnader hvor hensikten var å få fram alle mulige forhold som påvirker behandlingsforløp og livsløp, dvs. forhold som er av betydning for bedring eller som hindrer bedring. I denne fasen av arbeidet med kvalitetsregisteret har vi ønsket å fange variasjonsbredden når det gjelder slike forhold og så systematisere disse som variabler i kvalitetsregisteret.
.
I et forløpsperspektiv vil følgende ledd trolig inngå i et register:

- demografi og sosiale bakgrunnsfaktorer
- behandlingsforløp
- viktige hendelser i brukers liv
- brukers egen aktivitet (under behandling)
- somatisk helse
- psykisk helse
- misbruksforløp

De tre siste leddene vil beskrive utfall av behandling, de tre foregående behandlingsinnsatser.
Vi har startet arbeidet med å systematisere innhentede data i forhold til disse leddene og vil begynne å teste ut mulige modeller for et register inneværende år.

Å utvikle et kvalitetsregisteret for rusbehandling er en utfordrende oppgave og må løses i tett samarbeid med både kliniske miljø og forskningsmiljø. Vi har et godt samarbeid med Fagsenter for medisinske kvalitetsregistre og ønsker å videreutvikle dette. Videre ønsker vi å ha en løpende dialog med rusbehandlingsmiljøene i Helse Vest. Et kvalitetsregister for rusbehandling må oppleves som fornuftig og nyttig fra behandlerståsted. Derfor vil vi arbeide for å gjøre registeret så praktisk anvendbart som mulig og arbeide for tekniske løsninger hvor data lett kan transporteres mellom nåværende registre (NPR), kvalitetsregister og journal. Vi ønsker at registeret skal bidra til å heve kvaliteten på det arbeidet som gjøres og om mulig inspirere kliniske miljø innen rusfeltet til mer forskning.

Det er opprettet faglig referansegruppe bestående av: *Linda Os*, Helse Førde, *Mirjam Hartveit*, Helse Fonna, *Britt Ellinor Scott*, Helse Stavanger, *Arild Opheim*, Helse Bergen (har 40 % stilling for å arbeide

med registeret), *Erik Iversen*, Bergensklinikkene (skal også bistå i forhold til koordinering med NPR / KKS), *Barclay Stevenson*, IRIS (engasjert som konsulent når det gjelder mulige tekniske løsninger), *Ane Johannessen*, leder for Fagsenter for medisinske kvalitetsregistre, *Sverre Nesvåg*, forskningsleder Korfor, *Amund Aakerholt*, prosjektleder for kvalitetsregisteret.

Strategisk tematisk satsing 911510

Regional helsefaglig forskningssatsing

Prosjektansvarlig: **Monica W Nortvedt** (Monica.Wammen.Nortvedt@hib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Strategisk forskningssatsing i kunnskapsbasert praksis i helsefag

Hensikten med et strategisk forskningsprogram i kunnskapsbasert praksis er å teste ut effekten av å systematisk implementere forskningsfunn i klinisk praksis, og å prøve ut ulike implementeringsstrategier. Et slikt todelt fokus vil sikre at tjenester som tilbys er i tråd med nyeste kunnskap, samt bidra til utvikling av implementeringsstrategier.

I 2009 ble forskningsprogrammet "Kunnskapsbasert praksis i helsefag i Helse Vest" tildelt midler som en av ti tematiske strategiske satsinger i Helse Vest. Programmet er tildelt midler for fem år, med oppstart 01.01.10. Leder for programmet er professor Monica Wammen Nortvedt.

Med et strategisk forskningsprogram i kunnskapsbasert praksis vil man gjennom forskning kunne teste ut effekten av å systematisk implementere forskningsfunn i klinisk praksis. Det gir også mulighet for utprøving av implementeringsstrategier. Et slikt todelt fokus vil sikre at tjenestene som tilbys er i tråd med nyeste kunnskap, og vil i tillegg bidra til utvikling av implementeringsstrategier nasjonalt og internasjonalt.

Fjorten prosjekter er tilknyttet programmet så langt, fordelt under to satsingsområder hvor delsatsing 1 er "Implementering av en kunnskapsbasert helsefaglig praksis i Helse Vest", og delsatsing 2 er "Psykososial helse og livskvalitet -forskning for å fremme en kunnskapsbasert helsefaglig praksis i Helse Vest". Professor Monica W. Nortvedt leder også delsatsing 1, mens prorektor/professor Berit Rokne, Universitetet i Bergen/Helse Bergen og førsteamanuensis Marit Graue, Høgskolen i Bergen/Helse Bergen leder del 2. Det er ti stipendiater tilknyttet satsingen. Noen av prosjektene er kommet godt i gang, mens andre skal starte opp i løpet av programperioden.
I 2009 fikk forskningsprogrammet tildelt kr. 500 000. Disse midlene ble benyttet til å samle involverte prosjektmedarbeidere til dagsseminar hvor tema var presentasjon av prosjektene som er tilknyttet programmet, gode forskningsmiljø og vekst og fremdrift i forskningsprosjekter. Alle stipendiater og personer med postdocstipend deltok. I tillegg ble midlene brukt til tildeling av 3 stipend, hver av en måneds varighet for utarbeidelse av søknader til Helse Vests forskningsmidler. En søknad fikk innvilget PhD- stipend.

Lederne av programmet har i 2009 hatt flere publiseringer av vitenskapelige artikler, og var inviterte forelesere til både kurs og konferanser. Personer tilknyttet programmet har også hatt flere poster og orale presentasjoner på nasjonale og internasjonale konferanser, samt publisering av vitenskapelige artikler. I 2009 disputerte en person tilknyttet programmet.

I 2010 vil en fortsette med å bygge opp programmet. Det vil lyses ut fire stipend av en måneds varighet, hvor midlene skal benyttes til frikjøp for å skrive søknad om stipendiat- eller postdocstilling til Helse Vest forskningsmidler 2011.

10 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Wahl Astrid K, Rustøen Tone, Rokne Berit, Lerdal Anners, Knudsen Øistein, Miaskowski Christine, Moum Torbjørn
The complexity of the relationship between chronic pain and quality of life: a study of the general Norwegian population.
Qual Life Res 2009 Oct;18(8):971-80. Epub 2009 aug 18
PMID: 19688608

Hanssen Tove Aminda, Nordrehaug Jan Erik, Eide Geir Egil, Bjelland Ingvar, Rokne Berit
Anxiety and depression after acute myocardial infarction: an 18-month follow-up study with repeated measures and comparison with a reference population.
Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009 Dec;16(6):651-9.
PMID: 19707149

Mathisen Lars, Lingaas Per Snorre, Andersen Marit Helen, Hol Per Kristian, Fredriksen Per Morten, Sundet Kjetil, Rokne Berit, Wahl Astrid Klopstad, Fosse Erik
Changes in cardiac and cognitive function and self-reported outcomes at one year after coronary artery bypass grafting.
J Thorac Cardiovasc Surg 2009 Dec. Epub 2009 des 15
PMID: 20018306

Iversen Anne Solveig, Graue Marit, Clare Judith
Parents' perspectives of surgery for a child who has cerebral palsy.
J Pediatr Health Care 2009 May-Jun;23(3):165-72. Epub 2008 jun 24
PMID: 19401249

Iversen Marjolein M, Tell Grethe S, Riise Trond, Hanestad Berit R, Østbye Truls, Graue Marit, Midthjell Kristian
History of foot ulcer increases mortality among individuals with diabetes: ten-year follow-up of the Nord-Trøndelag Health Study, Norway.
Diabetes Care 2009 Dec;32(12):2193-9. Epub 2009 sep 3
PMID: 19729524

Hafslund Bjørg, Nortvedt Monica W
Mammography screening from the perspective of quality of life: a review of the literature.
Scand J Caring Sci 2009 Jan. Epub 2009 jan 7
PMID: 19170959

Iversen Marjolein M, Midthjell Kristian, Tell Grethe S, Moum Torbjørn, Ostbye Truls, Nortvedt Monica W, Uhlving Sverre, Hanestad Berit R
The association between history of diabetic foot ulcer, perceived health and psychological distress: the Nord-Trøndelag Health Study.
BMC Endocr Disord 2009;9():18. Epub 2009 aug 25
PMID: 19706152

Drageset Jorunn, Eide Geir Egil, Nygaard Harald A, Bondevik Margareth, Nortvedt Monica W, Natvig Gerd Karin
The impact of social support and sense of coherence on health-related quality of life among nursing home residents--a questionnaire survey in Bergen, Norway.
Int J Nurs Stud 2009 Jan;46(1):65-75. Epub 2008 aug 21
PMID: 18721922

Casetta Ilaria, Riise Trond, Wamme Nortvedt Monica, Economou Nicola Tiberio, De Gennaro Riccardo, Fazio Patrik, Cesnik Edward, Govoni Vittorio, Granieri Enrico
Gender differences in health-related quality of life in multiple sclerosis.
Mult Scler 2009 Nov;15(11):1339-46. Epub 2009 okt 1
PMID: 19797452

Haugen Arvid S, Eide Geir E, Olsen Marit V, Haukeland Berit, Remme Asa R, Wahl Astrid K
Anxiety in the operating theatre: a study of frequency and environmental impact in patients having local, plexus or regional anaesthesia.
J Clin Nurs 2009 Aug;18(16):2301-10.
PMID: 19583663

13 forskningspublikasjoner i 2009

Olsen NR, Vandvik PO, Larun L.
An EBP tool.
5th International Conference of Evidence-based Health Care Teachers and Developers. Taormina, Italy, 28. October – 2. November 2009.

Olsen NR, Vandvik PO, Larun L, Kirkhei I.
An EBP tool for teaching and assessment.
5th International Conference of Evidence-based Health Care Teachers and Developers. Taormina, Italy, 28. October – 2. November 2009.

Olsen NR, Frisk B, Bogen B, Lygren H, Bradley P.
Inter-rater reliability testing of the Norwegian version of the Adapted Fresno Test.
5th International Conference of Evidence-based Health Care Teachers and Developers. Taormina, Italy, 28. October – 2. November 2009.

Iversen MM, Tell GS, Riise T, Hanestad BR, Graue M, Østbye T, Midthjell K.
Poor glycemic control was significantly associated with higher mortality in persons with diabetes and a history of foot ulcer.
The 11th symposium of the international Diabetes Epidemiology Group, Montreal Canada 15.-18. October 2009.

Iversen MM, Tell GS, Riise T, Rokne B, Graue M, Østbye T, Midthjell K
A prospective study on diabetic foot ulcers and mortality. The Nord-Trøndelag Study.
20th World Diabetes Congress IFD Montreal/Canada 18.-22. October 2009.

Hausken MF, Holmefjord G, Graue M
Educational needs of health care workers implementing evidence-based diabetes health care.
20th World Diabetes Congress IFD Montreal/Canada 18.-22. October 2009.

Haugstvedt A, Wentzel-Larsen T, Graue M, Rokne B.
Nocturnal hypoglycaemia in children with type 1 diabetes is associated with emotional distress in parents.
20th World Diabetes Congress IFD Montreal/Canada 18.-22. October 2009.

Frisk B, Olsen NR, Lygren H, Bogen B, Meyer T, Bradly P.
Evaluating the impact of implementation of EBP in physiotherapy clinical education.

5th International Conference of Evidence-based Health Care Teachers and Developers. Taormina, Italy, 28. October – 2. November

Drageset J, Nortvedt MW, Natvig GK.
The importance of frequencies of contact from friends for health-related quality of life among older residents in nursing home.
ISOQOL Annual Conference, 22.–25. October 2009.

Iversen, Marjolein M, Graue Marit
Behov for bedre samhandling og en mer koordinert innsats.
Diabetesforum 2009; 1:18-20

Murugesh Shamini, Haugen Arvid Steinar, Haavarstad Rune, Slettebø Haldor, Søfteland Eirik
Surgical Team Member's Experiences, Routines and Views before Implementation of a Time-out protocol.
First Joint Scandinavian Conference in Cardiothoracic Surgery August 20 - 22, 2009 Stockholm, Sweden.

Vederhus Bente J., Halvorsen Thomas, Eide Geir Egil, Graue Marit, Markestad Trond, Natvig Gerd Karin
Health related quality of life and behaviour after extreme preterm birth -from childhood to adult life.
European Academy of Nursing Science, sommerskole i Turku

Vederhus Bente J., Halvorsen Thomas, Eide Geir Egil Eide, Graue Marit, Markestad Trond
Health-related quality of life reported by parents of children born extremely premature
16 th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research, New Orleans 28.-31.Oct

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Jorunn Drageset
Health-related quality of life among nursing home residents.
Disputert: Mai 2009
Hovedveileder: Gerd Karin Natvig

Strategisk tematisk satsing 911512

Hjerne-kar-slag

Prosjektansvarlig: **Lars Thomassen** (lars.thomassen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Slagforskning i Helse Vest (Bergen Stroke Study)

Strategisk forskningssamarbeid var i 2009 i en oppstartfase. Samarbeid er prosjektert mot Helse Førde og Helse Fonna, Molde og Kristiansand, AFMR/HUS, radiologisk avd./HUS. Samarbeidet er basert på Bergen Stroke Registry som database og mal for registertilknytning for lokalsykehusene. I tillegg kommer enkelte prosjekters egengenerering av data.

Forskningsmøter

Januar 2009 møter i Haugesund og Førde mhp å etablere forskningssamarbeid. Oktober 2009 forskningskonferanse i Bergen, hvor forskningsdirektørene ved HF var invitert. Flere samtaler med Stavanger i løpet av året, separat møte i Bergen før forskningskonferansen i oktober. Flere møter med Kristiansand, Molde. Samarbeidsmøter med Overlege Ottar Nygård vedr. samkjøring av hjerte-kar-register. Konkrete planer er ikke lagt.

Prosjekter

1. Atherosclerosis and cerebral infarction in the young. Prosjektleder U. Waje-Andreassen frikjøpt i 3 mnd. for å ferdigstille protokoll, søke godkjenninger for register/biobank og etablere et sub-register i BSR. Prosjektet starter når godkjenning foreligger primo 2010. Driftes av 1 overlege 50 %. Støttes i 2010 med 1 PhD-kandidat lønnet av strategiske forskningsmidler foreløpig i 6 mnd.. Samarbeid med Førde, potensielt med Fonna (avhengig av teknisk utstyr) og eventuelt Stavanger (avhengig av om de vil gå inn i et samarbeid i det hele tatt). Samarbeid med aterosklerose-laboratoriet, Hjerteavdelingen.
2. Intracranial atherosclerosis. Prosjektet starter primo 2010 med en eksternt finansiert PhD-stipendiat. Samarbeid med radiologisk avdeling, HUS med mulig PhD-løp.
3. Intracerebral hemorrhage. Prosjektet startet 2009 med forskerlinjestudent, første publikasjon 2010, planer om PhD-løp i Bergen. Samarbeid (fellesdata) med Kristiansand om et prosjekt om hjerneblødning ble etablert i 2009, formelt opplegg for PhD i Kr.sand. lagt.
4. Multimodal imaging in acute stroke. Prosjektet starter medio 2010 med 1 PhD-kandidat lønnet av strategiske forskningsmidler foreløpig i 6 mnd.. Etablert samarbeid med radiologisk avdeling/HUS m.fl..
5. Mild stroke. Planer for et PhD-løp i Molde lagt i 2009. Oppstart medio 2010?
6. Stroke Mortality. Planer for et PhD-løp i Haugesund lagt i 2009. Oppstart medio 2010?
7. Stroke Rehabilitation. Samarbeid med AFMR/HUS løper. Prosjektet støttes med strategiske forskningsmidler kr. 100.000 i 2010.
8. Bergen Stroke Registry. Fortsette registrering av grunnlagsdata (pt 1500 pasienter). Videreutvikle databasen for multi-senter-bruk

Samarbeidspartnere

- Atherosclerosis. PhD-kandidat Mirza Jusufovic, Bergen; Overlege Magdalena Stankiewicz-Pietrzak, Førde; Ass.lege Kjersti Hjelmeland, Førde; Overlege Piotr Burzynski, Haugesund.
- Intracranial atherosclerosis. PhD-kandidat Nicola Logallo; Overlege Gesche Neckelmann (mulig PhD-kandidat), HUS; Prof. David Russel, Oslo (biveileder).
- Intracerebral hemorrhage. Forskerlinjestudent Kenneth Idsøe, Bergen; Overlege Arnstein Tveiten (PhD-kandidat), Kr.sand.
- Multimodal Imaging. PhD-kandidat Judit Haasz; Prof. Arvid Lundervold, UiB; Prof. Astri J. Lundervold, UiB; Karsten Specht, UiB; Overlege Jonas Lind, HUS; Prof. Lars Ersland, HUS/UiB
- Mild Stroke. Overlege Åse Hagen Morsund (mulig PhD-kandidat) , Molde
- Stroke Mortality. Konst. Overlege Kamal Kahlon (mulig PhD-kandidat), Haugesund
- Rehabilitering. Overlege Jan Sture Skouen.

Planer 2010

Samarbeidsprosjektene er definert. Samarbeid i Bergen (1,2,3,4,7,8) og med Kristiansand (3) går greit. Samarbeid med Førde (1) vil gå greit, Fonna (1) avhenger av noe bedre infrastruktur. Samarbeid med Molde (5) og Haugesund (6) vil kunne komme i gang. Vi har sikret finansiering for regionale forskningsmøter 15.04.10 og 13.10.10. Dersom ting går som de bør, vil prosjektet gi 4 sikre og 3-5 mulige PhD i løpet av 5 år, hvorav de 3-5 mulige PhD er utenfor Bergen.

10 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Waje-Andreassen Ulrike, Thomassen Lars, Aarli Anen, Kråkenes Jostein, Norgård Gunnar, Russell David
[Thrombolysis in arterial cerebral infarction in children]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Nov;129(21):2219-22.
PMID: 19898568

Kharitonova T, Thorén M, Ahmed N, Wardlaw J M, von Kummer R, Thomassen L, Wahlgren N, SITS investigators
Disappearing hyperdense middle cerebral artery sign in ischaemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis: clinical course and prognostic significance.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 Mar;80(3):273-8. Epub 2008 okt 17
PMID: 18931005

Tveiten A, Mygland A, Ljøstad U, Thomassen L
Intravenous thrombolysis for ischaemic stroke: short delays and high community-based treatment rates after organisational changes in a previously inexperienced centre.
Emerg Med J 2009 May;26(5):324-6.
PMID: 19386862

Idicula Titto T, Brogger Jan, Naess Halvor, Waje-Andreassen Ulrike, Thomassen Lars
Admission C-reactive protein after acute ischemic stroke is associated with stroke severity and mortality: the 'Bergen stroke study'.
BMC Neurol 2009;9():18. Epub 2009 apr 28
PMID: 19400931

Naess Halvor, Brogger Jan, Waje-Andreassen Ulrike, Idicula Titto T, Thomassen Lars
Preadmission use of warfarin improves short-term outcome in patients with acute cerebral infarction. The Bergen Stroke Study.
Cerebrovasc Dis 2009;28(1):8-12. Epub 2009 mai 6
PMID: 19420916

Idicula Titto T, Waje-Andreassen Ulrike, Brogger Jan, Naess Halvor, Thomassen Lars
Serum albumin in ischemic stroke patients: the higher the better. The Bergen Stroke Study.
Cerebrovasc Dis 2009;28(1):13-7. Epub 2009 mai 6
PMID: 19420917

Naess Halvor, Hammersvik Liv, Skeie Geir Olve
Aphasia among young patients with ischemic stroke on long-term follow-up.
J Stroke Cerebrovasc Dis 2009 Jul-Aug;18(4):247-50.
PMID: 19560676

Naess Halvor, Brogger Jan C, Idicula Titto, Waje-Andreassen Ulrike, Moen Gunnar, Thomassen Lars
Clinical presentation and diffusion weighted MRI of acute cerebral infarction. The Bergen Stroke Study.
BMC Neurol 2009;9():44. Epub 2009 aug 18
PMID: 19689814

Varga Viktoria, Waje-Andreassen Ulrike, Naess Halvor, Lundstadsveen Maria Therese, Thomassen Lars
[Thrombolytic therapy in cerebral infarction]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Nov;129(21):2214-7.
PMID: 19898567

Naess H, Waje-Andreassen U
Review of long-term mortality and vascular morbidity amongst young adults with cerebral infarction.
Eur J Neurol 2009 Nov. Epub 2009 nov 24
PMID: 19968702

Strategisk tematisk satsing 911518

Satsing mindre foretak - Behandlingslinjer

Prosjektansvarlig: **Kari Ugland** (kari.ugland@helse-fonna.no), Helse Fonna HF
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Nettverk for forsking på behandlingsliner, Helse Fonna HF

"Nettverk for forsking på behandlingsliner og samhandling i helsetenesta" er eit nyoppretta nettverk innan helsetenesteforsking. Det har som målsetting å utvikle ny kunnskap om pasientbehandling på tvers av spesialisthelsetenesta og primærhelsetenesta, kalla behandlingsliner, "Care pathways" og integrert behandling. Nettverket er knytta til Helse Fonna HF.

Den generelle målsettingen for satsingen og forskningsprosjektene som inngår i nettverket er:

a. å beskrive den eksisterende behandlingslinjen/-forløpet for ulike pasientgrupper
b. å beskrive hva pasientene oppfatter som den "ideelle" behandlingslinjen for dem, og holde dette opp mot retningslinjer for beste praksis og eksisterende praksis.
c. Å studere effekt av implementering av "Clinical Pathways" – metodikk for å forbedre kvaliteten på hele behandlingslinjen.

Organisasjon: Nettverket er underlagt adm. direktør i Helse Fonna HF, Kari Ugland. Leiar: Eva Biringer (Dr. Med). Koordinator: Miriam Hartveit (PhD-stipendiat)

Råd: *Aslak Aslaksen* (Dr. Med, avdelingsdirektør ved Radiologisk avdeling, Helse Bergen HF), *Tove Hovland* (MSc, Utviklingsssjef Helse Førde HF), *Benedicte Carlsen* (PhD, Institutt for samfunnsmedisinske fag, Universitetet i Bergen).

Ekspertpanel: *Kris Vanhaecht* (PhD) ved Katolske Universitetet i Leuven (Belgia)/generalsekretær i European Pathway Assosiation, *Bengt Åhgren* (PhD) ved Nordiska Högskolan i Folkhälsovetenskap, Dr. *Johannes Kolnes*, Helse Bergen (tidligere Helse- og omsorgsdepartementet).

Forsknings- og nettverksaktiviteter i 2009

- Inngått samarbeid med Masterprogrammet i helseledelse, kvalitetsforbedring og helseøkonomi ved Universitetet i Bergen og Høgskulen Stord Haugesund (helsefag), og Bjørg Røstbø i Kvalitetskommuneprogrammet
- Workshop og nettverksmøte. Gjennom nettverkssamling, forskingsfaglege møter med inviterte gjester og opne foredrag om "Care Pathways" og "Integrerad vård" har nettverket sett fokus på forsking på behandlingsliner.
- Tildelt PhD-stipend til Miriam Hartveit med prosjektet "Interface between primary care and specialist mental health care – the referral and discharge letters".
- Tildelt to 3-måneders stimuleringsstipend for å fullføre PhD-prosjektplan.
- En mindre publikasjon om samarbeidet mellom Masterprogrammet Helseledelse, kvalitetsforbedring og helseøkonomi ved Universitetet i Bergen og nettverket: Aslaksen A, Pedersen Otto B, Carlsen B, Hartveit M: Tidsskr Nor Legeforen nr. 20, 2009; 129 "Vi har tatt utfordringen"

Strategisk tematisk satsing 911516

Satsing mindre foretak - Aldring og helse

Prosjektansvarlig: **Tove Zachariassen** (tove.zakariassen@haraldsplass.no), Haraldsplass Diakonale sykehus
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

I satsingen inngår prosjektene 1) Intermediærenheter i nivået mellom primærhelsetjenesten og sykehus, 2) Opprette en kvalitetsdatabase for pasienter behandlet i intermediæravdelingen på Storetveit sykehjem, og 3) Colon prosjektet.

Intermediærenheter i nivået mellom primærhelsetjenesten og sykehus er blitt utviklet i den hensikt å fremme raskere utskrivning fra sykehus, samt å bedre funksjon, overlevelse og hindre behov for institusjonsplass og reinnleggelser hos eldre med akutt sykdom og skade.

Man ønsker å evaluere Storetveitmodellen med følgende formål og metode: beskrive karakteristika (demografiske, medisinske og funksjonsmessige) hos eldre pasienter behandlet i Storetveit sykehjem (intermediæravdelingen), og studere prediktorer for et godt rehabiliteringsresultat. Primære endepunkter er mobilitet, evne til å bo hjemme og mortalitet med oppfølging i ett år.

A. Benytte data som var innsamlet til den randomiserte kontrollerte evalueringsstudien (200+200 pasienter).

B. Opprette en kvalitetsdatabase for pasienter behandlet i intermediæravdelingen på Storetveit sykehjem. Demografiske, medisinske og funksjonsmessige data samt de nevnte endepunkter registreres.

Prosjektet har fått godkjent søknad til REK om å innhente endepunktdata 12 måneder etter opphold på intermediærenheten ved Storetveit sykehjem. Man har også fått tillatelse til å hente nye endepunktdata. Disse er reinnleggelser, sykehjemsopphold og dødsfall. REK har vedtatt av tidligere innhentet samtykke også er tilstrekkelig til også å omfatte endringene i prosjektet. Arbeidet med innhenting av nye data og analysere de foreliggende dataene er i gang.

Det opereres ca 7000 mennesker for hoftebrudd hvert år i Norge. Gjennomsnittsalder er rundt 80 år og forekomsten av komorbiditet er høy. Kirurgisk fiksering av hoftebruddet er en svært sentral del av behandlingen, og tradisjonelt er hoftebrudd ansett som en kirurgisk problemstilling. Imidlertid ser vi også at den høye forekomsten av medisinske tilstander, kognitiv svikt, delir, funksjonsnedsettelse og det høye medikamentforbruket i denne aldersgruppen, gir betydelige utfordringer.

I dette prosjektet samles det inn medisinske og geriatriske opplysninger om pasienter som legges inn på Haraldsplass Diakonale Sykehus. Formålet er å finne gode prediktorer for funksjon og overlevelse, å identifisere behandlingseffekter av ulike modaliteter og å kunne beskrive denne komplekse pasientgruppen mer utfyllende enn det som har vært gjort til nå.

Colonprosjektet har i 2009 passert sitt tredje år. Ca 250 pasienter er inkludert. Datainnsamlingen har tatt mye tid, men er så og si komplett for disse pasientene. Det har vært gjort delanalyser og to abstrakter som hhv poster og foredrag i utlandet og i Norge er utferdiget. Overlege Kristian E. Storli arbeider med sitt doktorgradsprosjekt. Geir Egil Eide, KKF er medarbeider siden prosjektet er registrert ved Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning. Prosjektet fokuserer på tre hovedmål: Sykdomsfri overlevelse ved 3 år fra operasjonen. Fordeler og ulemper ved kikkhullskirurgi (laparoskopisk colon reseksjon). Sikkerhet (morbiditet og mortalitet) ved inngrep hos eldre >70 år. I tillegg er det opprettet et delprosjekt om lunge- og andre metastaser ved cand. med. Bjarte Hjelmeland, HUS.

Strategiske midler - belønning NFR 911145

Lungemedisin

Prosjektansvarlig: **Amund Gulsvik** (Amund.Gulsvik@med.uib.no), Helse Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

Bergen Respiratory Research Group: Scientific production

Forskergruppen oppfatter 26 forskere, 9 forskningsprosjekter og har i 2010 produsert 45 fagfellevurderte vitenskapelige publikasjoner innen lungemedisin og klinisk repirasjonsfysiologi

1. BergenKOLS - Dette forskningsprosjektet er nå inne i sin avslutning. Det ble initialt inkludert 666 personer hvorav 433 KOLS pasienter og 233 kontroller. 8 personer er ansatt i dette prosjektet på fulltid. Man studerer blant annet hvordan systemisk inflammasjon påvirker eksaserbasjoner, kacheksi og respirasjonssvikt, og hvordan patologisk blodgassverdier predikterer tidlig død.

2. Bergensstudien på KOLS eksaserbasjoner - Studien omfatter 350 KOLS pasienter. Hovedmålet er å påvise hvordan mikrobiologiske agens påvirker forløpet ved KOLS eksaserbasjoner. Datainnsamlingen for dette studiet er nærmest avsluttet. Et pågående PhD prosjekt er antimikrobielle peptider ved KOLS.

3. Dødelighetsregisteret for luftveissymptomer og lungefunksjon - Spesifikke dødsårsaker er per 31.12.2005 koblet opp mot 170 000 personer bosatt i Oslo eller Hordaland. I alt har 130 000 personer svart på et standardisert spørreskjema, spirometriresultater foreligger for 40 000 personer og i alt er det per 31.12.2005 39 000 døde. Det analytiske arbeidet foregår ved flere institusjoner på nasjonalt nivå.

4. Pneumotoraksprosjektet – klinisk randomisert studie - Dette store multisenter randomiserte forsøket er avsluttet og skal nå analyseres og publiseres.

5. Lungekreft - En rekke pasienter med lungekreft inkluderes i forskningsprotokoller utviklet av Norsk Lungekreftgruppe og et PhD prosjekt er i gang. Livskvalitet og mestringsevne er analysert hos nypåvist lungekreft i Agder. Forløpet av alle lungekrefttilfeller på Haugalandet er fulgt i mer enn 10 år. Anvendeligheten og nytten av endoskopiske ultralyd er studert i et randomisert studie med 260 deltagere.

6. Hordaland Community Respiratory Health Survey (HCRHS) - Livskvaliteten I relasjon til luftveissymptomer og lungefunksjon er analysert og resultatene publisert. Endringer i virus-/bakterieantistoffmengden over en 9 års periode er analysert. Betydningen av støv og gass eksponering for type og mengde av luftveissymptomer er analysert med en jobb matrise teknikk. Hvordan sosioøkonomiske risikofaktorer påvirker fall i lungefunksjonen er analysert for en generell befolkning og resultatene er i ferd med å bli publisert i et internasjonalt tidsskrift.

7. ØKO-Kols - Kostnader pga KOLS i Bergen og Reykjavik er estimert for Island og Norge for de neste 10 og 20 årene og publisert. Helseøkonomiske data for 470 personer med eller uten KOLS i Bergen, som ble fulgt kvartalsvis i 12 måneder, er analysert og en vitenskapelig artikkel er sendt med forespørsel om publikasjon i et internasjonalt tidsskrift.

8. KOLS genetikk - Med samarbeidspartnere ved Duke University/GSK har vi gjort en genom vid assosiasjonsstudie og har lokalisert to mulige major loci for KOLS og også loci for tobakksavhengighet. Vi har fortatt DNA ekstraksjon blodprøver fra i alt 1950 personer og noe av DNA materialet er sendt til Channing Laboratories, Harvard Medical School, Boston for videre analyser av assosiasjonen mellom 2q kromosomet og KOLS. I det samme datasettet (GenKOLS) har vi analysert hvordan HRCT dokumentert emfysem og bronkial vegg fortykkelse lar seg estimere ut fra demografiske variabler, symptomer og lungefunksjon. Funnene er innovative og har blitt publisert i meget anerkjente lungemedisinske tidsskrifter.

9. Hyperbar fysiologi - Prioriterte forskningsoppgaver er knyttet til pulmonal oksygentoksisitet ved stråleskade og effekt av hyperbar oksygenbehandling, arbeidsfysiologi og beskrivelse av respons på submaksimal arbeidsbelastning.

10. ECRHS og RHINE - Bergen er det norske senteret i den europeiske befolkningsbaserte lungehelsestudien for voksne, European Commuinity Respiratory Health Survey (ECRHS), og datterstudien Respiratory Health in Northern Europe (RHINE). Studiebefolkningen har vært undersøkt to ganger tidligere og nå planlegges neste oppfølgning. Nytt spørreskjema for RHINE er utarbeidet og en ny feltundersøkelse av 4000 bergensere er planlagt i 2010. Bergen har spesielt ansvar for en "offspring" studie. Samarbeid med Helse undersøkelsen i Nord Trøndelag (HUNT) og SAPALDIA (Sveits) er i gang. Studiene har gitt grunnlag for en rekke publikasjoner i internasjonale tidsskrifter og flere doktorgradsarbeider.

31 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Kristensen Øistein, Sundøy Anders, Skeie Karin, Vederhus John-Kåre, Øye Ingebjørg, Opsal Anne, Rysstad Ole, Gallefoss Frode
[Short-term treatment of Hepatitis C in heroin-dependent patients]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Aug;129(16):1639-42.
PMID: 19721480

Kristensen Øistein, Rysstad Ole, Gallefoss Frode
[Short-time hepatitis C treatment and drug abuse]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Dec;129(23):2498; author reply 2499.
PMID: 19997144

Hooper Richard, Heinrich Joachim, Omenaas Ernst, Sausenthaler Stefanie, Garcia-Larsen Vanessa, Bakolis Ioannis, Burney Peter
Dietary patterns and risk of asthma: results from three countries in European Community Respiratory Health Survey-II.
Br J Nutr 2009 Dec. Epub 2009 des 9
PMID: 19995472

Castro-Giner Francesc, de Cid Rafael, Gonzalez Juan Ramon, Jarvis Deborah, Heinrich Joachim, Janson Christer, Omenaas Ernst Reidar, Matheson Melanie Claire, Pin Isabelle, Anto Josep Maria, Wjst Matthias, Estivill Xavier, Kogevinas Manolis
Positionally cloned genes and age specific effects in asthma and atopy: an international population-based cohort study (ECRHS).
Thorax 2009 Dec. Epub 2009 des 8
PMID: 19996348

Helbekkmo Nina, Strøm Hans H, Sundstrøm Stein H, Aasebø Ulf, von Plessen Christian, Bremnes Roy M, Norwegian Lung Cancer Study Group
Chemotherapy and quality of life in NSCLC PS 2 patients.
Acta Oncol 2009;48(7):1019-25.
PMID: 19274496

Grønberg Bjørn H, Bremnes Roy M, Fløtten Oystein, Amundsen Tore, Brunsvig Paal Fr, Hjelde Harald H, Kaasa Stein, von Plessen Christian, Stornes Frøydis, Tollåli Terje, Wammer Finn, Aasebø Ulf, Sundstrøm Stein
Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer.
J Clin Oncol 2009 Jul;27(19):3217-24. Epub 2009 mai 11
PMID: 19433683

Dratva Julia, Gómez Real Francisco, Schindler Christian, Ackermann-Liebrich Ursula, Gerbase Margaret W, Probst-Hensch Nicole M, Svanes Cecilie, Omenaas Ernst Raidar, Neukirch Françoise, Wjst Matthias, Morabia Alfredo, Jarvis Deborah, Leynaert Bénédicte, Zemp Elisabeth
Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies.
Menopause 2009 Mar-Apr;16(2):385-94.
PMID: 19034049

Dharmage S C, Erbas B, Jarvis D, Wjst M, Raherison C, Norbäck D, Heinrich J, Sunyer J, Svanes C
Do childhood respiratory infections continue to influence adult respiratory morbidity?
Eur Respir J 2009 Feb;33(2):237-44. Epub 2008 nov 14
PMID: 19010990

Macsali Ferenc, Real Francisco Gómez, Omenaas Ernst Reidar, Bjorge Line, Janson Christer, Franklin Karl, Svanes Cecilie
Oral contraception, body mass index, and asthma: a cross-sectional Nordic-Baltic population survey.
J Allergy Clin Immunol 2009 Feb;123(2):391-7. Epub 2009 jan 3
PMID: 19121863

Zock Jan-Paul, Plana Estel, Antó Josep M, Benke Geza, Blanc Paul D, Carosso Aurelia, Dahlman-Höglund Anna, Heinrich Joachim, Jarvis Deborah, Kromhout Hans, Lillienberg Linnéa, Mirabelli Maria C, Norbäck Dan, Olivieri Mario, Ponzio Michela,

Radon Katja, Soon Argo, van Sprundel Marc, Sunyer Jordi, Svanes Cecilie, Torén Kjell, Verlato Giuseppe, Villani Simona, Kogevinas Manolis
Domestic use of hypochlorite bleach, atopic sensitization, and respiratory symptoms in adults.
J Allergy Clin Immunol 2009 Oct;124(4):731-8.e1. Epub 2009 aug 8
PMID: 19665775

de Marco Roberto, Accordini Simone, Antò Josep M, Gislason Thorarinn, Heinrich Joachim, Janson Christer, Jarvis Deborah, Künzli Nino, Leynaert Bénédicte, Marcon Alessandro, Sunyer Jordi, Svanes Cecilie, Wjst Matthias, Burney Peter
Long-term outcomes in mild/moderate chronic obstructive pulmonary disease in the European community respiratory health survey.
Am J Respir Crit Care Med 2009 Nov;180(10):956-63. Epub 2009 aug 20
PMID: 19696441

Cerveri I, Corsico A G, Accordini S, Cervio G, Ansaldo E, Grosso A, Niniano R, Tsana Tegomo E, Antó J M, Künzli N, Janson C, Sunyer J, Svanes C, Heinrich J, Schouten J P, Wjst M, Pozzi E, de Marco R
What defines airflow obstruction in asthma?
Eur Respir J 2009 Sep;34(3):568-73.
PMID: 19720808

Sundberg Rosita, Torén Kjell, Franklin Karl A, Gislason Thorarinn, Omenaas Ernst, Svanes Cecilie, Janson Christer
Asthma in men and women: Treatment adherence, anxiety, and quality of sleep.
Respir Med 2009 Nov. Epub 2009 nov 10
PMID: 19910178

Svalestad J, Hellem S, Vaagbø G, Irgens A, Thorsen E
Reproducibility of transcutaneous oximetry and laser Doppler flowmetry in facial skin and gingival tissue.
Microvasc Res 2009 Oct. Epub 2009 okt 23
PMID: 19837098

Haegstad Lars K, Bjotveit Torbjørn, Johannessen Ane, Gulsvik Amund
How frequently are physiological variables recorded in the emergency room in patients with obstructive pulmonary diseases and pneumonia?
Prim Care Respir J 2009 Jun;18(2):95-9.
PMID: 18830520

Zhu Guohua, ICGN investigators, Gulsvik Amund, Bakke Per, Ghatta Srinivas, Anderson Wayne, Lomas David A, Silverman Edwin K, Pillai Sreekumar G
Association of TRPV4 gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease.
Hum Mol Genet 2009 Jun;18(11):2053-62. Epub 2009 mar 11
PMID: 19279160

Pillai Sreekumar G, Ge Dongliang, Zhu Guohua, Kong Xiangyang, Shianna Kevin V, Need Anna C, Feng Sheng, Hersh Craig P, Bakke Per, Gulsvik Amund, Ruppert Andreas, Lødrup Carlsen Karin C, Roses Allen, Anderson Wayne, Rennard Stephen I, Lomas David A, Silverman Edwin K, Goldstein David B, ICGN investigators
A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci.
PLoS Genet 2009 Mar;5(3):e1000421. Epub 2009 mar 20
PMID: 19300482

Marcon Alessandro, Corsico Angelo, Cazzoletti Lucia, Bugiani Massimiliano, Accordini Simone, Almar Enrique, Cerveri Isa, Gislason David, Gulsvik Amund, Janson Christer, Jarvis Deborah, Martínez-Moratalla Jesús, Pin Isabelle, de Marco Roberto, Therapy and Health Economics Group of the European Community Res
Body mass index, weight gain, and other determinants of lung function decline in adult asthma.
J Allergy Clin Immunol 2009 May;123(5):1069-74, 1074.e1-4. Epub 2009 mar 24
PMID: 19321196

Nielsen R, Johannessen A, Benediktsdottir B, Gislason T, Buist A S, Gulsvik A, Sullivan S D, Lee T A
Present and future costs of COPD in Iceland and Norway: results from the BOLD study.
Eur Respir J 2009 Oct;34(4):850-7. Epub 2009 apr 8
PMID: 19357148

Zhu G, Agusti A, Gulsvik A, Bakke P, Coxson H, Lomas D A, Silverman E K, Pillai S G, ICGN investigators
CTLA4 gene polymorphisms are associated with chronic bronchitis.
Eur Respir J 2009 Sep;34(3):598-604. Epub 2009 apr 22
PMID: 19386687

Vollmer W M, Gíslason Thorn, Burney P, Enright P L, Gulsvik A, Kocabas A, Buist A S
Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study.
Eur Respir J 2009 Sep;34(3):588-97. Epub 2009 mai 21
PMID: 19460786

Skaug Knut, Eide Geir Egil, Gulsvik Amund
Hospitalisation days in patients with lung cancer in a general population.
Respir Med 2009 Dec;103(12):1941-8. Epub 2009 jun 17
PMID: 19539455

Tollefsen Elin, Gulsvik Amund, Bakke Per, Fondenes Ove
[Prevalence of home ventilation therapy in Norway]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Oct;129(20):2094-7.
PMID: 19855446

Grydeland T B, Dirksen A, Coxson H O, Pillai S G, Sharma S, Eide G E, Gulsvik A, Bakke P S
Quantitative computed tomography: emphysema and airway wall thickness by sex, age and smoking.
Eur Respir J 2009 Oct;34(4):858-65. Epub 2009 mar 26
PMID: 19324952

Hernes S S, Hagen E, Tofteland S, Finsen N T, Christensen A, Giske C G, Spindler C, Bakke P S, Bjorvatn B
Transthoracic fine-needle aspiration in the aetiological diagnosis of community-acquired pneumonia.
Clin Microbiol Infect 2009 Jul. Epub 2009 jul 22
PMID: 19681958

Sørheim Inga-Cecilie, Gulsvik Amund, Bakke Per Sigvald, Brøgger Jan Christian, Grydeland Thomas Blix, Silverman Edwin K
[Genetics in chronic obstructive pulmonary disease]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Oct;129(20):2104-7.
PMID: 19855448

Roth Kjetil, Hardie Jon Andrew, Andreassen Alf Henrik, Leh Friedemann, Eagan Tomas Mikal Lind
Cost minimization analysis for combinations of sampling techniques in bronchoscopy of endobronchial lesions.
Respir Med 2009 Jun;103(6):888-94.
PMID: 19179062

Eagan T M L, Ueland T, Wagner P D, Hardie J A, Mollnes T E, Damås J K, Aukrust P, Bakke P S
Systemic inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease - results from the Bergen COPD Cohort Study.
Eur Respir J 2009 Jul. Epub 2009 jul 30
PMID: 19643942

Skorge Trude D, Eagan Tomas Ml, Eide Geir Egil, Gulsvik Amund, Bakke Per S
Occupational exposure and incidence of respiratory disorders in a general population.
Scand J Work Environ Health 2009 Nov;35(6):454-61. Epub 2009 sep 9
PMID: 19806271

Eagan Tomas Ml, Aukrust Pål, Bakke Per S, Damås Jan Kristian, Skorge Trude D, Hardie Jon A, Ueland Thor, Mollnes Tom Eirik
Systemic mannose-binding lectin is not associated with chronic obstructive pulmonary disease.
Respir Med 2009 Oct. Epub 2009 okt 14
PMID: 19836222

Grydeland Thomas B, Dirksen Asger, Coxson Harvey O, Eagan Tomas M L, Thorsen Einar, Pillai Sreekumar G, Sharma Sanjay, Eide Geir Egil, Gulsvik Amund, Bakke Per S
Quantitative CT Measures of Emphysema and Airway Wall Thickness Are Related to Respiratory Symptoms.
Am J Respir Crit Care Med 2009 Nov. Epub 2009 nov 19
PMID: 19926869

1 forskningspublikasjon i 2009

Nielsen R, Johannessen A, Bakke P, Askildsen JE, Omenaas E, Gulsvik A.
Aspects of health care utilisation in self-reported obstructive lung disease
The Clinical Respiratory Journal 2009;3:34-41.

2 doktorgrader er avlagt i 2009

Marianne Voll-Aanerud
The association of respiratory symptoms and health-related quality of life in the general population
Disputert: Juni 2009
Hovedveileder: Per Sigvald Bakke

Heidi Cathrine Berg Rolke
Lung cancer in Agder counties in Southern Norway
Disputert: November 2009
Hovedveileder: Frode Gallefoss

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

- KOLS register (Registeret gir kun supplerende opplysninger)

Strategiske midler - belønning NFR 911144

Nevrologi

Prosjektansvarlig: **Christian Vedeler** (cved@helse-bergen.no), Helse Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose .
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Forskning på inflammatoriske og genetiske nevrologiske sykdommer foregår i hovedsak ved Nevrologisk Forskningslaboratorium. I tillegg foregår det utstrakt klinisk nevrologisk forskning.

Ved Nevrologisk Forskningslaboratorium er de største forskningsfeltene konsentrert om multippel sklerose, paraneoplastisk nevrologisk sykdom, myasthenia gravis og mitokondriesykdommer. Videre foregår det utstrakt klinisk forskning ved Nevrologisk avdeling, spesielt innen multippel sklerose, hjerneinfarkt, nevrorehabilitering, Parkinson sykdom og epilepsi.

Nevrologisk Forskningslaboratorium har nært samarbeid med Nevro-Revma-laboratoriet, LKB innen nevroimmunologidiagnostikk. Dette gjelder spesielt for utredning av multippel sklerose, myasthenia gravis, nevropati og paraneoplastiske nevrologiske sykdommer.

Det er tilknyttet biobanker til Nevrologisk Forskningslaboratorium. Ved laboratoriet foregår det hovedsakelig grunnforskning innen nevroimmunologi og genetikk på humant materiale. Dessuten er det etablert to dyremodeller for multippel sklerose og mitokodriesykdom.

Strategiske forskningsmidler er fra 2004-2008 tilført Nevrologimiljøet ved Haukeland Universitetssykehus. Resterende midler har vært overført til 2009. Disse er blitt brukt til å ferdigstille prosjekter innen multippel sklerose, hjerneslag, paraneoplasi, myasthenia gravis og mitokondriesykdommer. Midlene har i hovedsak vært brukt til reagenser ved Nevrologisk Forskningslaboratorium.

Det ble i år avlagt en doktorgrad innen hjerneslag ved Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus. Det er også flere stipendiater her tilknyttet multippel sklerose, paraneoplasi, myasthenia gravis og mitokondrie forskning.

38 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Tveiten A, Mygland A, Ljøstad U, Thomassen L
Intravenous thrombolysis for ischaemic stroke: short delays and high community-based treatment rates after organisational changes in a previously inexperienced centre.
Emerg Med J 2009 May;26(5):324-6.
PMID: 19386862

Naess Halvor, Brogger Jan, Waje-Andreassen Ulrike, Idicula Titto T, Thomassen Lars
Preadmission use of warfarin improves short-term outcome in patients with acute cerebral infarction. The Bergen Stroke Study.
Cerebrovasc Dis 2009;28(1):8-12. Epub 2009 mai 6
PMID: 19420916

Idicula Titto T, Waje-Andreassen Ulrike, Brogger Jan, Naess Halvor, Thomassen Lars
Serum albumin in ischemic stroke patients: the higher the better. The Bergen Stroke Study.
Cerebrovasc Dis 2009;28(1):13-7. Epub 2009 mai 6
PMID: 19420917

Idicula Titto T, Thomassen Lars
Case report of a patient who underwent thrombolysis of a "silent" thrombus in the middle cerebral artery.
Neurologist 2009 May;15(3):142-3.
PMID: 19430268

Naess Halvor, Brogger Jan C, Idicula Titto, Waje-Andreassen Ulrike, Moen Gunnar, Thomassen Lars
Clinical presentation and diffusion weighted MRI of acute cerebral infarction. The Bergen Stroke Study.
BMC Neurol 2009;9():44. Epub 2009 aug 18
PMID: 19689814

Varga Viktoria, Waje-Andreassen Ulrike, Naess Halvor, Lundstadsveen Maria Therese, Thomassen Lars
[Thrombolytic therapy in cerebral infarction]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Nov;129(21):2214-7.
PMID: 19898567

Waje-Andreassen Ulrike, Thomassen Lars, Aarli Anen, Kråkenes Jostein, Norgård Gunnar, Russell David
[Thrombolysis in arterial cerebral infarction in children]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Nov;129(21):2219-22.
PMID: 19898568

Fiskerstrand T, Knappskog P, Majewski J, Wanders R J, Boman H, Bindoff L A
A novel Refsum-like disorder that maps to chromosome 20.
Neurology 2009 Jan;72(1):20-7. Epub 2008 nov 12
PMID: 19005174

Jenkins Zandra A, van Kogelenberg Margriet, Morgan Tim, Jeffs Aaron, Fukuzawa Ryuji, Pearl Esther, Thaller Christina, Hing Anne V, Porteous Mary E, Garcia-Miñaur Sixto, Bohring Axel, Lacombe Didier, Stewart Fiona, Fiskerstrand Torunn, Bindoff Laurence, Berland Siren, Adès Lesley C, Tchan Michel, David Albert, Wilson Louise C, Hennekam Raoul C M, Donnai Dian, Mansour Sahar, Cormier-Daire Valérie, Robertson Stephen P
Germline mutations in WTX cause a sclerosing skeletal dysplasia but do not predispose to tumorigenesis.
Nat Genet 2009 Jan;41(1):95-100. Epub 2008 des 14
PMID: 19079258

Lu Timothy Tehua, Lao Oscar, Nothnagel Michael, Junge Olaf, Freitag-Wolf Sandra, Caliebe Amke, Balascakova Miroslava, Bertranpetit Jaume, Bindoff Laurence Albert, Comas David, Holmlund Gunilla, Kouvatsi Anastasia, Macek Milan, Mollet Isabelle, Nielsen Finn, Parson Walther, Palo Jukka, Ploski Rafal, Sajantila Antti, Tagliabracci Adriano, Gether Ulrik, Werge Thomas, Rivadeneira Fernando, Hofman Albert, Uitterlinden André Gerardus, Gieger Christian, Wichmann Heinz-Erich, Ruether Andreas, Schreiber Stefan, Becker Christian, Nürnberg Peter, Nelson Matthew Roberts, Kayser Manfred, Krawczak Michael
An evaluation of the genetic-matched pair study design using genome-wide SNP data from the European population.
Eur J Hum Genet 2009 Jul;17(7):967-75. Epub 2009 jan 21
PMID: 19156175

Gramstad Arne, Bindoff Laurence A, Lillebø Atle, Tzoulis Charalampos, Engelsen Bernt A
Neuropsychological performance in patients with POLG1 mutations and the syndrome of mitochondrial spinocerebellar ataxia and epilepsy.
Epilepsy Behav 2009 Sep;16(1):172-4. Epub 2009 jan 28
PMID: 19435586

Tzoulis C, Papingji M, Fiskestrand T, Røste L S, Bindoff L A
Mitochondrial DNA depletion in progressive external ophthalmoplegia caused by POLG1 mutations.
Acta Neurol Scand Suppl 2009.
PMID: 19566497

Sanaker P S, Nakkestad H L, Downham E, Bindoff L A
A novel mutation in the mitochondrial tRNA for tryptophan causing a late-onset mitochondrial encephalomyopathy.
Acta Neurol Scand 2009 Sep. Epub 2009 sep 10
PMID: 19744136

Gilhus Nils Erik
Autoimmune myasthenia gravis.
Expert Rev Neurother 2009 Mar;9(3):351-8.
PMID: 19271944

Alseth Espen Homleid, Nakkestad Hanne Linda, Aarseth Jan, Gilhus Nils Erik, Skeie Geir Olve
Interleukin-10 promoter polymorphisms in myasthenia gravis.
J Neuroimmunol 2009 May;210(1-2):63-6. Epub 2009 mar 18
PMID: 19299022

Heldal Anne Taraldsen, Owe Jone Furlund, Gilhus Nils Erik, Romi Fredrik
Seropositive myasthenia gravis: a nationwide epidemiologic study.
Neurology 2009 Jul;73(2):150-1.
PMID: 19597135

Owe Jone Furlund, Cvancarova Milada, Romi Fredrik, Gilhus Nils Erik
Extrathymic malignancies in thymoma patients with and without myasthenia gravis.
J Neurol Sci 2009 Dec. Epub 2009 des 22
PMID: 20034637

Torkildsen Øivind, Brunborg Linn Anne, Milde Anne Marita, Mørk Sverre J, Myhr Kjell-Morten, Bø Lars
A salmon based diet protects mice from behavioural changes in the cuprizone model for demyelination.
Clin Nutr 2009 Feb;28(1):83-7. Epub 2008 nov 29
PMID: 19042061

Rajalahti Tarja, Arneberg Reidar, Kroksveen Ann C, Berle Magnus, Myhr Kjell-Morten, Kvalheim Olav M
Discriminating variable test and selectivity ratio plot: quantitative tools for interpretation and variable (biomarker) selection in complex spectral or chromatographic profiles.
Anal Chem 2009 Apr;81(7):2581-90.
PMID: 19228047

Lode K, Bru E, Klevan G, Myhr K M, Nyland H, Larsen J P
Depressive symptoms and coping in newly diagnosed patients with multiple sclerosis.

Mult Scler 2009 May;15(5):638-43. Epub 2009 mar 19
PMID: 19299438

Sorensen Per Soelberg, Mellgren Svein Ivar, Svenningsson Anders, Elovaara Irina, Frederiksen Jette Lautrup, Beiske Antonie Giaever, Myhr Kjell-Morten, Søgaard Lise Vejby, Olsen Inge Christoffer, Sandberg-Wollheim Magnhild
NORdic trial of oral Methylprednisolone as add-on therapy to Interferon beta-1a for treatment of relapsing-remitting Multiple Sclerosis (NORMIMS study): a randomised, placebo-controlled trial.
Lancet Neurol 2009 Jun;8(6):519-29. Epub 2009 mai 4
PMID: 19409854

Myhr Kjell-Morten
Vitamin D treatment in multiple sclerosis.
J Neurol Sci 2009 Nov;286(1-2):104-8. Epub 2009 jun 23
PMID: 19549608

Myhr K M, Mellgren S I
Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis.
Acta Neurol Scand Suppl 2009.
PMID: 19566504

Glad S B, Nyland H I, Aarseth J H, Riise T, Myhr K M
Long-term follow-up of benign multiple sclerosis in Hordaland County, Western Norway.
Mult Scler 2009 Aug;15(8):942-50. Epub 2009 jul 1
PMID: 19570821

Kappos Ludwig, Freedman Mark S, Polman Chris H, Edan Gilles, Hartung Hans-Peter, Miller David H, Montalbán Xavier, Barkhof Frederik, Radü Ernst-Wilhelm, Metzig Carola, Bauer Lars, Lanius Vivian, Sandbrink Rupert, Pohl Christoph, BENEFIT Study Group
Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial.
Lancet Neurol 2009 Nov;8(11):987-97. Epub 2009 sep 10
PMID: 19748319

Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, Elovaara I, Fazekas F, Hartung H P, Hillert J, King J, Komoly S, Lubetzki C, Montalban X, Myhr K M, Ravnborg M, Rieckmann P, Wynn D, Young C, Filippi M, PreCISe study group
Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.
Lancet 2009 Oct;374(9700):1503-11. Epub 2009 okt 6
PMID: 19815268

Mero Inger-Lise, Lorentzen Aslaug R, Ban Maria, Smestad Cathrine, Celius Elisabeth G, Aarseth Jan H, Myhr Kjell-Morten, Link Jenny, Hillert Jan, Olsson Tomas, Kockum Ingrid, Masterman Thomas, Oturai Annette Bang, Søndergaard Helle Bach, Sellebjerg Finn, Saarela Janna, Kemppinen Anu, Elovaara Irina, Spurkland Anne, Dudbridge Frank, Lie Benedicte A, Harbo Hanne F
A rare variant of the TYK2 gene is confirmed to be associated with multiple sclerosis.
Eur J Hum Genet 2009 Nov. Epub 2009 nov 4
PMID: 19888296

Torkildsen Oivind, Stansberg Christine, Angelskår Solveig M, Kooi Evert-Jan, Geurts Jeroen J G, Van der Valk Paul, Myhr Kjell-Morten, Steen Vidar M, Bø Lars
Upregulation of Immunoglobulin-related Genes in Cortical Sections from Multiple Sclerosis Patients.
Brain Pathol 2009 Oct. Epub 2009 okt 16
PMID: 19919606

Smedal T, Johansen H H, Myhr K-M, Strand L I
Psychometric properties of a Norwegian Version of Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29).
Acta Neurol Scand 2009 Nov. Epub 2009 nov 23
PMID: 19951267

Storstein A, Krossnes B K, Vedeler C A
Morphological and immunohistochemical characterization of paraneoplastic cerebellar degeneration associated with Yo antibodies.
Acta Neurol Scand 2009 Jul;120(1):64-7.
PMID: 19486326

Storstein Anette, Vedeler Christian A
[Paraneoplastic neurological syndromes]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Mar;129(6):524-8.
PMID: 19282889

Monstad S E, Nøstbakken J K, Vedeler C A
CRMP5 antibodies found in a patient with limbic encephalitis and myasthenia gravis.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 Feb;80(2):241-2.
PMID: 19151024

Rekand Tiina, Gramstad Arne, Vedeler Christian A

Fatigue, pain and muscle weakness are frequent after Guillain-Barré syndrome and poliomyelitis.
J Neurol 2009 Mar;256(3):349-54. Epub 2009 mar 6
PMID: 19266144

Monstad Sissel Evy, Knudsen Anette, Salvesen Helga B, Aarseth Jan H, Vedeler Christian A
Onconeural antibodies in sera from patients with various types of tumours.
Cancer Immunol Immunother 2009 Nov;58(11):1795-800. Epub 2009 mar 18
PMID: 19294382

Aarskog Nina Karin, Marøy Tove, Myhr Kjell-Morten, Vedeler Christian A
Antibodies against interferon-beta in multiple sclerosis.
J Neuroimmunol 2009 Jul;212(1-2):148-50. Epub 2009 mai 20
PMID: 19467718

Vedeler C A, Storstein A
Autoimmune limbic encephalitis.
Acta Neurol Scand Suppl 2009.
PMID: 19566502

Totland Cecilie, Bredholt Geir, Haugen Mette, Haukanes Bjørn Ivar, Vedeler Christian A
Antibody to CCDC104 is associated with a paraneoplastic antibody to CDR2 (anti-Yo).
Cancer Immunol Immunother 2009 Aug. Epub 2009 aug 14
PMID: 19680650

Petzold Axel, Altintas Ayse, Andreoni Laura, Bartos Ales, Berthele Achim, Blankenstein Marinus A, Buee Luc, Castellazzi Massimiliano, Cepok Sabine, Comabella Manuel, Constantinescu Cris S, Deisenhammer Florian, Deniz Gunnur, Erten Gaye, Espiño Mercedes, Fainardi Enrico, Franciotta Diego, Freedman Mark S, Giedraitis Vilmantas, Gilhus Nils Erik, Giovannoni Gavin, Glabinski Andrzej, Grieb Pawel, Hartung Hans-Peter, Hemmer Bernhard, Herukka Sanna-Kaisa, Hintzen Rogier, Ingelsson Martin, Jackson Samuel, Jacobsen Steve, Jafari Naghmeh, Jalosinski Marcin, Jarius Sven, Kapaki Elisabeth, Kieseier Bernd C, Koel-Simmelink Marleen J A, Kornhuber Johannes, Kuhle Jens, Kurzepa Jacek, Lalive Patrice H, Lannfelt Lars, Lehmensiek Vera, Lewczuk Piotr, Livrea Paolo, Marnetto Fabiana, Martino Davide, Menge Til, Norgren Niklas, Papuc Eva, Paraskevas George P, Pirttilä Tuula, Rajda Cecília, Rejdak Konrad, Ricny Jan, Ripova Daniela, Rosengren Lars, Ruggieri Maddalena, Schraen Susanna, Shaw Gerry, Sindic Christian, Siva Aksel, Stigbrand Torgny, Stonebridge Iva, Topcular Baris, Trojano Maria, Tumani Hayrettin, Twaalfhoven Harry A M, Vécsei László, Van Pesch Vincent, Vanderstichele Hugo, Vedeler Christian, Verbeek Marcel M, Villar Luisa Maria, Weissert Robert, Wildemann Brigitte, Yang Cui, Yao Karen, Teunissen Charlotte E
Neurofilament ELISA validation.
J Immunol Methods 2009 Oct. Epub 2009 okt 24
PMID: 19857497

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Titto Idicula
Acute ischemic stroke. Factors that predict outcome
Disputert: November 2009
Hovedveileder: Lars Thomassen

Strategiske midler - forprosjekt 911366

Angstnettverket - Angst hos barn og voksne

Prosjektansvarlig: **Einar Heiervang** (einar.heiervang@rbup.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Studier fra universitetsmiljøer har vist at kognitiv atferdsterapi har god effekt på angst. Men hvor effektiv er denne terapiformen i klinikken? spør overlege dr. med. Einar Heiervang og professor Odd E Havik. De leder en studie ved poliklinikker på Vestlandet, finansiert av Helse Vest RHF gjennom Regionalt forskningsnettverk for angstlidelser.

Angst er det vanligste psykiske problemet både hos barn og voksne, og starter ofte i oppveksten. Dessverre går problemene sjelden over av seg slik man lenge har trodd, og de uten behandling føre til sosial isolasjon, rusproblemer, og yrkesmessig uførhet.

Prosjektlederne, som arbeider ved Helse Førde og Universitetet i Bergen, mener at det fortsatt er mangelfull kunnskap om angst både hos folk flest og hos fagpersoner. Angst har mange ansikter, og kan arte seg både som fobier, tvangstanker, sosial angst, panikkanfall, eller sterk bekymring. Det er viktig å kjenne symptomene og ta de på alvor, slik at de som trenger det får effektiv hjelp og behandling.

Prosjektet som startet i 2006 er nå inne i sitt siste år. Til sammen har nærmere 50 behandlere i psykisk helsevern region vest fått grundig opplæring i behandlingsmetoden som her prøves ut - kognitiv atferdsterapi. I tillegg er ca 30 klinikere lært opp i systematisk utredning for angstlidelser. Målet er å inkludere ca 200 pasienter fra poliklinikkene både i voksendelen og i barnedelen av studien over 2-3 år. Ved utgangen av 2009 lå man an til å kunne nærme seg dette målet. Effekten av behandlingen vurderes både ved avslutning og på nytt 1 og 5 år senere.

For voksne dekker behandlingen informasjon om angst, selvhjelpsprogram på internett, individuell samtaleterapi og noen ganger medikamenter. Kanskje kan selvhjelp på internett være nok for mange, sier professor Odd E Havik. De trenger da ikke defineres i en tradisjonell pasientrolle, men får hjelp og støtte til å trene på egen hånd.

I barnedelen benyttes et program fra Australia kalt FRIENDS, og her sammenlignes individualterapi med behandling i grupper på 5-7 barn. Barna kan være fra 8 til 15 år, og foreldrene deltar også i timene og med hjemmeoppgavene de får mellom timene. Programmet går over 10 uker, med to oppfriskningstimer senere. I behandlingen trener de på å takle utfordringer, men med skal likevel være kjekt å komme til timene, sier overlege Einar Heiervang.

Prosjektet er finansiert av Helse Vest RHF ut 2010, og er for tiden hovedstudien i Regionalt forskningsnettverk for angstlidelser. I tillegg til alle klinikerne som deltar står det en stor forskergruppe bak prosjektet fra helseforetakene og fra universiteter i både i Norge og utlandet. Det er for tiden fire doktorgrads stipendiater tilknyttet studien.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

O'Leary Emily Marie McHugh, Barrett Paula, Fjermestad Krister W
Cognitive-behavioral family treatment for childhood obsessive-compulsive disorder: a 7-year follow-up study.
J Anxiety Disord 2009 Oct;23(7):973-8. Epub 2009 jun 26
PMID: 19640677

Fjermestad Krister W, Mowatt Haugland Bente Storm, Heiervang Einar, Ost Lars-Göran
Relationship factors and outcome in child anxiety treatment studies.
Clin Child Psychol Psychiatry 2009 Apr;14(2):195-214.
PMID: 19293319

3 forskningspublikasjoner i 2009

Christensen, M., Skogstad, R.S., Fjermestad, K.W., McLeod, B.D. & Havik, O.E.
Predictors of therapeutic alliance in child anxiety treatment
Annual Conference for the Division of Clinical Psychology, London 2009

Fjermestad, K, Wergeland, G. J., Bjaastad, J. F., Havik, O. E., & Heiervang, E
Therapeutic alliance and improvement in symptom levels in child anxiety treatment.

European Association of Behavioural and Cognitive Therapy 39th Annual Congress, Dubrovnik, Kroatia.

Christensen, M., Skogstad, R. S.
What predicts quality of the therapeutic alliance in a cognitive behavioural treatment for children with anxiety disorders?
Hovedoppgave UiB 2009

Strategiske midler - forskningsprogram 911529

Familieinvolvering i rusbehandling

Prosjektansvarlig: **Kjersti Egenberg** (kjersti.egenberg@ras.rl.no), Rogaland A-senter
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for rusfeltet.
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for behandling av rusmiddelavhengige.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Med utgangspunkt i en kartlegging av familieorienterte tiltak innenfor spesialisert rusbehandling i Helse Vest, har målet med dette (for)prosjektet vært å utforme problemstillinger til en doktorgradsstudie.

I 2008 ble det gjennomført en kartlegging av familieorienterte tiltak i spesialisert rusbehandling i Helse Vest (Selbekk & Duckert 2009). Målet var å få en kunnskapsstatus i forhold til hvilke familieorienterte tiltak som ble gjennomført i klinisk praksis. På et strukturelt plan viste kartleggingen at det er gjort store innsatser for å fokusere mer på barn og pårørende, i form av ordninger med ”barneansvarlige”, registreringsskjema for barn av pasienter, i noen tilfeller ansatte med et spesielt ansvar for pårørende. Videre hadde 16 av 28 behandlingsenheter familieterapeuter ansatt. I forhold til mengde familieorientert arbeid i behandlingsenhetene i form av konsultasjoner, viste kartleggingen at i 6 av 15 poliklinikker var 5 % eller mer av alle konsultasjoner rettet mot familie, par eller pårørende (Selbekk & Duckert 2009:44). Når det gjaldt døgnavdelingene, viste kartleggingen av 6 av 13 døgnavdelingsenheter gjennomførte familieorienterte tiltak i en eller annen form. Dette er en betydelig mengde arbeid i forhold til å integrere familieperspektivet i behandling, også i internasjonal sammenheng. Men allikevel er det mange behandlingsenheter i regionen som har en lav profil på denne type arbeid.

Hvordan varierer ulike behandlingsenheter i forhold til hva de konkret tilbyr familier av rusmiddelavhengig i form av intervensjoner? En distinksjon som fremkom som spesielt interessant gjennom kartleggingen, var den mellom tiltak for pårørende og/eller barn alene på den ene siden og tiltak for pårørende og/eller barn sammen med pasient på den andre. Der tiltak som individualsamtaler med pårørende og/eller barn, pårørendeseminar og pårørendegrupper uten pasienter til stede, i størst grad var knyttet til pårørendes egne behov, mens parterapi, familieterapi, flerfamiliegrupper og nettverksmøter der både pasient og pårørende var til stede sammen, i større grad var knyttet til relasjonene innad i familien og bedre familiefungering. I intervjuer med behandlere på de ulike behandlingsenhetene, kommer skillelinjer i feltet frem. Svarene på hvordan enhetene definerte familiebehandling varierte i spennet mellom ”vi driver ikke familiebehandling, vi driver arbeid med pårørende” og ”vi prøver systematisk å bistå hele familiesystemet med endring”. Disse to sitatene representerer ulike teoretiske og praktiske tilnærminger til familien i behandling.

Siden denne kartleggingen ble gjennomført i 2008 har det skjedd flere endringer i feltet. Satsingen rundt de barneansvarlige er trappet opp, det samme gjelder arbeidet med registrering av barn. Fra januar 2010 skal lovforslaget som ble lagt frem i Ot.prop 84 (2008-2009) ”Om lov om endringar i helsepersonelloven m.m (oppfølging av born som pårørende)”, iverksettes. I denne loven ligger den inne en plikt til å ivareta det behovet for nødvendig oppfølging som mindreårige barn av pasienter kan ha som følge av foreldrenes tilstand. Dette medfører en mer konkret ansvar på den enkelte rusbehandlingsenhet i forhold til å forholde seg til mindreårige barn og deres familier, og er i så måte en utfordring for alle behandlingsenheter innenfor spesialisert rusbehandling.

Som en oppfølging av kartleggingen er følgende tema og problemstillinger formulert i doktorgradskissen. Forskningstema: Familieorientert praksis i spennet mellom pårørendearbeid og systemisk terapi. En studie av faglige diskurser og brukererfaringer i spesialisert rusbehandling

Overordnet problemstilling:
Hva er grunnlaget for valg av tilnærming til familien i spesialisert rusbehandling, og hvilke prosesser setter familieorienterte behandlingsformer, basert på henholdsvis separate og integrerte løp, i gang, for den enkelte og i familien?

Delarbeider:

1. Faglige diskurser og klinisk praksis knyttet til involvering av familien i rusbehandling. En analyse av terapeuters beskrivelser og vurderinger

2. Pårørendes og pasienters brukererfaringer fra familieorientert praksis
3. Etiske utfordringer ved å involvere familien i behandling
4. Definisjoner av familien og familiens betydning i dagens samfunn – i lys av historier fra familier i rusbehandling

Disse problemstillingene vil studeres gjennom en kvalitativ design basert på ustrukturerte intervjuer med klinikere, samt ustrukturerte gruppeintervjuer og individuelle intervjuer med pårørende og pasienter fra ulike familiecase, med sin behandlingserfaring fra ulike institusjoner i spesialisert rusbehandling.

2 forskningspublikasjoner i 2009

Selbekk, Anne Schanche
Family-oriented interventions in specialist drug treatment – through separate tracks or integrated tracks?
Konferansepaper, Kettil Bruun Society Thematic Meeting: "Models, implications and meaning of alcohol and drug treatment system" Stockholm oktober 2009

Selbekk, Anne Schanche og Duckert, Fanny
Familieorienterte tiltak innenfor spesialisert rusbehandling i Helse Vest. Kartlegging og kunnskapsoppsummering
KoRFor-rapport 2/2009, Stavanger

Strategiske midler - forskningsprogram 911138

Ernæring

Prosjektansvarlig: **Alfred Halstensen** (alfred.halstensen@med.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

Samfunnets behov for rett kunnskap om og rett bruk av ernæring er stort og aukande. Universitetet i Bergen, Helse Vest/ Helse Bergen, samarbeidande institusjonar og næringsliv samarbeider om å stimulera og samla forsking og utdanning innan ernæring. Programstyret for ernæring freistar koordinera satsinga i eit strategisk forskingsprogram 2006-10.

Overordna mål (2005): Stimulere til fleirfagleg og tverrinstitusjonelt forskingssamarbeid og gjerne etablera eit eller to elitemiljø innan ernæringsforsking. Innan 2008 kunne vi sjå at dei 2 overordna måla kunne realiserast:

1. Nordic Centre of Excellence in Food, Nutrition and Health: ”MitoHealth” - Centre for Bioactive Food Compounds and Prevention of Life Style Diseases. Leiar: professor Rolf Berge, Institutt for indremedisin.
2. Tverrinstitusjonelt regionalt forskingssamarbeid og finansiering, årlig totalt NOK 4 mill +, sist utdelt våren 2009. Samarbeidsorganet 1,5 mill, UiB 1,5 mill, NIFES 0,5 mill, Nofima 0,3 mill, Havforskingsinstituttet 0,2 mill.
3. ”Frå Hav til Helse” programmet – samarbeider også med næringslivet.
4. Bergen Marine Forskingsklynge (BMF): Tverrinstitusjonelt samarbeid (8 institusjonar) innan marin forsking i Bergen frå 2008. ”Frå Hav til Helse” er 1 av 4 tematiske område.
5. Med delstøtte frå Samarbeidsorganet arrangerte Programstyret for ernæring (PSE) den årlige og svært vellukka ernæringskonferanse 4. februar 2009 med tematisk emne: ”OVERVEKT-Forsking og behandling i Vestlandsregionen”. Ca 150 påmelde deltakarar. Fleire av forskingsprosjekta over vart presentert på konferansen.

PSE (sjå pkt 2 & 5) har gjeve støtte i form av såkornmidlar, forprosjektstøtte, prosjektmidlar, eller miljøstøtte. PSE stimulerer aktuelle ernæringsforskarar kontinuerleg til samling om færre, men større samarbeidsprosjekt. Dette har blant anna ført til betre samarbeid og større konkurransekraft.

Vedlagt namn på prosjekt/ prosjektleiarar som har fått støtte siste åra (eigne rapportar er innsendt frå nokre av dei) (IFI=Institutt for indremedisin, UiB, NIFES=Norsk institutt for sjømat og ernæringsforsking):

- Marine Bioactive Food Components for prevention of metabolic disease/ Berge, Rolf K., IFI.
- Matoverfølsomhet - tverrfaglig forskning, utredning og behandling/ Berstad, Arnold, IFI.
- Marine macronutrients, metabolic homeostasis and obesity (Mamob)/ Mellgren, Gunnar, IFI.
- Betydningen av 1-karbon metabolismen og lipidmetabolisme for mitokondriefunksjon. Kliniske studier med fokus på marint kosthold og koronarsykdom/ Nygård, Ottar, IFI.
- Inflammatoriske prostaglandiner i tarm fra laks fôret med partiell vegetabilsk føde/ Svardal, Asbjørn, IFI
- Ernæring og mental helse/ Malde, Mariann, NIFES/Helse Bergen (Sandviken)
- Mental health, seafood intake and infant development/ Stormark, Kjell, RBUP/NIFES.
- NettMettBAC; Network for Integrated Metabolic Studies – Bioactive Marine Compounds/ Rønnestad, Ivar, Institutt for biologi, UiB.
- Chemical and multivariate characterizing of antioxidants from herring.and quantification/ Nordtvedt, Ragnar, Institutt for biologi, UiB.
- Ernæringseffekter av silderogn og sildemelke med spesiell vekt på innholdet av antioksidanter og kolesterol/ Pettersen, Jan, Nofima.
- Methylmercury – Sea food exposure & cardiovascular effects/ Brattelid, Trond, NIFES.

Meir informasjon om prosjektutlysingstekst og om delprosjekta fins i midtvegsevalueringa levert Samarbeidsorganet i 2008. Programstyret har motteke faglege og økonomiske rapportar i januar 2010

frå alle som fekk midlar i 2009. Det er god progresjon i prosjekta og mange resultat blir no presentert som foredrag, posters og publikasjonar lokalt, nasjonalt og internasjonalt.

Tillegg rapp-skjema del B:
Andre fagfelt: Metabolic and endocrine, Cardiovascular, Mental Health, Oral and gastrointestinal
Andre forskingskategoriar: Aetiology, Disease management, Treatment Development, Treatment evaluation

34 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Lind R, Lillestøl K, Valeur Jørgen, Eriksen H R, Tangen T, Berstad A, Arslan Lied G
Job stress and coping strategies in patients with subjective food hypersensitivity.
Scand J Psychol 2009 Dec. Epub 2009 des 2
PMID: 19961557

Valeur Jørgen, Lappalainen Jani, Rita Hannu, Lin Aung Htun, Kovanen Petri T, Berstad Arnold, Eklund Kari K, Vaali Kirsi
Food allergy alters jejunal circular muscle contractility and induces local inflammatory cytokine expression in a mouse model.
BMC Gastroenterol 2009;9():33. Epub 2009 mai 18
PMID: 19450258

Tack J, Masclee A, Heading R, Berstad A, Piessevaux H, Popiela T, Vandenberghe A, Kato H
A dose-ranging, placebo-controlled, pilot trial of Acotiamide in patients with functional dyspepsia.
Neurogastroenterol Motil 2009 Mar;21(3):272-80.
PMID: 19254354

Valeur Jørgen, Berstad Arnold
["Five a day"--tough for the stomach?]
Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Nov;129(22):2388-9.
PMID: 19935947

Valeur Jørgen, Morken Mette Helvik, Norin Elisabeth, Midtvedt Tore, Berstad Arnold
Carbohydrate intolerance in patients with self-reported food hypersensitivity: comparison of lactulose and glucose.
Scand J Gastroenterol 2009;44(12):1416-23.
PMID: 19883270

Morken Mette Helvik, Valeur Jørgen, Norin Elisabeth, Midtvedt Tore, Nysaeter Gunnar, Berstad Arnold
Antibiotic or bacterial therapy in post-giardiasis irritable bowel syndrome.
Scand J Gastroenterol 2009;44(11):1296-303.
PMID: 19821794

Morken Mette H, Lind Ragna A, Valeur Jørgen, Wilhelmsen Ingvard, Berstad Arnold
Subjective health complaints and quality of life in patients with irritable bowel syndrome following Giardia lamblia infection: a case control study.
Scand J Gastroenterol 2009;44(3):308-13.
PMID: 19031266

Hannisdal Rita, Ueland Per Magne, Svardal Asbjørn
Liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of folate and folate catabolites in human serum.
Clin Chem 2009 Jun;55(6):1147-54. Epub 2009 apr 9
PMID: 19359539

Hannisdal Rita, Ueland Per Magne, Eussen Simone J P M, Svardal Asbjørn, Hustad Steinar
Analytical recovery of folate degradation products formed in human serum and plasma at room temperature.
J Nutr 2009 Jul;139(7):1415-8. Epub 2009 mai 20
PMID: 19458027

Djurhuus Rune, Nossum Vibeke, Lundsett Nina, Hovin Wenche, Svardal Asbjørn M, Havnes Marianne Bjordal, Fismen Lise, Hjelde Astrid, Brubakk Alf O
Simulated diving after heat stress potentiates the induction of heat shock protein 70 and elevates glutathione in human endothelial cells.
Cell Stress Chaperones 2009 Nov. Epub 2009 nov 19
PMID: 19924566

Oxley Anthony, Jolly Cecile, Eide Torunn, Jordal Ann-Elise O, Svardal Asbjørn, Olsen Rolf-Erik
The combined impact of plant-derived dietary ingredients and acute stress on the intestinal arachidonic acid cascade in Atlantic salmon (Salmo salar).
Br J Nutr 2009 Nov. Epub 2009 nov 30
PMID: 19943982

Hoivik Erling A, Lewis Aurélia E, Aumo Linda, Bakke Marit
Molecular aspects of steroidogenic factor 1 (SF-1).
Mol Cell Endocrinol 2009 Jul. Epub 2009 jul 16
PMID: 19616058

Arntzen Magnus Ø, Osland Christoffer Leif, Raa Christopher Rasch-Olsen, Kopperud Reidun, Døskeland Stein-Ove, Lewis Aurélia E, D'Santos Clive S
POSTMan (POST-translational modification analysis), a software application for PTM discovery.
Proteomics 2009 Mar;9(5):1400-6.
PMID: 19253288

Lønnebakken Mai Tone, Bleie Oyvind, Strand Elin, Staal Eva M, Nygård Ottar K, Gerdts Eva
Myocardial contrast echocardiography in assessment of stable coronary artery disease at intermediate dobutamine-induced stress level.
Echocardiography 2009 Jan;26(1):52-60.
PMID: 19125808

Lønnebakken Mai Tone, Staal Eva M, Bleie Øyvind, Strand Elin, Nygård Ottar K, Gerdts Eva
Quantitative contrast stress echocardiography in assessment of restenosis after percutaneous coronary intervention in stable coronary artery disease.
Eur J Echocardiogr 2009 Oct;10(7):858-64. Epub 2009 jun 23
PMID: 19549699

Elshorbagy Amany K, Gjesdal Clara Gram, Nurk Eha, Tell Grethe S, Ueland Per M, Nygård Ottar, Tverdal Aage, Vollset Stein E, Smith A David, Refsum Helga
Cysteine, homocysteine and bone mineral density: a role for body composition?
Bone 2009 May;44(5):954-8. Epub 2009 jan 3
PMID: 19168166

Ebbing Marta, Bønaa Kaare Harald, Nygård Ottar, Arnesen Egil, Ueland Per Magne, Nordrehaug Jan Erik, Rasmussen Knut, Njølstad Inger, Refsum Helga, Nilsen Dennis W, Tverdal Aage, Meyer Klaus, Vollset Stein Emil
Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12.
JAMA 2009 Nov;302(19):2119-26.
PMID: 19920236

Bratland Eirik, Bredholt Geir, Mellgren Gunnar, Knappskog Per M, Mozes Edna, Husebye Eystein S
The purification and application of biologically active recombinant steroid cytochrome P450 21-hydroxylase: the major autoantigen in autoimmune Addison's disease.
J Autoimmun 2009 Aug;33(1):58-67. Epub 2009 mar 28
PMID: 19329278

Liaset Bjørn, Madsen Lise, Hao Qin, Criales Gabriel, Mellgren Gunnar, Marschall Hanns-Ulrich, Hallenborg Philip, Espe Marit, Frøyland Livar, Kristiansen Karsten
Fish protein hydrolysate elevates plasma bile acids and reduces visceral adipose tissue mass in rats.
Biochim Biophys Acta 2009 Apr;1791(4):254-62. Epub 2009 jan 31
PMID: 19416649

Flågeng M Hauglid, Moi L L Haugan, Dixon J M, Geisler J, Lien E A, Miller W R, Lønning P E, Mellgren G
Nuclear receptor co-activators and HER-2/neu are upregulated in breast cancer patients during neo-adjuvant treatment with aromatase inhibitors.
Br J Cancer 2009 Oct;101(8):1253-60. Epub 2009 sep 15
PMID: 19755984

Hallenborg Philip, Feddersen Søren, Madsen Lise, Kristiansen Karsten
The tumor suppressors pRB and p53 as regulators of adipocyte differentiation and function.
Expert Opin Ther Targets 2009 Feb;13(2):235-46.
PMID: 19236241

Mercader Josep, Ribot Joan, Murano Incoronata, Feddersen Søren, Cinti Saverio, Madsen Lise, Kristiansen Karsten, Bonet M Luisa, Palou Andreu
Haploinsufficiency of the retinoblastoma protein gene reduces diet-induced obesity, insulin resistance, and hepatosteatosis in mice.
Am J Physiol Endocrinol Metab 2009 Jul;297(1):E184-93. Epub 2009 mai 5
PMID: 19417128

Hao Qin, Hansen Jacob B, Petersen Rasmus K, Hallenborg Philip, Jørgensen Claus, Cinti Saverio, Larsen Philip J, Steffensen Knut R, Wang Haibo, Collins Sheila, Wang Jun, Gustafsson Jan-Åke, Madsen Lise, Kristiansen Karsten
ADD1/SREBP1c activates the PGC1-alpha promoter in brown adipocytes.
Biochim Biophys Acta 2009 Dec. Epub 2009 des 2
PMID: 19962449

Murashita Koji, Kurokawa Tadahide, Nilsen Tom Ole, Rønnestad Ivar
Ghrelin, cholecystokinin, and peptide YY in Atlantic salmon (Salmo salar): molecular cloning and tissue expression.
Gen Comp Endocrinol 2009 Feb;160(3):223-35. Epub 2008 des 6
PMID: 19073185

Kling Peter, Rønnestad Ivar, Stefansson Sigurd O, Murashita Koji, Kurokawa Tadahide, Björnsson Björn Thrandur
A homologous salmonid leptin radioimmunoassay indicates elevated plasma leptin levels during fasting of rainbow trout.
Gen Comp Endocrinol 2009 Jul;162(3):307-12. Epub 2009 apr 10
PMID: 19362558

Brix Ole, Grüner Renate, Rønnestad Ivar, Gemballa Sven
Whether depositing fat or losing weight, fish maintain a balance.
Proc Biol Sci 2009 Nov;276(1674):3777-82. Epub 2009 aug 12
PMID: 19675008

Murashita Koji, Kurokawa Tadahide, Ebbesson Lars O E, Stefansson Sigurd O, Rønnestad Ivar
Characterization, tissue distribution, and regulation of agouti-related protein (AgRP), cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) and neuropeptide Y (NPY) in Atlantic salmon (Salmo salar).
Gen Comp Endocrinol 2009 Jun;162(2):160-71. Epub 2009 mar 28
PMID: 19332070

Langørgen Jørund, Igland Jannicke, Vollset Stein Emil, Averina Maria, Nordrehaug Jan Erik, Tell Grethe S, Irgens Lorentz M, Nygård Ottar
Short-term and long-term case fatality in 11 878 patients hospitalized with a first acute myocardial infarction, 1979-2001: the Western Norway cardiovascular registry.
Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009 Oct;16(5):621-7.
PMID: 19512933

Løvås K, Røst T H, Skorve J, Ulvik R J, Gudbrandsen O A, Bohov P, Wensaas A J, Rustan A C, Berge R K, Husebye E S
Tetradecylthioacetic acid attenuates dyslipidaemia in male patients with type 2 diabetes mellitus, possibly by dual PPAR-alpha/delta activation and increased mitochondrial fatty acid oxidation.
Diabetes Obes Metab 2009 Apr;11(4):304-14.
PMID: 19267708

Wensaas A J, Rustan A C, Rokling-Andersen M H, Caesar R, Jensen J, Kaalhus O, Graff B A, Gudbrandsen O A, Berge R K, Drevon C A
Dietary supplementation of tetradecylthioacetic acid increases feed intake but reduces body weight gain and adipose depot sizes in rats fed on high-fat diets.
Diabetes Obes Metab 2009 Nov;11(11):1034-49. Epub 2009 sep 9
PMID: 19740081

Røst Therese H, Haugan Moi Line L, Berge Kjetil, Staels Bart, Mellgren Gunnar, Berge Rolf K
A pan-PPAR ligand induces hepatic fatty acid oxidation in PPARalpha-/- mice possibly through PGC-1 mediated PPARdelta coactivation.
Biochim Biophys Acta 2009 Nov;1791(11):1076-83. Epub 2009 jul 3
PMID: 19577662

Gudbrandsen Oddrun A, Rodríguez Enrique, Wergedahl Hege, Mørk Sverre, Reseland Janne E, Skorve Jon, Palou Andreu, Berge Rolf K
Trans-10, cis-12-conjugated linoleic acid reduces the hepatic triacylglycerol content and the leptin mRNA level in adipose tissue in obese Zucker fa/fa rats.
Br J Nutr 2009 Sep;102(6):803-15. Epub 2009 mar 19
PMID: 19298684

Gudbrandsen Oddrun Anita, Wergedahl Hege, Berge Rolf Kristian
A casein diet added isoflavone-enriched soy protein favorably affects biomarkers of steatohepatitis in obese Zucker rats.
Nutrition 2009 May;25(5):574-80. Epub 2008 des 20
PMID: 19101115

Wergedahl Hege, Gudbrandsen Oddrun Anita, Røst Therese Halvorsen, Berge Rolf Kristian
Combination of fish oil and fish protein hydrolysate reduces the plasma cholesterol level with a concurrent increase in hepatic cholesterol level in high-fat-fed Wistar rats.
Nutrition 2009 Jan;25(1):98-104. Epub 2008 aug 26
PMID: 18752928

9 forskningspublikasjoner i 2009

Hartvigsen MB, Kamisaka Y, Olderbakk Jordal A-E, Koedijk RM, Rønnestad I
Distribution of cholecystokinin-immunoreactive celles in the gut of developing Atlantic cod Gadus morhua L. larvae fed .....
Journal of Fish Biology 2009; 75:834-844

Skotheim S, Dahl L, Frøyland L, Stormark KM, Brunborg LAB
Betydningen av sjømat for konsentrasjon og mental helse hos ungdomsskoleelever: Et pilotprosjekt
Norsk tidsskrift for ernæring 2009; vol. 7, issue 3, s12-14

Berstad A
Mat, mennesket og evolusjon (Mysterud I.) Bokanmeldelse
Tidsskr Nor Legeforen 2009; 129:2403-4

Puaschitz N
Effekt av havregrynsgrøt på tykktarmens bakterieflora. En eksplorativ studie av fekal beta-galaktosidase- og ureaseaktivitet
Master i human ernæring, UiB 2009

Valeur J, Berstad A
Inspeksjon av feces. En praktisk tilnærming
Tidsskriftets skriftserie. Den norske legeforening 2009 (ISBN 978-82-8070-073-5

Berntzen G, Berstad A
Når vi blir oppblåst
Vi over 60 2009; (8):50-52

Landsvik HS, Valeur J, Berstad A
Helseeffekter av probiotika - en kritisk vurdering
Norsk tidsskrift for ernæring 2009; 7(2):22-26

Vik NS
Symptomer etter inntak av karbohydrater. Sammenligning av laktulose .....
Universitetet i Bergen (mastergradsoppgave i human ernæring)

Valeur J, Berstad A
Tykktarmens bakterieflora - "den siste villmark"
Gastrpskopet 2009; 22 (3):7-9

4 doktorgrader er avlagt i 2009

Mette Vesterhus
Monogenic diabetes and pancreatic exocrine dysfunction in mouse and man
Disputert: Desember 2009
Hovedveileder: Pål R. Njølstad

Tormod Bjørkkjær
Impact of marine oils in inflammatory bowel disease and psoriatic arthritis:with focus on effects of seal oil and whale oil ....
Disputert: September 2009
Hovedveileder: Livar Frøyland

Endre Kjærland
Cotranslational phosphorylation: mechanism, and role in cAMP signaling
Disputert: April 2009
Hovedveileder: Svein Ove Døskeland

Linda Aumo
Molecular mechanisms of steriodogenesis: gene expression and cAMP-induced signaling in adrenocortical cells
Disputert: Mai 2009
Hovedveileder: Marit Bakke

Strategiske midler - forskningsprogram 911506

The relation between cognitive functioning and daily life functioning in Major Depressive Disorder – an eight to ten year follow up study

Prosjektansvarlig: **Åsa Hammar** (aasa.hammar@uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

Kognitiv 10- årsoppfølging av deprimerte pasienter

Pasienter med alvorlig depresjon sliter fremdeles med kognitiv svikt etter 10 år, til tross for symptombedring.

Depresjon rammer 121 millioner mennesker på verdensbasis, og er av Verdens Helseorganisasjon antatt å være den største enkeltårsak til uføre innen 2020. På tross av at depresjon tradisjonelt har vært oppfattet som en episodisk sykdom, viser forsking at risikoen for å utvikle et kronisk forløp hittil har vært oversett.

Depresjon er assosiert med svekket kognitiv fungering i akutt sykdomsfase. Vi vet mindre om hvordan denne kognitive svikten utvikler seg over tid; om den normaliseres i takt med symptombedring eller om kognitiv svekkelse kan være et underliggende langvarig problem hos mennesker som opplever gjentatte depresjoner.

Denne longitudinelle studien undersøker kognitiv fungering hos deprimerte pasienter gjennom tre ulike faser. Under depresjon (akutt fase), etter 6 måneder og etter ti år. I studiens første fase som varte fra 1999 til 2001 ble 20 pasienter diagnostisert med gjentakende alvorlig depresjon undersøkt med nevropsykologiske tester som blant annet måler oppmerksomhet, hukommelse og eksekutiv fungering. Pasientgruppen ble sammenlignet med friske kontrollpersoner. De to gruppene ble matchet med tanke på alder, kjønn og antall år med utdanning. Pasient- og kontrollgruppen ble i studiens andre fase retestet 6 måneder etter første fase ved bruk av samme metode.

I den tredje fasa av prosjektet er både pasient og kontrollgruppen invitert til å delta i ti års oppfølgingen. Hensikten med denne oppfølgingen er å få økt kunnskap om hvordan den kognitive svikten dokumentert i akuttfase av depresjon utvikler seg over tid, og dermed øke kunnskapen om hva som kan gjøres bedre i behandling og rehabilitering av denne pasientgruppen.

I ti års oppfølgingen har det i tillegg til den nevropsykologiske undersøkelsen også vært satt fokus på andre faktorer, som antall depressive episoder siden sist undersøkelse, antall innleggelser, medikamentbruk, samt om diagnosen eventuelt har endret seg. I tilegg til kognitiv fungering undersøker vi også hvordan pasientgruppen og kontrollgruppen fungerer i arbeid og dagligliv, samt hvordan de vurderer egen livskvalitet.

I løpet av 2009 ble ti års oppfølgingen igangsatt, der både pasient og kontrollgruppen ble invitert til å delta. 16 av de opprinnelige deltagerne i pasientgruppen ble undersøkt i 2009, samt 17 av deltagerne i kontrollgruppen.

Resultatene fra de analyserte data så langt viser at pasientgruppen fremdeles sliter med gjentagne depresjoner, og at den kognitiv svikten i inhibisjon dokumentert i akutt fase ikke har bedret seg – på tross av at de på det nåværende tidspunkt er friske. Resultatene viser videre at de i pasientgruppen som hadde størst problemer med inhibisjon i akutt fase, fremdeles har de største problemene - ti år etter. Denne studien er unik på verdensbasis når det gjelder lengden på oppfølging av kognitiv svekkelse etter depresjon, og resultatene så langt indikerer at det er behov for et langt større fokus på kognitiv fungering i behandlingen av depresjon enn det som hittil har vært tilfellet. 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.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Hammar Asa, Sørensen Lin, Ardal Guro, Oedegaard Ketil Joachim, Kroken Rune, Roness Atle, Lund Anders
Enduring cognitive dysfunction in unipolar major depression: A test-retest study using the Stroop paradigm.

Scand J Psychol 2009 Dec. Epub 2009 des 23
PMID: 20042028

Hammar Asa, Ardal Guro
Cognitive functioning in major depression--a summary.
Front Hum Neurosci 2009;3():26. Epub 2009 sep 25
PMID: 19826496

2 forskningspublikasjoner i 2009

Årdal, G & Hammar, Å
Prolonged cognitive impairment may play a significant role for mental health functioning in Major Depressive Disorder - results
Conference in Cognitive Neuroscience, San Fransisco, USA.

Årdal, G.
Alvorleg depresjon og kognitiv fungering en 8 – 10 års oppfølgingsstudie.
Tidskrift for Norsk Nevropsykologisk Forening 12, (1)

Strategiske midler - forskningsprogram 911436

Longitudinal studies of major depression disorder and cognitive functioning, cortisol, emotional information processing: predictors for relapse?

Prosjektansvarlig: **Åsa Hammar** (aasa.hammar@uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

Deprimerte pasienter har en vedvarende kognitiv svikt og sliter med å inhibere automatiserte responser

Kunnskap om kognitiv fungering i ettertid av en alvorlig depresjon vil ha flere viktige kliniske implikasjoner. Studier har vist at 50 % av alle som rammes av en første episode av alvorlig depresjon vil risikere å få en ny episode innen to år med høyest risiko det først året. Risikoen for pasienter som har en historie med mer en 3 tidligere episoder av alvorlig depresjon er estimert så høyt som til 90 %. Det er viktig å undersøke om risikoen for å utvikle en ny episode av depresjon er relatert til svikt i kognitiv fungering. En longitudinell undersøkelse av kognitiv svikt hos pasienter som har hatt en alvorlig depresjon vil bla kunne ha implikasjoner for tilbakeføring i arbeidsliv, opplevelse av mestring i forhold til oppgaver som krever kognitiv kapasitet, og virke forebyggende for risikoen for å utvikle nye episoder av alvorlig depresjon. Assosiasjonen mellom kognitive dysfunksjoner og affektive lidelser er godt dokumentert i litteraturen. Det forligger mindre kunnskap om den påviste kognitive dysfunksjonen i akuttfasen normaliserer seg i løpet av symptombedring eller om den kognitive dysfunksjonen vedvarer over lengre tid. Assosiasjonen mellom kognitive dysfunksjoner og hypercortisolomi hos pasienter med affektive lidelser er godt dokumentert i litteraturen og flere forskere hevder at stress-induserte glucocorticoider kan forårsake reversible og irreversible hjerne atrofier som kan påvirke kognitiv funksjon. Likevel har få studier fulgt deprimerte pasienter over tid og dokumentert sammenhengen mellom cortisol nivå, kognitiv fungering og symptomreduksjon og risiko for tilbakefall av sykdommen.

I foreliggende studie har 3 grupper av deprimerte pasienter blitt inkludert og undersøkt med et omfattende nevropsykologisk testbatteri samt med eksperimentelle paradigmer. Ved hvert testtilfelle vil hyperkortisolemi og deksametason test i form av salivaprøver fra pasientene samles inn (4 ggr per døgn) for å måle kortisolnivå.

Den første gruppen består av 26 pasienter i alderen 18-60 som er diagnostisert med Alvorlig depresjon, gjentagende episoder og har en Hamilton skåre på >18, samt en MADRS på >20. Disse pasientene er retestet ved en 9 mnd, 24 mnd oppfølging med den samme psykiatriske og nevropsykologiske undersøkelsen. En kontrollgruppe uten psykiatrisk historie er inkludert og er matchet på kjønn, alder og utdanningsnivå.

Den andre gruppen består av første gangs deprimerte pasienter (15 st og 15 kontroller) er blitt testet i løpet av 2009 og det planlegges at sammenlagt 40 pasienter (40 kontroller) i alderen 20-40 skal undersøkes med de samme metodene.

Den tredje gruppen er en 10-årsoppfølging av 16 pasienter med gjentagne depresjoner og 16 kontroller som deltok i prosjektleder Hammars doktorsavhandling.

Prosjektet er for tiden i en aktiv databearbeidningsfase, cortisolanalyser vil bli gjort, flere artikler er blitt sendt inn til internasjonale tidskrift og funn vil bli presentert i løpet av 2010. Viktige hovedfunn viser at pasienter har en spesifikk kognitiv svikt og sliter med at inhiberer automatiske responser og at denne svikten varer over tid, selv om pasienten er i symptomreduksjon eller symptomfri. Klinisk sett kan dette sammenlignes med at en klarer å stoppe negative tanker som er automatiske og kan være dominerende, og derved bryte en automatisert prosess. Det er viktig å videre kartlegge denne spesifikke vanske og dess nevrobiologiske korrelat. Det vil i løpet av våren 2010 bli gjort en fMRI studie på den aktuelle pasientgruppen. Hovedhypotesen for studien er at pasienter vil vise et annerledes cerebralt aktiveringsmønster sammenlignet med kontrollgruppen til tross for at gruppen er i remisjon. Det forventes en nedsatt nevronal forbindelse i aktivering mellom orbitomediale områder i

prefrontal korteks (PFC) sammenlignet med kontroller, når de utfører oppgaver som trigger inhibisjonsresponen.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Hammar Asa, Sørensen Lin, Ardal Guro, Oedegaard Ketil Joachim, Kroken Rune, Roness Atle, Lund Anders
Enduring cognitive dysfunction in unipolar major depression: A test-retest study using the Stroop paradigm.
Scand J Psychol 2009 Dec. Epub 2009 des 23
PMID: 20042028

Hammar Asa, Ardal Guro
Cognitive functioning in major depression--a summary.
Front Hum Neurosci 2009;3():26. Epub 2009 sep 25
PMID: 19826496

2 forskningspublikasjoner i 2009

Schmid, Strand, Årdal & Hammar
Executive fuctioning in recurrent major depression- investigated using the Delis Kaplan Executive function system
Cognitive Neuroscience – konferanse i San Francisco

Schmid
En longitudinell undersøkelse av cognitive funksjoner hos pasienter med første episode av alvorlig depresjon
Tidsskrift for norsk nevropsykologi, 12, nr 1, s 19-21.

Strategiske midler - forskningsprogram 911253

Regionalt forskningsnettverk - angst

Prosjektansvarlig: **Odd Havik** (Odd.Havik@psykp.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Regionalt forskningsnettverk for angstlidelser

Regionalt forskningsnettverk for angstlidelser er ett av tre nettverk finansiert av Helse Vest RHF. De to andre nettverkene angår psykose og stemningslidelser. Nettverkene ble etablert i 2007 for å styrke klinisk forskning, sier lederne for angstnettverket professor Odd E Havik, UiB, og overlege dr. med. Einar Heiervang, Helse Førde HF.

Helse Vest tok i 2004 initiativ til å utarbeide en strategisk plan for forskning på psykisk helse. Her ble det dokumentert et behov for å styrke klinisk forskning og særlig behandlingsforskning i Helseregion Vest. Høsten 2006 vedtok Helse Vest sitt styre å koordinere satsingen gjennom tre regionale forskningsnettverk.

Angst er den vanligste psykiske lidelsen både hos barn/ungdom og hos voksne. Det kan arte seg på ulike måter, som for eksempel fobier, frykt for atskillelse eller sosiale situasjoner, tvangstanker eller -handlinger, panikkanfall eller overdreven bekymring i hverdagen. Angst er en normal reaksjon når man står ovenfor fare, men hos noen er reaksjonen overdreven og fører til unngåelse/isolasjon, frykt/hemmet atferd eller problemer med konsentrasjon og søvn. Over tid kan det medføre problemer for sosialt liv, utdanning og yrkesaktivitet. Hvis man ikke får hjelp kan noen også utvikle rusproblemer eller depresjon som følge av angstproblemene, sier Havik og Heiervang.

For nettverk for angstlidelser er det utviklet et strategidokument, og det er etablert en styringsgruppe bestående av forskere ved helseforetakene og forskningsinstitusjoner i regionen. Det er også opprettet et vitenskapelig råd (Scientific Advisory Board) med nasjonale og internasjonale medlemmer.
I 2009 hadde de tre nettverkene et felles seminar om hvordan skrive gode søknader om forskningsmidler. I forkant av Helse Vests forskningskonferanse arrangert nettverkene også en forskningsdag hvor de fleste forskningsaktivitetene i nettverkene ble present – til sammen 9 prosjekter.
Regionalt forskningsnettverk for angstlidelser har dessuten arrangert et seminar hvor det gikk ut en invitasjon til alle i helseregionen som kunne være interesserte i forskning på angstrelaterte tema. For 2010 planlegges en stor oppsummeringskonferanse hvor tema er kunnskap og god praksis for angstlidelser.

En viktig del av nettverkenes arbeid er å informere om muligheter til å søke forskningsmidler, sier Heiervang. I tillegg til den ordinære utlysningen til Helse Vest i september, er det mulig å søke midler til planlegging, igangsetting eller gjennomføring av mindre prosjekter gjennom en egen søknadsrunde i desember/januar hvert år. Prosjektene må kunne knyttes opp til nettverkenes tema, og søknader for f.eks. angstprosjekter sendes ledelsen for angstnettverket. For 2010 kom det inn to søknader til angstnettverket, sier Havik. Nettverket skal også kunne tilby veiledning, både på utarbeidelse av søknader/prosjektideer, og forskningsveiledning for pågående prosjekter. Det planlegges også å lyse ut 3-måneders stipend for utvikling av PhD-søknader i løpet av 2010.

Se www.helse-bergen.no/angstnett for mer informasjon om nettverket!

7 forskningspublikasjoner i 2009

Standal, B. & Mannes, H. L.
Guided Self-Help via Internet for Panic Disorder in Adults – a Pilot Study
Hovedoppgave profesjonsstudiet i psykologi, Det psykologiske fakultet, UiB. (høst 2008)

O'Leary, E. M. M., Barrett, P., & Fjermestad, K. W.
Cognitive-behavioral family treatment for childhood obsessive-compulsive disorder: A 7-year follow-up study.
Journal of Anxiety Disorders, 23(7), 973-978. (2009)

Nordgreen, T.
Satsning på pasienter med lettere til moderate psykiske lidelser.
Bivrost. (2009)

Nordgreen, T., Standal. B., Mannes. H. L., Haug, T., Sivertsen. B., Carlbring, P., Andersson, G., Heiervang, E., Havik, O. E.
Guided self-help via internet for panic disorder: Dissemination across countries.
Computers in Human Behavior. (in press)

Fjermestad K.W, Haugland B.S.M., Heiervang E, Ost LG
Relationship factors and outcome in child anxiety treatment studies
Clinical Child Psychology and Psychiatry, 14(2):195-214. (2009)

Fjermestad, K.W., Christensen, M., Skogstad, R.S., McLeod, B.D., Heiervang, E., & Havik, O.E.
The Alliance in Group Treatment for Child Anxiety: Multiple Perspectives and Pre-Treatment Predictors.
(submitted)

Christensen, M., Skogstad, R. S.
What predicts quality of the therapeutic alliance in a cognitive behavioural treatment for children with anxiety disorders? ...
Hovedoppgave levert ved Psyk fak april 2009.

Strategiske midler - forskningsprogram 911313

Regionalt forskningsnettverk - psykose

Prosjektansvarlig: **Jan Olav Johannessen** (jojo@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Regionalt nettverk for klinisk 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 forskningsnetteverket for forskning innen psykose skal stimulere til kompetanseheving, kvalitetssikring og utvikling av klinisk forsking i Helse Vest omkring psykoselidelsene. Nettverket er åpent for nye medlemmer blant behandlere og forskere innen psykisk helse i regionen, både fra foretakene, og fra universitet og høgskoler m.m.

Midlene er i 2009 anvendt til følgende:

- En postdoktor, som skal koordinere forskningssatsingene og selv bidra med egen forskning og veiledning.
- Administrativt koordinator for nettverket og de konkrete prosjektene som gjennomføres i dette.
- Nettverksmidler til regionale møter og prosjekter. Tiltakene skal utgjøre grunnelementene i oppbygging og gjennomføring av de regionale forskningsnettverkene.

Struktur Nettverk

- 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 er oppnevnt 2008 samt brukerrepresentant
- Ekspertgruppe: Med rådgivende funksjon.

Nettverksgruppen består pr 31.12.09 av forskere, klinikere og brukerrepresentant fra de 4 HF samt Høgskolen Stord/ Haugesund Universitetet i Bergen, og brukerrepresentant fra Mental Helse. Medlemmer i nettverket møtes for utforming av prosjektsøknader, og deltar i drøfting av faglige spørsmål. De behandlingsenheter som deltar i forløpstudiene inngår i en prosjektgruppe som møtes regelmessig.

Gjennomførte aktiviteter 2009:

- Det gjennomført nettverksmøter i Stavanger og Bergen
- Den 15. januar 2009 ble det gjennomført informasjon og diskusjonsmøte med Universitet i Stavanger.
- Januar 2009:Søkt om prosjektmidler fra Helse Vests forskningsmidler 2007 – strategiske midler, forskningsprogram til 5 delstudier. Der nettverket ble innvilget stønad til 2 av søknadene. Egen rapport for hver av disse er sendt inn
- Sammen med nettverk for stemningslidelser og nettverk for angstlidelser ble det 27.05 2009 gjennomført en felles workshop i Bergen med tema "Søknadskriving".
- I forbindelse med besøk av Gjesteprofessor Patrick McGorry i september, gjennomførte han åpen forelesinger ved Stavanger Universitetssykehus for ansatte i barne- og ungdomspsykiatrien.
- Utformet prosjektsøknad til søkbare forskningsmidler 2009 Helse Vest 15.09.09 samt til ny satsing nasjonale kompetansesentra.
- Sammen med nettverk for stemningslidelser og nettverk for angstlidelser ble det 29.10 2009 i tilknytning til årlig forskningskonferanse i helse Vest gjennomført en felles forskningskonferanse for de tre nettverkene. Under denne konferansen ble ulike forskningsprosjekter tilknyttet nettverkene presentert.

- Høsten 2009 har ansatte i nettverket gjennomført en internett basert studie blant lærere i videregående skoler for å kartlegge lærernes holdninger og kunnskaper om psykose. Vel 650 lærere i Rogaland og Nord-Trøndelag har deltatt. Det tas sikte på å publisere data i artikkel i 2010.

Faglig formidling av resultat fra regionalt forskningsnettverk klinisk psykoseforskning: Nettverket skal produsere artikler i fagfellevurderte, vitenskapelige tidsskrift, både internasjonalt og nasjonalt, samt bidra med populærvitenskapelige artikler/innlegg. Videre skal nettverket bidra til å presentere ulike fora i regionen for forskningsresultat fra nettverkets prosjekter. Nettverket var medarrangør for Nasjonal Tidlig Intervensjonskonferanse i Bodø 02.09.09 -03.09.09, for 200 deltakere.

Ansatte og medlemmer i nettverket har i 2009 vært første- eller medforfatter for 3 fagfellevurderte artikler. Videre presentert studier på internasjonale kongresser der 8 abstract er publisert i tidskrift.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Simon Andor E, Lester Helen, Tait Lynda, Stip Emanuel, Roy Paul, Conrad Gretchen, Hunt Jennifer, Epstein Irvin, Larsen Tor K, Amminger Paul, Holub David, Wenigová Barbora, Turner Mark, Berger Gregor E, O'Donnell Colin, Umbricht Daniel
The International Study on General Practitioners and Early Psychosis (IGPS).
Schizophr Res 2009 Mar;108(1-3):182-90. Epub 2008 des 16
PMID: 19087897

Joa I, Johannessen J O, Langeveld J, Friis S, Melle I, Opjordsmoen S, Simonsen E, Vaglum P, McGlashan T, Larsen T K
Baseline profiles of adolescent vs. adult-onset first-episode psychosis in an early detection program.
Acta Psychiatr Scand 2009 Jun;119(6):494-500. Epub 2009 feb 5
PMID: 19207132

10 forskningspublikasjoner i 2009

S Friis, E Simonsen, JO Johannessen, U Haahr, TK Larsen, I Melle, S Opjordsmoen, BR Rund, P Vaglum, TH McGlashan
The importance of early intervention: Results from the TIPS project.
Psychosis - Psychological, social and integrative approaches vol1 nr S1 june 2009, PL05.1

U. Haahr, E Simonsen, JO Johannessen, TK Larsen, I Melle, S Opjordsmoen, BR Rund, P Vaglum, S Friis, TH McGlashan.
Patient's satisfaction with treatment in first episode psychosis.
Psychosis - Psychological, social and integrative approaches vol1 nr S1 june 2009, S22.5

E Simonsen, S Friis, U Haahr, JO Johannessen, TK Larsen, I Melle, S Opjordsmoen, BR Rund, P Vaglum, Th McGlashan
Continuously psychotic patients in first-episode psychosis: a two year outcome study.
Psychosis - Psychological, social and integrative approaches vol1 nr S1 june 2009, S22.4

TK Larsen, S Friis, U Haahr, JO Johannessen, I Melle, S Opjordsmoen, BR Rund, E Simonsen, P Vaglum, Th McGlashan
The role of psychotherapy in early treatment of psychosis
Psychosis - Psychological, social and integrative approaches vol1 nr S1 june 2009, S22.3

S Opjordsmoen, I Melle, S Friis, U Haahr, JO Johannessen, TK Larsen, BR Rund, E Simonsen, P Vagum, Th McGlashan
First - or second -generation antipsychotics- does it make any difference
Psychosis - Psychological, social and integrative approaches vol1 nr S1 june 2009, S22.2

JO Johannessen, S Friis, UH Haahr, I Joa, TK Larsen, I Melle, S Opjordsmoen, BR RUnd, E Simonsen, P Vaglum, TH McGlashan
Implementation of effective early intervention services for first-episode psychosis (FEP). Different models and necessary compon
Psychosis - Psychological, social and integrative approaches vol1 nr S1 june 2009, S22.1

J. Langeveld, I. Joa, JO Johannessen, TK. Larsen
Diagnosis and treatment for children and adolescents with psychotic symptoms after referral to specialist mental health services
Psychosis - Psychological, social and integrative approaches vol1 nr S1 june 2009, FC07.1

TK Larsen, N. Helland, LK Skryten
The prodromal symptoms of psychosis: experiences from the TOPP clinic.
Psychosis - Psychological, social and integrative approaches vol1 nr S1 june 2009, S09.3

Tor K. Larsen, Inge Joa, Johannes Langeveld and Jan O. Johannessen
Optimizing health-care systems to promote early detection of psychosis
Early Intervention in Psychiatry 2009; 3: S13-S16

Stein Opjordsmoen, Ingrid Melle, Svein Friis, UlrikHaahr, Jan O. Johannessen, Tor K. Larsen, Bjørn R. Rund, Erik Simonsen, Per Vaglum and Thomas H. McGlashan
Stability of medication in early psychosis: a comparison between second-generation and low-dose first-generation antipsychotics
Early Intervention in Psychiatry, 3: 58-65

Strategiske midler - forskningsprogram 911508

A Test Of Primary Prevention Of Schizophrenia Through Detection And Intervention In The Symptomatic Prodromal Phase Of Disorder

Prosjektansvarlig: **Jan Olav Johannessen** (jojo@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Kan alvorlige psykiske lidelser forebygges?

Schizofreni og nærslektede psykotiske lidelser er blant de mest alvorlige psykiske lidelsene. Undersøkelsen har som hensikt å undersøke om et nytt program laget for å forebygge utviklingen av alvorlige psykiske lidelser faktisk reduserer forekomst av psykoselidelser.

Programmet bygger på erfaringene som er gjort i TIPS studien Undersøkelsen er en prospektiv, longitudinell multisenterundersøkelse hvor forebyggingsprogrammet vil innføres i opptaksområdene til Helse Stavanger, Sykehus Sørlandet og Helse Fonna (Rogaland, Aust og Vest- Agder samt deler av Rogaland – intervensjonsområdene med til sammen 860 000 innbyggere). Antall pasienter som kommer til behandling for første gang for en psykotisk lidelse i disse tre områdene (årlig insidens) vil sammenlignes med forekomsten i de samme områdene før innføringen av programmet, og med forekomsten i tre tilsvarende opptaksområder dvs. Helse Bergen, Sykehuset Østfold og Akershus Universitetssykehus (deler av Hordaland samt Akershus og Østfold – vanlig behandlingsområder med til sammen 900 000 innbyggere).

Arbeidet med den første prosjektbeskrivelsen startet i 2008 der vi den gang søkte om mulige strategiske midler Helse Vest til en forebyggingsstudie. I januar 2009 søkte vi tildeling for Strategiske forskningsmidler psykisk helse, Helse Vest. Her fikk POP en bevilgning for 2009 på kr 800 000,- for å gjennomføre et pilotår.

Den 17. april 2009 møttes det til sammen 44 deltakere samt Prof. Thomas McGlashan, Yale University på Sola Airport hotell for å jobbe sammen i en idédugnad frem mot en bedre prosjektbeskrivelse og studieinnhold.

Eget organisasjonskart er utformet på bakgrunn av dette arbeidet Helse Fonna, Helse Bergen, helse Stavanger og helse Sørøst ved AAhus og Sykehuset Østfold samt Sørlandet Sykehus inngår samarbeidet.

En styringsgruppe (study board) er nedsatt, og ut fra Idédugnaden ble det opprettet ulike arbeidsgrupper for utarbeidelse av enkeltområder knyttet til utredningsverktøy, familiearbeid, CBT med mer.

Våren 2009 ble det gjennomfør opplæringskurs i utredningsintrumetet SIPS, det er utarbeidet og oversatt Screeningverktøy. Opplæring av ratere i PANNS intervju er gjennmført. Arbeidsgruppene jobbet sommeren 2009 med sine delprogram, samt at Styringsgruppen jobbet frem en søknad til REK om godkjennelse av studien inn under TOP (Tematisk Område Psykose) samarbeidet, og med bruk av felles samtykkeskjema. TOP fikk sommeren 2009 godkjenning fra personvernombud til også å kunne inkludere personer med risiko for å kunne utvikle psykose. Søknad til REK ble innsendt august 2009. POP ble godkjent og svar forelå 08.09.09. REK skriver blant annet;" Forskningsetisk vurdering: Komiteen oppfatter dette som et viktig og interessant prosjekt. Komiteen er kjent med Tematisk Område Psykoser, herunder TOP-protokollen, og har tidligere behandlet flere slike prosjekter. Komiteen vurderer at dette prosjektet vil ha nytte av å inngå i TOP."

I Helse Vest søkte vi 15.09.09 det Regionale Samarbeidsorgan om flerårige (5år) forskningsmidler i størrelsesorden 2.8 mill kr for dekning av personell, drift og utstyr. Svar forelå 27.11.09 om at vi ikke hadde fått tildeling.

Videre legger vi opp til følgende fremdrift 2010:

- Helse Vest: Ny søknad for strategiske midler psykisk helse sendes 6. januar. Tildelingsbare midler er ca kr 5 mill. (svar forventes ca mars 2010). Det regionale nettverk i klinisk

psykoseforskning har tilgjenglige midler til å støtte opp om treningstiltak, møter og annen infrastruktur I POP I 2010. Resterende midler for pilot år 2009 søkes overført 2010.

- Helse SørØst: En ny søknad om nettverksbevilgning fra HelseØst må utformes (inne i siste år i 2010), som kan støtte opp om treningstiltak, møter og annen infrastruktur i POP i 2010

- De ulike siter/foretak stiller derfor noe ulikt hva angår personellresurser, der noen foretak er avhengige av å få tildelt økonomiske ressurser for å kunne engasjere lokale prosjektkoordinatorer. Lokal koordinator er på plass i Helse Sørlandet; Torunn Risdal Momrak, og i Helse Stavanger Hans Arild Nesvåg

Opplæring og trening i utredningsinstrument:
Vi regner med å komme i gang med lokal opplæring på SCID, PANNS, og Kiddie Sads i HelseVest og Helse Sør Øst våren 2010. Da vil alle være klare for å starte tentativt 1. august 2010. Det er planlagt å avholdes SIPS kurs for aktuelle ratere i Prodromal sitene i Stavanger Uke 16, 22-23.04. 2010 mer info vil komme på www.tips-info.com

Vi planlegger i januar/februar 2010 å kunne komme med av en kort, lett popularisert prosjektbeskrivelse som kan brukes som referanse i kontaktmøter med kliniske enheter.

Strategiske midler - forskningsprogram 911526

Benzodiazepin-avhengighet og kognitiv fungering

Prosjektansvarlig: **Ola Jøsendal** (ola.joesendal@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for rusfeltet.
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for behandling av rusmiddelavhengige.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Avhengighet av benzodiazepiner og nevropsykologisk funksjon

Prosjektet skal øke innsikten i kognitive funksjoner under påvirkning av benzodiazepiner. Pasientene vil bli undersøkt med nevropsykologiske tester, og fMRI.

Bakgrunn
Det er velkjent at benzodiazepinavhengige får endringer av nevropsykologisk funksjon, både når det gjelder tradisjonelt kognitive faktorer som hukommelse og oppmerksomhet, men også når det gjelder faktorer som reaksjoner på emosjonelle stimuli.

Målsetting
Vi trenger mer kunnskap om hva som skjer med disse endringene under nedtrapping og etter seponering av medikamentet. Slik kunnskap vil gi leger et bedre grunnlag for gjøre en risikovurdering av behandlingen før oppstart, og å informere pasienten hvis slik behandling skal startes.

Design
Vi planlegger å undersøke pasienter ved hjelp av nevropsykologiske tester og fMRI. I tillegg vil det blir utført blodprøver, urinprøver og utredning ved hjelp av spørreskjema. Undersøkelsene blir gjort før nedtrapping, ved seponeringstidspunktet og 12 mnd. etter seponering. 25 pasienter i intervensjonsgruppen blir rekruttert fra en poliklinikk for vanedannende legemidler som er planlagt startet 5.april 2010. Sentrale inklusjonskriterier vil være daglig bruk av >1 ddd av minst ett benzodiazepin i mer enn 1 år. Sentrale eksklusjonskriterier vil være alvorlig somatisk lidelse, organisk hjerneskade og alkohol/stoffavhengighet. Øvre aldersgrense blir satt til 65 år, nedre aldersgrense til 25 år. Nedtrappingen vil planlegges til å gå over ca.10 uker. Pasientene vil få gruppebasert samtalebehandling under nedtrapping, og bli tilbudt deltakelse i støttegrupper i etterkant av behandlingen. Det vil også bli rekruttert 25 aldersmatchede friske kontroller.

Økonomiske rammer
Det er ikke brukt penger på dette prosjektet i 2009. Lønn til en ekstern konsulent i 4 timer er ennå ikke fakturert.

Aktiviteter i 2009
Det er avholdt til sammen 6 møter med hele eller deler av prosjektgruppen.
Prosjektleder har gått på kurs i litteratursøk og litteraturhåndtering.
Prosjektleder har deltatt på konferanse i regi av SERAF om forskning på benzodiazepinavhengighet.
Det har i snart 8 måneder vært en løpende dialog med røntgenavdelingen for å få avklart mulighetene for å benytte Haukeland sitt utstyr i fMRI-undersøkelsen. Dette skal visstnok avgjøres med det første. Det viktigste problemet til avdelingen synes å være ressursmangel.

Aktivitetsplan for 2010
Poliklinikken vil være i virksomhet fra 6.april, og en tar sikte på å rekruttere pasienter fortløpende til prosjektet. Det vil ikke være realistisk å inkludere mer enn 10 pasienter før sommeren 2010, de resterende 15 i løpet av høsten. De sist inkluderte pasientene vil kunne gjennomføre nedtrappingen til primo april 2011, siste etterkontroll skulle da kunne gjennomføres primo april 2012. Før vi får en avklaring fra Røntgenavdelingen, er budsjettet uendret: Billeddiagnostikk 600 000, Nevropsykologisk undersøkelse 100 000, Forsker 50% stilling 250 000, Diverse driftsutgifter 100.000. Samlet 1 050 000.

Strategiske midler - forskningsprogram 911367

Depresjonsnettverket - Treatment resistant depression in bipolar disorder

Prosjektansvarlig: **Ute Kessler** (ute.kessler@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

ECT vs medikamenter ved terapiresistent bipolar depresjon

Bipolar lidelse er ofte forbundet med et betydelig funksjonstap og er en viktig årsak til uførhet. 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 (ECT) og farmakologisk behandling ved terapiresistent bipolar depresjon.

Hensikten med studien er å undersøke effekt og bivirkninger av behandling med ECT sammenlignet med medikamentell terapi. Depressive episoder utgjør tidsmessig den største belastningen for pasienter med en bipolar lidelse. Medikamentell behandling er vanligvis mindre effektiv i depressive enn i maniske faser. Samtidig er den depressive fasen dårligere undersøkt enn den maniske mht effekt av ulike behandlingsformer.

På bakgrunn av klinisk erfaring blir ECT ansett som 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 skal det inkluderes 132 pasienter med alvorlig terapiresistent (definert som at to medikamentelle behandlingsalternativer er prøvd) bipolar depresjon. Pasientene randomiseres til ECT eller til medikamentell behandling. Den medikamentelle behandlingen bestemmes fritt av behandlende lege innenfor rammene av en internasjonal anerkjent medikamentalgoritme.

Studien omfatter 3 delprosjekter:

1. Sammenligning av effekt på stemningsleie 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 pasienter inkluderes også i den pågående deskriptive BRAIN-studien.

Status og framdrift
Inklusjonen startet våren 2008. Fram til nå er det inkludert 47 pasienter, hvorav 33 i 2009. Dette betyr at inklusjonsaktiviteten har vært tilfredsstillende i 2009, og at utsiktene til å fullføre studien som planlagt er gode.

Nye studiemedarbeidere har blitt trent i bruken av de ulike skåringsinstrumentene. For å opprettholde en høy inter-rater reliabilitet for de mest aktuelle skåringsintrumentene har alle raterene i år gjennomført ytterlige en heldags samskåringskurs.

Det er avholdt 2 samarbeidsmøter og 6 telefonkonferanser med alle studiesentrene for å opprettholde entusiasmen i studien og sikre at protokollen anvendes likt. Det holdes ukentlige monitorerings- og driftsmøter med sentrale deltakere.

Alle som bidrar med inklusjon av pasienter har fått tilbud om veiledning for selvstendige arbeider i ECT prosjektet og i samarbeid med det resterende del av BRAIN materialet.

To kandidater har søkt om opptak til organisert forskerutdanning (PhD) ved UiB i tilknytting til prosjektet.

Studieprotokollen er blitt utviklet til en vitenskapelig artikkel som er under innsending til BMC psychiatry.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Oedegaard Ketil J, Syrstad Vigdis E G, Morken Gunnar, Akiskal Hagop S, Fasmer Ole B
A study of age at onset and affective temperaments in a Norwegian sample of patients with mood disorders.
J Affect Disord 2009 Nov;118(1-3):229-33. Epub 2009 feb 24
PMID: 19243836

Morken Gunnar, Vaaler Arne E, Folden Gunn E, Andreassen Ole A, Malt Ulrik F
Age at onset of first episode and time to treatment in in-patients with bipolar disorder.
Br J Psychiatry 2009 Jun;194(6):559-60.
PMID: 19478300

3 forskningspublikasjoner i 2009

[Rediger] Schoeyen HK, Birkenaes AB, Vaaler AE, Auestad BH, Malt UF, Andreassen OA, Morken G
Educational level versus social and occupational function in bipolar disorder compared with the general population
Bipolar Disord, submitted

Schoeyen HK, Birkenaes AB, Vaaler AE, Auestad BH, Malt UF, Andreassen OA, Morken G
Socioeconomic status in bipolar patients versus the general population
Årsmøte Norsk Psykiatrisk Forening, 18.3.2009, Bergen, Norway

Kessler U, Andreassen O, Bergsholm P, Malt U, Schøyen H, Ødegaard K, Morken G
Treatment resistant depression in bipolar disorder - a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy
Norwegian Society for Bipolar Disorder, Satellite Meeting at the Annual Meeting of the Norwegian Psychiatric Association, 17.3.2009, Bergen, Norway

Strategiske midler - forskningsprogram 911368

Psykosenettverket - TIPS 3, rusindusert psykoseprosjekt

Prosjektansvarlig: **Tor Ketil Larsen** (tkmaclarsen@mac.com), Helse Stavanger HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

TIPS III startet august 2007 med inklusjon av pasienter med rusutløst psykose. En vil undersøke diagnostisk stabilitet. En vil videre se om det finnes biologiske, symptomatologiske, demografiske eller kognitive karkateristika som kjennetegner en slik utvikling, for på den måten å kaste lys over underliggende sårbarheter.

Risiko for psykose ved rusmisbruk
Nyere internasjonale studier har vist en klar sammenheng mellom rusmisbruk og utvikling av psykotiske lidelser (Arendt, Rosenberg, Foldager, Perto, & Munk-Jorgensen, 2005; Arseneault, Cannon, Witton, & Murray, 2004; van Os et al., 2002). Særlig cannabismisbruk er undersøkt. Cannabismisbruk forklarer i disse studiene en signifikant risiko for utvikling av schizofrenispekter psykoser. I TIPS1 (1997-2000)-materialet har en vist at 22 % av pasienter som møtte kriterier på rusutløst psykose ved screening senere utviklet en schizofrenispekter psykose. Det er uklart hvilken innflytelse rusmisbruk har på prognose ved etablerte schizofrenispekter psykoser, selv om klinisk erfaring tilsier at rusmisbruk er en dårlig prognostisk faktor. I TIPS-studien fant en at av inkluderte pasienter med primære, ikke-rusutløste tilstander 23 % oppfylte kriterier på narkotikamisbruk, 16 % på alkoholmisbruk og 13 % på ”bruk av narkotika uten funksjonsnedsettelse” ved inklusjon. Rundt halvparten av pasientene med alkohol- eller narkotikamisbruk sluttet å ruse seg etter 1 og 2 års oppfølging i studien. Det siste er data fra artikkel fra TIPS som er innsendt til refereebasert tidsskrift for vurdering, TK Larsen er førsteforfatter av denne artikkelen som forhåpentligvis vil bli publisert i 2010. I en nyere dansk studie ble pasienter med cannabisindusert psykose fulgt opp i 3 år (n= 535), og 44,5 % av disse utviklet i løpet av follow–up perioden en psykoselidelse i det schizofrene spektrum (Arendt, Rosenberg, Foldager, Perto, & Munk-Jorgensen, 2005). Risikofaktorer for en slik utvikling var mannlig kjønn, ung alder og negative symptomer. Dette er også kjente risikofaktorer for schizofreni med dårlig prognose og kan gjenspeile en underliggende sårbarhet for utvikling av psykoselidelser også ved rusmisbruk. Det er videre i internasjonal forskning identifisert mulige biologiske markører både for schizofrenispektrum lidelser og for utvikling av psykotiske symptomer ved cannabismisbruk. Videre er det funnet en sammenheng mellom cannabisbruk, nevrokognisjon og schizofreni, som beskrevet av en av samarbeidspartnerne i studien i en nylig publisert artikkel (Løberg & Hugdahl, 2009) Disse funnene understreker viktigheten av å forske på rusinduserte psykoser for å bedre behandling, forebygging og forløp for disse pasientene.

I TIPS III tar en sikte på å undersøke risikofaktorer for utvikling av schizofrenispekter lidelse etter rusutløst psykose.

Involverte forskningsmiljøer
Studien vil fortsatt inngå som standard del av det etablerte TIPS prosjektet. TIPS III samarbeider også med KORFOR, som er Regionalt Kompetansesenter for Rusmiddelforskning i Helse Vest, med leder Sverre Nesvåg. I løpet av 2009 har en også inngått samarbeid med Haukeland Universitetssjukehus ved overlege Erik Johnsen og med førsteamanuensis Else Marie Løberg for å se på muligheter 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.

Design
Prosjektet er en prospektiv studie på førstegangs psykoser i de opptaksområder i Helse Vest som inngår i studien (Helse Fonna, Helse Bergen (f.o.m. 2010) og Helse Stavanger). 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
I TIPS III begynte en i august 2007, å utrede og inkludere pasienter med rusutløst psykose i Stavanger. Fra Helse Fonna er inklusjon kommet i gang fra januar 2008. Pr 31.12.2009 er 137

pasienter utredet, 67 har samtykket til inklusjon i studien fra Helse Stavanger og Helse Fonna. Bearbeiding av de første data er iverksatt og disse ble presentert som Poster ISPSS konferanse København juni 2009. Første artikkel med baselinedata forventes innsendt til fagfellevurdert tidskrift 2010.

strategiske midler - forskningsprogram 911361

Regionalt forskningsnettverk - stemningslidelser

Prosjektansvarlig: **Anders Lund** (anders.lund@psyk.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Det har vært et innholdsrikt år for MoodNet som nå har åtte spennende og varierte prosjekter under sine vinger. Det har vært økende interesse for å søke om stipendmidler og flere prosjekter er klare for oppstart.

Som del i satsningen på styrket klinisk forskning innen psykisk helse er det blitt opprettet tre regionale forskningsnettverk med fokus på angst, psykose og stemningslidelser. Regionalt forskningsnettverk for stemningslidelser (MoodNet) er forankret i Helse Bergen HF og prof. Anders Lund er faglig leder. I oktober 2009 overtok Stine Hauge som adm. leder etter Kirsten Irene Stordal som begynte i ny stilling som klinikkdirektør ved Kronstad DPS. Det vises for øvrig til fjorårets rapport.

Siden oppstarten i februar 2007 har Regionalt forskningsnettverk for stemningslidelser (MoodNet) drevet med nettverksbygging og utviklet Mål- og strategidokument for prosjektperioden og det har vært en jevn økning i antall medlemmer. I 2009 ble det arrangert to regionale nettverksmøter med inviterte foredragsholdere. I tillegg arrangerte de tre forskningsnettverkene i felleskap en workshop i søknadskriving våren 2009, samt en forskningskonferanse i forkant av Helse Vests forskningskonferanse høsten 2009. Her ble nettverkenes arbeid presentert og arrangementet fikk gode tilbakemeldinger.

Nettverksstyret har nå representanter fra alle fire helseforetak og Universitetet i Bergen og møtes ca annenhver måned. Ekspertgruppen har fått to nye medlemmer: dr.med. Ingrid Melle, Ullevål Universitetssykehus/Universitetet i Oslo, og professor i psykiatri Hagop Akiskal, University of California at San Diego.

I regi av MoodNet er det nå åtte pågående prosjekter:

- ”Terapiresistent depresjon ved bipolar lidelse – en randomisert kontrollert studie av elektrokonvulsiv behandling (ECT)” v/ overlege Ute Kessler / Ketil Ødegaard, Helse Bergen HF, og førsteamanuensis Gunnar Morken, NTNU
- ”Subjective experiences of recovery in mood disorders – An empirical investigation within the framework of user involved research” v/ PhD-kandidat og psykolog Marius Veseth, Helse Bergen HF. Tilknyttet medforskergruppen i brukerinvolvert forskning.
- ”A whole genome association study of bipolar disorder and comorbid migraine: Analysis from the NIMH Bipolar Genome Study (BIGS) and replication analyses in a Norwegian sample of patients with ADHD” v/ førsteamanuensis og overlege Ketil J. Ødegaard, Helse Bergen HF
- ”Regulation of emotion in children with ADHD – A longitudinal study” v/ forsker Kerstin von Plessen, UiB
- ”Cerebral glucose metabolism; insulin, chromium, manganese and vanadium in pasients suffering from unipolar or bipolar depressive disorder” v/ post.doc. Øivind Hundal, Apotekene Vest HF og Helse Bergen HF
- ”Astrogliaspesifikke markører i prefrontale områder hos bipolare, deprimerte pasienter som skal gjennomgå ECT-behandling” v/ post.doc. Øivind Hundal, Apotekene Vest HF og Helse Bergen HF
- ”Longitudinal studies of major depressive disorder and cognitive functioning, cortisol and emotional information processing: predictors for relapse?” v/ førsteamanuensis Åsa Hammar, UiB
- ”Arbeid og psykisk helse – kvalitative studier av brukeres og helsepersonells erfaringsbaserte kunnskaper” v/ Liv Grethe Kinn, Helse Bergen HF

Det er gledelig å se at søknadsproduksjonen i MoodNet er økende; for 2009 kom det inn tolv søknader hvorav fem kunne sendes videre til ekstern vurdering. Av disse ble fire prosjekter tildelt midler, og MoodNets prosjekter fikk dermed hele 56 % av midlene! Også for 2010 kom det inn tolv

søknader, hvorav åtte ble sendt videre til ekstern vurdering og resultatet av tildelingen forventes i mars 2010. For å få opp tallet på søknader ytterligere delte MoodNet i 2009 ut 3-måneders stipend for utvikling av PhD-søknader, og dette vil det være aktuelt å gjøre også i 2010. I tillegg er det lyst ut 50 % postdoktorstipend i 2010. MoodNet stimulerer dessuten til deltakelse på forskningskonferanser og ferdigstilling av prosjekter gjennom mindre tildelinger.

Medlemmene i MoodNet har selvsagt en omfattende forskningspublikasjon; ikke alle kan krediteres nettverket, men oversikt finnes på: http://www.helse-bergen.no/avd/psykiatrisk/forskning/stemningslidelser/moodnet_publikasjoner/Publikasjon.htm.

På hjemmesiden, www.helse-bergen.no/moodnet, legges det jevnlig ut nyhetsbrev og annen informasjon om MoodNet!

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Oedegaard K J, Greenwood T A, Lunde A, Fasmer O B, Akiskal H S, Kelsoe J R, NIMH Genetics Initiative Bipolar Disorder Consortium
A genome-wide linkage study of bipolar disorder and co-morbid migraine: Replication of migraine linkage on chromosome 4q24, and suggestion of an overlapping susceptibility region for both disorders on chromosome 20p11.
J Affect Disord 2009 Oct. Epub 2009 okt 10
PMID: 19819557

1 forskningspublikasjon i 2009

Borg, M. & Hauge, S.
Veien fram mot en problemstilling.
I: M. Borg & K. Kristiansen (red). Medforskning: å forske sammen for kunnskap om psykisk helse. Universitetsforlaget. (2009)

Strategiske midler - forskningsprogram 911523

Brukermedvirkning i tjenesteutvikling

Prosjektansvarlig: **Sverre Nesvåg** (sverre.martin.nesvaag@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for rusfeltet.
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for behandling av rusmiddelavhengige.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Målet med dette prosjektet er å legge til rette for brukermedvirkning i tverrfaglig spesialisert rusbehandling og å integrere brukerkunnskapen i behandlingspraksis. Prosjektet vil være et handlingsorientert forskningssamarbeid som fremmer ett likeverdig samarbeid for å utvikle offentlige tjenester.

Dette doktorgradsprosjektet planlegges på post 6 i Psykiatrisk Klinikk i Helse Førde (Helse Vest). Målet med prosjektet er å legge til rette for brukermedvirkning i tverrfaglig spesialisert rusbehandling og å integrere brukerkunnskapen i behandlingspraksis. Prosjektet vil være et handlingsorientert forskningssamarbeid (aksjonsforskning) som bl.a. gir rom for undervisning fra tjenestebrukere til personal og motsatt, og som fremmer ett likeverdig samarbeid for å utvikle offentlige tjenester. I denne prosessen vil forskeren, phd-stipendiat Tone Larsen, bidra til brobygging, dialog og samarbeid mellom brukerne og personalet, da ut fra sin erfaring som tidligere bruker av helse- og sosialtjenester, og ut fra sin jobb som sosialkonsulent på post 6. Prosjektets hovedhypotese er at et handlingsorientert forskningssamarbeid mellom brukere, personal og forsker vil fremme økt brukermedvirkning i tverrfaglig, spesialisert rusbehandling. Gjennom dialog og samspill kan brukerne få en reell påvirkningskraft, og deres brukerkunnskap vil være mulig å integrere i behandlingspraksisen på post 6.

Tidsplan: Begynne innledende samarbeid men brukerne i februar og datainnsamling i desember 2010. Sende søknad om PhD-opptak i løpet av våren 2010, og søknad til REK og NSD til sommeren. Produsere første artikkel om brukermedvirkning våren 2010, andre artikkel fra intervju med brukere juni 2011, tredje artikkel om hele prosessen med det handlingsorientert forskningssamarbeidet (og kappe) i 2013. Offentliggjøre forskningsrapporter og tilslutt en erfaringsrapport, samt erfaringsbrosjyre om brukermedvirkning i tverrfaglig spesialisert rusbehandling (2011-2015).

Strategiske midler - forskningsprogram 911521

Administrasjon og stimuleringsmidler

Prosjektansvarlig: **Sverre Nesvåg** (sverre.martin.nesvaag@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for rusfeltet.
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for behandling av rusmiddelavhengige.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Denne tildelingen gjelder administrasjonen av det regionale rusforskningsprogrammet i Helse Vest og stimuleringsmidler for oppstart av fire prosjekt: 1) Rus og somatikk: Følgeforskning, 2) Overlappende praksisfelt, 3) Digitale metoder for oppmerksomhetstrening og 4) Rus og vold.

Samarbeidsorganet i Helse Vest vedtok i april etablering av et regionalt rusforskningsprogram. Korfor - Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning fikk i oppgave å administrere programmet og bidra til utvikling og kvalitetssikring av de enkelte prosjektene. Denne tildelingen gjelder finansiering av Korfors administrasjonsoppgaver og stimuleringsmidler til oppstart av fire prosjektaktiviteter:

1. Rus og somatikk: Følgeforskning
   Prosjektet utføres av IRIS. I denne første fasen av prosjektet er det gjennomført en såkalt organisasjonsbaseline i forhold til implementeringen av rus og somatikk - strategier og tiltak ved Haukeland og Stavanger Universitetssjukehus. Det er også gjort sammenlignende studier av tilsvarende aktiviteter ved sjukehus i Sverige, Danmark og England.
2. Overlappende praksisfelt
   Prosjektet utføres av IRIS. I denne fasen av prosjektet har en sammenholdt data fra tre tidligere studier av samhandlingsmodeller mellom spesialisthelsetjenesten og kommunale tjenester. Prosjektet vil videre fokusere på utvikling av ulike samhandlingsmodeller i lys av føringer i Samhandlingsreformen.
3. Digitale metoder for oppmerksomhetstrening
   Prosjektet utføres av post doc Ayna Johansen ved SERAF, UiO, i samarbeid med Korfor og kliniske miljø i regionen. I denne fasen av prosjektet er det utviklet et interaktivt digitalt program som skal testes ut som metode for oppmerksomhetstrening i det som omtales som en pre-treatment-fase av en behandlingsprosess.
4. Rus og vold
   Prosjektet utføres av Henning Mohaupt ved Stiftelsen Alternativ til Vold i Stavanger i samarbeid med Korfor. Målet med prosjektet er å undersøke effekten av en teoretisk informert gruppebehandling for fedre som har rusproblemer og utøver vold i nære relasjoner. I denne fasen av prosjektet er det utviklet en prosjektbeskrivelse og en protokoll for et phd-prosjekt innen dette temaet.

4 forskningspublikasjoner i 2009

Bergsgard, N. A., Fjær, S., Lie, T. & Ravneberg, B
Rus-somatikk strategi i Helse Vest – tvetydig satsing? (Alcohol interventions in somatic health care – the strategy of the Regio
IRIS rapport 193/2009

Fjær, S. & Lie, T.
Alcohol interventions in somatic health care; strategic choices and possible outcomes.
KBS Thematic Meeting, Stockholm

Lie, T. & Nesvåg, S.
Overlapping services between the municipal services and the specialist health care: Patients with substance abuse
KBS Thematic Meeting, Stockholm

Mohaupt, Henning
Barn av rusmiddelmisbrukere
Korfor rapport 2009/1

Strategiske midler - forskningsprogram 911525

Tidlig hjelp til sped- og småbarn i risiko

Prosjektansvarlig: **Sverre Nesvåg** (sverre.martin.nesvaag@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for rusfeltet.
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for behandling av rusmiddelavhengige.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Formålet med denne PhD-studien (stipendiat: Kathrine Kloppen, Helse Førde) er å studere erfaringene fra "Konsultasjonsteam for sped- og småbarn i risiko i Sogn og Fjordane.

Målsettinger/problemstillinger
Formålet med denne PhD-studien er å beskrive de barna som har blitt drøftet i konsultasjonsteamet med tanke på alder, risikofaktorer, vansker, hvilken hjelp de har fått etter drøftingen og hvilke faktorer som er medvirkende til at teamets råd om omsorgsovertagelse i enkelte av sakene ikke blir fulgt opp av den kommunale barneverntjenesten. Risikofaktorer, vansker og hjelp til barn av rusmisbrukende foreldre vil bli undersøkt i en egen delstudie.

Design/metoder
Det vil i hovedsak bli brukt kvantitativ metode, med utgangspunkt i materialet fra referatene i konsultasjonsteamet og fra innhentede data fra BUP og det kommunale barnevernet. I analysen av dataene vil vi bruke deskriptiv statistikk, for å få frem mønster, frekvens og tendenser.

I arbeid 3 vil det også bli brukt kvalitativ metode. Dataene fra dybdeintervjuene med kommunalt barnevernsarbeidere vil bli analysert ved hjelp av diskursanalyse.

Resultater så langt
Siden dette prosjektet ble omgjort fra et kortvarig prosjekt til et PhD-prosjekt, foreligger det ingen ferdige resultater fra studien. 2009 ble – i et overordnet perspektiv – brukt til å utforme doktorgradsprosjektet, utarbeide stipendsøknad til Helse Vest og til å få rammebetingelsene rundt prosjektet på plass.

Hovedveileder er Øyvind Kvello, NTNU. Prosjektet er i tillegg knyttet til relevante fagmiljøer lokalt, regionalt og nasjonalt, jfr. prosjektbeskrivelsen. Blant annet er dr. psychol. Vibeke Moe, Nasjonalt kompetansenettverkt for sped- og småbarns psykiske helse, med som prosjektmedarbeider. Moes hovedforskningsområde er oppfølging av barn av rusmiddelmisbrukende mødre.

Arbeid 1 i prosjektet, som anses å inneha de største etiske problemstillingene, er nå godkjent av REK Vest. REK har bedt om utfyllende opplysninger før komiteen tar stilling til godkjenning av PhD-prosjektet som helhet, men på bakgrunn av godkjenningen av arbeid 1 anser vi at en viktig avklaring nå er på plass.

Det er i høst brukt en del tid på å avgjøre hvilke variable som skal være med ved kodingen av det kvantitative materialet. Vi har blant annet lagt vekt på å prøve å få en så god kartlegging som mulig av omsorgsgivernes rusproblematikk, jfr. vedlagte oversikt over variablene som skal inkluderes.

Annen rapportering
Prosjektet ble lagt frem for drøfting på forskningsseminarer ved KoRFor og RBUP Vest i oktober. Det ble i tillegg presentert på Forskingsdagane i Førde i september og på seminar i regi av ATV og KoRfor i oktober.

Driftsmidlene fra KoRFor ble blant annet brukt til å delta på to konferanser ved RBUP øst og sør i Oslo. Kathrine Kloppen har også deltatt på forskerkurs i statistikk (SPSS) ved Helse Førde. Alle kursene kan inngå i kursdelen i forskerutdanningen.

Strategiske midler - forskningsprogram 911524

Rus og depresjon - epidemiologi

Prosjektansvarlig: **Sverre Nesvåg** (sverre.martin.nesvaag@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for rusfeltet.
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for behandling av rusmiddelavhengige.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Prosjektet har som mål å bruke data fra befolkningsbaserte helseundersøkelser for å undersøke sammenhengen mellom alkoholbruk og depresjon. I denne første fasen av prosjektet har en studert sammenhengen mellom alkoholbruk/avholdenhet og angst/depresjon, kontrollert for kjønn, alder og tidligere alkoholbruk.

Bakgrunn: Alkohol relaterte problemer utgjør en betydelig byrde global, og særlig i vestlige land. Det er godt kjent at overdrevent alkoholkonsum er assosiert med psykososiale problemer, mentale lidelser og somatisk sykdom. Mekanismene bak disse sammenhengene, samt årsaksforklaringen er i langt mindre grad forstått. Moderat alkoholkonsum har f.eks. blitt knyttet til lavere risiko for blant annet hjerte- og karlidelser, kreft og diabetes, sammenlignet med både høyt og lavt alkoholforbruk. Dette indikerer at alkohol kan være kurvilinært assosiert med viktige helseindikatorer. Man vet mindre om hvordan det alkoholkonsum og avholdenhet henger sammen med psykiske lidelser, uføretrygding og mortalitet – alle sentrale dimensjoner i ett folkehelseperspektiv.

Målsetting: Følgende prosjekt ønsker å undersøke sammenhengen mellom alkoholforbruk og avholdenhet i forhold til lettere psykiske lidelser (angst, depresjon), personlighetsforstyrrelser, uføretrygding og mortalitetet. For samtlige av disse utfallene er målsettingen å undersøke hvordan assosiasjonen arter seg, samt mulige underliggende mekanismer.

Design: Befolkningsbaserte undersøkelser både i Norge og internasjonalt vil bli benyttet i dette prosjektet. Både kryssekjonelle og longitudinelle design vil bli benyttet, og vi vil ha mulighet til å undersøke en rekke relevante kovariat av relevans for problemstillingene.

Presentasjon ved internasjonale konferanser:

- ”Drinking behaviour and disability pensioning in Norway. The HUNT study”, presentert ved European Public Health Conference, Lodz, Polen.
- ”Drinking behaviour and disability pensioning in Norway. The HUNT study”, presentert ved International Congress of IFPE, Wien, Østerrike.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Skogen Jens Christoffer, Harvey Samuel B, Henderson Max, Stordal Eystein, Mykletun Arnstein
Anxiety and depression among abstainers and low-level alcohol consumers. The Nord-Trøndelag Health Study.
Addiction 2009 Sep;104(9):1519-29.
PMID: 19686521

Strategiske midler - forskningsprogram 911522

Rus og somatikk

Prosjektansvarlig: **Sverre Nesvåg** (sverre.martin.nesvaag@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for rusfeltet.
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for behandling av rusmiddelavhengige.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Denne tildelingen gjelder dekning av driftsutgifter knyttet til to prosjekt finansiert gjennom basisbevilgningen til Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning i Helse Vest: Helsedøgnet 2009 og Scandin Ankel

Våren 2009 ble det gjennomført en tverrsnittsundersøkelse om prevalensen av pasienter med risiko for underernæring og skadelig livsstil knyttet til overvekt, fysisk inaktivitet, daglig røyking og alkoholbruk.

Studiepopulasjonen ble rekruttert fra somatiske avdelinger, med unntak av barneavdelinger og intensivavdelinger på tre sykehus i helseregion Vest; Haukeland Universitetssykehus, Stavanger Universitetssjukehus og Haraldsplass Diakonale Sykehus. Alle inneliggende og polikliniske pasienter, som ikke oppfylte eksklusjonskriteriene, kunne inkluderes. Eksklusjonskriteriene var redusert eller manglende samtykkekompetanse (alder under 18 år, psykisk lidelse, psykisk utviklingshemming, demens, ruspåvirkning, akutt forvirringstilstand, bevisstløshet eller annen alvorlig påvirkning), språkbarrierer og redusert autonomi.

Datainnsamlingsarket var basert på en dansk og internasjonalt validert modell utviklet av HPH og på bruk av Alcohol Use Disorder Identification Test (de tre første spørsmålene = AUDIT-C). I alt inngikk 1.522 pasienter i analysene (65 % av de pasientene som oppfylte inklusjonskriteriene). Resultatene fra undersøkelsen vil bli publisert våren 2010.

Scandin Ankel er et skandinavisk samarbeidsprosjekt ledet fra WHO Collaborating Centre i København med professor Hanne Tønnesen som prosjektleder. I Norge er det Korfor som er ansvarlig for studien med forskningsleder Sverre Nesvåg som nasjonal koordinator og phd-stipendiat Kristian Oppedal som nasjonal prosjektleder. SUS finansierer en prosjektsykepleier i halv stilling. Det samme gjør Haukeland Universitetssykehus. Studien retter seg mot ankelfrakturpasienter med et alkoholforbruk over 21 alkoholenheter pr uke. Dette er en randomisert, kontrollert klinisk multisenter studie (Malmø og Bispebjerg, København i tillegg til SUS og HUS). Formålet er å undersøke effekten av et fire ukers postoperativt intervensjonsprogram på graden av alkoholstopp og redusert antall operasjonskomplikasjoner. De første pasientene ble inkludert ved årsskiftet 2009-2010.
I begge prosjektene er det store driftsutgifter som er dekket av denne tildelingen.

Strategiske midler - forskningsprogram 911527

ADHD blant rusmiddelavhengige

Prosjektansvarlig: **Erling Pedersen** (erling.pedersen@bergensklinikkene.no), Stiftelsen Bergensklinikkene
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for rusfeltet.
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for behandling av rusmiddelavhengige.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Bergensklinikkene deltar i et europeisk prosjekt med fokus på ADHD blant rusmiddelavhengige. Forekomsten av pasienter med denne dobbeltdiagnosen er usikker, men amerikanske studier viser mellom 15-30 % med ADHD blant ruspasienter. Ubehandlet ADHD kan være svært negativt, i forhold til tidlig rusdebut og kompliserende rusbehandling. Gode og lite tidkrevende screening- og diagnoseverktøy er derfor viktig.

Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) har i økende grad blitt identifisert som en tilleggslidelse for personer med rusmiddelavhengighet, som har en dobbeltdiagnose (rus og ADHD). Denne tilleggslidelsen kan ubehandlet føre til en tidligere og raskere ”rusmiddelkarriere” og komplisere behandlingen av rusmiddelavhengighet. Vår undersøkelse setter søkelyset på dette.

Mangel på gode europeiske forekomststudier er bakgrunnen for vår undersøkelse som er kalt The European ADHD Substance use Prevalence Study (EASP). I samarbeid med 13 andre land, hovedsakelig europeiske, men også USA og Australia, ønsker vi å kartlegge forekomsten av ADHD blant pasienter i rusfeltet.

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. I amerikanske studier varierer forekomsten av ADHD blant rusmiddelavhengige mellom 15 og 30 %, mens europeiske forekomstdata er begrenset. Vi ønsker å kartlegge forekomst av ADHD og å teste et anerkjent screeningsinstrument kalt ASRS på rusmiddelavhengige i behandling. Fokus er også på ADHD som risikofaktor for utvikling av rusmiddelavhengighet.

Behandling av rusmiddelavhengighet ble en del av den spesialiserte helsetjenesten i 2004, med strengere diagnosekrav og med et sterkere helsefokus. Diagnosesetting med primær og sekundære diagnoser ble derfor mer utbredt. Ved mistanke om tilleggslidelser til rusmiddelavhengighet har man krav på helhetlig diagnostisering og behandling. En viktig begrunnelse for en grundig utredning er at en del symptomer på ADHD overlapper med andre lidelser, som for eksempel ulike personlighetsforstyrrelser og bipolare lidelser. Diagnosen vil kunne få avgjørende betydning for om behandling for ADHD skal iverksettes, i tillegg til behandlingen for rusproblemet.

I løpet av 2009 har vi kartlagt ca 121 pasienter med rusmiddelavhengighet med tanke på ADHD. De foreløpige resultatene tyder på at rusmiddelavhengige med ADHD har en tidligere rusmiddeldebut enn rusmiddelavhengige uten ADHD, og dermed en lengre ”rusmiddelkarriere”. Vi har også sett at bruk av et kort screeningsskjema med 6 spørsmål (ASRS) om ADHD har en veldig høy sensitivitet og fanger opp majoriteten av de som reelt sett har ADHD, bekreftet ved senere diagnostisering. Et slikt funn kan gjøre det mulig å fange opp ADHD på et tidligere tidspunkt i en travel helsetjenestehverdag. Mye lidelser vil være spart om man kan forhindre eller forkorte et rusmiddelproblem ved gode identifiserings- og behandlingsmetoder.

2 forskningspublikasjoner i 2009

Arvid Skutle*, Eli T. H. Bu*, Therese Dahl*, Eva Løvaas*, & Geurt van de Glind**
Forekomst av ADHD ved bruk screeninginstrumentet ASRS v1.1 blant pasienter i behandling for rusmiddelavhengighet
Innsendes til Tidsskrift for Norsk Psykologforening jan 2010

Arvid Skutle, Therese Dahl og Eva Løvaas
The European ADHD Substance Use Prevalence and Validation Study
Presented at the ICASA conference/meeting Stockholm Mars 2009

Strategiske midler - forskningsprogram 911435

Regulation of emotion in children with ADHD - A longitudinal study

Prosjektansvarlig: **Kerstin von Plessen** (kerstin.plessen@rbup.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

Emosjonell regulering hos barn med ADHD

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 vil rekruttere i skoler i samme området. Ved tidspunkt for etterundersøkelsen vil barna være 10-13 år.

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.

Pasientrekruttering i prosjektet startet den 1.9.2009 i tett samarbeid med alle barne-og ungdomspsykiatriske poliklinikker i Helse Bergen. I tillegg til barn med ADHD og kontroller rekrutterer vi også barn med Tourette syndrom inn i studien, for å kunne teste hvor spesifikke våre funn er for barn med ADHD. Prosjektet er klarert med REK, NSD, med forskningsutvalg ved Divisjon Psykiatri/HUS og har fått innvilget søknad til oppretting av Biobank i Biobankregisteret.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Peterson Bradley S, Potenza Marc N, Wang Zhishun, Zhu Hongtu, Martin Andrés, Marsh Rachel, Plessen Kerstin J, Yu Shan
An FMRI study of the effects of psychostimulants on default-mode processing during Stroop task performance in youths with ADHD.
Am J Psychiatry 2009 Nov;166(11):1286-94. Epub 2009 sep 15
PMID: 19755575

strategiske midler - forskningsprogram 911250

Pasientsikkerhet: Pasientsimulering og interaktiv læring

Prosjektansvarlig: **Eldar Søreide** (soed@sir.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter (RAKOS).
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

PhD-projsjektet *Risk management in connection with advanced airway management using simulation based education* er tidligere beskrevet i detalj. Det inngår som en del av et større pasientsikkerhetsforskningsprosjekt og ble avsluttet desember 2009 med innlevering av PhD avhandling til vurdering ved UiS januar 2010.

I PhD prosjektet (UiS) sine to første artikler har kandidaten sett på risiko forståelse og sikkerhetskultur blant anestesiologer involvert i to luftveisrelaterte prosedyrer i akutt- og intensivmedisin (perkutan trakeotomi hos intensivpasienter og prehospital endotrakeal intubasjon hos pasienter med alvorlige skader). I den tredje artikkelen redegjør han for hvordan en risiko definisjon og forståelse basert på Prediktiv Baysiansk analyse kan bidra som et verktøy til å redusere risiko og bedre pasientsikkerheten. Konklusjonene fra de tre første publikasjonene gjengis i kort format:

Pre-hospital advanced airway management by anaesthesiologists: Is there still room for improvement?

> Background: Endotracheal intubation is an important part of pre-hospital advanced life support that requires training and experience, and should only be performed by specially trained personnel. In Norway, anaesthesiologists serve as Helicopter Emergency Medical Service HEMS physicians. However, little is known about how they themselves evaluate the quality and safety of pre-hospital advanced airway management.
>
> Method: Using a semi-structured questionnaire, we interviewed anaesthesiologists working in the three HEMS programs covering Western Norway.
>
> Results: Of the 17 available respondents, most (88 %) felt that their continuous exposure to intubations was not sufficient. Of the respondents, 77 % and 35 % reported having experienced difficult and failed intubations, respectively. Further, 59 % reported knowledge of airway management-related deaths in their HEMS program.
>
> Conclusion: The majority of anaesthesiologists working as HEMS physicians view pre-hospital advanced airway management as a high-risk procedure. A better-defined level of competence with better training methods and systems seems warranted

Percutanous dilatational tracheotomy in the ICU: a Norwegian survey focusing on perceived risk and safety attitudes.

> Background and Objectives: Despite its popularity, serious complications do occur with percutaneous dilatational tracheotomy in the ICU. The associated risks in daily practice are probably underestimated.
>
> Methods: The Medical Director or intensivist on-call in the 30 ICUs participating in the Norwegian Intensive Care Registry was telephone interviewed using a semi-structured questionnaire.
>
> Results: Of the 30 ICUs, 23 used percutaneous dilatational tracheotomy. The majority reported knowledge of severe complications like bleeding, hypoxia and tube dislodgment. Percutaneous dilatational tracheotomy-related deaths were also reported. Operators rated themselves relatively low and indicated the absence of any organized training.
>
> Conclusion: Based on the frequent reporting of serious complications and the suggested safety precautions, we conclude that the percutaneous dilatational tracheotomy is considered

a high-risk procedure and that there is still room for improving the safety of this much used ICU procedure.

Risk assessment in critical care medicine - a tool to assess patient safety

Abstract: In many industries and areas risk assessments has shown to be a useful decision making tool, to compare options and study the need for risk reducing measures. In health care, risk assessment is on relatively new ground, and in this paper we address its use in this area, with emphasis on patient safety. We present a new approach to such assessments for this type of applications, using a broad risk perspective where risk is defined as the two-dimensional combination of i) events, consequences and ii) associated uncertainties. The approach acknowledges that risk is more than historical based probabilities. It is demonstrated using a case from training of health professionals and the use of simulation in the training of physicians performing advanced airway procedures for critically ill patients.

I studie 4 har kandidaten sett på hvordan bedre rapportering av hendelseforløpet ved avansert luftveishåndtering kan bedre sammenlikningen av forskjellige systemer (benchmarking) og gjøre risiko analyser lettere å gjennomføre.

I studie 5 og 6 (begge submitted for peer review) gjør kandidaten er formell risk assessment av ett system mtp prehospital traume intubasjon og ett system mht PDT hos intensivpasienter og bruker den tidligere beskrevne prediktiv Baysiansk metode.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2009

Sollid Stephen J M, Lockey David, Lossius Hans Morten, Pre-hospital advanced airway management expert group
A consensus-based template for uniform reporting of data from pre-hospital advanced airway management.
Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2009;17(1):58. Epub 2009 nov 20
PMID: 19925688

1 forskningspublikasjon i 2009

Eidesen K, Sollid SJM, Aven T
Risk assessment in critical care medicine: a tool to assess patient safety
Journal of Risk Research 2009; 12 (nos. 3-4, April-June): 1-14.

Strategiske midler - forskningsprogram 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
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Bedringsprosesser ved bipolare lidelser

Prosjektet er utviklet innenfor et rammeverk av brukerinvolvert forskning der brukere med egenerfaring fra psykiske helsetjenester tar del i utvikling av forskningsspørsmål, forberedelser til datainnsamling så vel som i tolkning av resultatene. Prosjektets mål er å undersøke hva som bidrar til bedring og positiv endring ved bipolare lidelser.

Brukermedvirkning er fremhevet som et overordnet mål innen psykisk helsevern. Dette prosjektet søker å ta høyde for at brukeres erfaringskunnskap og kompetanse kan gi viktige bidrag til forskning på alvorlige psykiske lidelser. Prosjektet er utviklet i samarbeid med en referansegruppe på tolv brukere som alle innehar erfaringskunnskap om stemningslidelser. De sentrale forskningsspørsmålene og problemstillingene er arbeidet frem gjennom møter med denne referansegruppen. Videre har brukerne bidratt aktivt i forberedelser til datainnsamlingen gjennom utvikling av intervjuguide og spørreskjema, og de vil også bidra i validering av resultatene etter å ha blitt opplært i fenomenologisk dataanalyse.

Prosjektets sentrale mål er å undersøke hva som bidrar til bedring og positiv endring ved bipolare lidelser. De sentrale problemstillingene i prosjektet som utviklet i samarbeid med referansegruppen kan oppsummeres i følgende punkter:

A) Hvordan gjenkjenner og håndterer man tidlige tegn på en bipolar episode?
B) Hvordan går en frem for å mestre og leve med de hurtige svingninger i psykologiske og følelsesmessige tilstander som kjennetegner bipolar lidelser?
C) Hvordan integreres disse opplevelsene som en del av seg selv?

For prosjektperioden i 2009 er det i hovedsak fokusert på datainnsamling. Seksten dybdeintervju ble gjennomført, tatt opp på lydbånd og transkribert. Disse dybdeintervjuene er gjort med totalt tretten informanter, syv kvinner og seks menn mellom 27 og 65 år (gjennomsnittssalder: 47 år) som alle har slitt med bipolar lidelse. Deltakerne ble rekruttert via avisannonse og gjennom behandlere ved psykiatriske poliklinikker i Helse Vest.

I prosjektperioden ble det videre initiert en tentativ dataanalyse av materialet samt at referansegruppen av brukere ble gitt en grunnleggende opplæring i hermeneutisk-fenomenologisk dataanalyse. Dette som et forarbeid for å involvere brukerne i analysen av resultatene. Målet vil her være å validere så vel som å utdype funnene gjennom fokusgruppeintervju med referansegruppen.

Prosjektet er blitt tildelt stipendiatstilling gjennom Helse og rehabilitering, noe som vil sikre videre fremdrift. Arbeidet fremover vil i hovedsak omhandle ytterligere dataanalyse og formidling av resultater fra prosjektet.

Strategiske midler - forskningsprogram 911507

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

Prosjektansvarlig: **Ketil Ødegaard** (keti@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

A Genetic Study of Migraine and Bipolar Disorder

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 Attention Deficit Hyperactivity Disorder.

Migraine and Bipolar Disorder (BPAD) are clinically heterogeneous disorders of the brain with a significant, but complex, genetic component. Epidemiological and clinical studies have demonstrated a high degree of co-morbidity between migraine and BPAD. Several genome- wide linkage studies in BPAD and migraine have shown overlapping regions of linkage on chromosomes, and two functionally similar voltage-dependent calcium channels CACNA1A and CACNA1C have been identified in familial hemiplegic migraine and recently implicated in three whole genome BPAD association studies, respectively. We have recently used co-morbid migraine as an alternative phenotype definition in a re-analysis of the NIMH Bipolar Genetics Initiative wave 4 data set, and replicated a previously identified migraine linkage locus on chromosome 4 (not co-segregating with BPAD), and suggested a susceptibility locus on chromosome 20, harbouring a gene for the migraine/BPAD phenotype (Oedegaard et al., 2009; J Affect. Disord.).

This project is an ongoing collaboration Study between the BIGS (Bipolar Genome Study, part of the NIMH bipolar genetic Consortium), the Migraine/affective disorder, and the Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) study groups at Haukeland University Hospital/University of Bergen. The aims are to study the migraine/BPAD phenotype in a genome-wide association study (GWAS) over 3 years from 2009 to 2011 (BIGS: 4000 patients from three separate dataset: GAIN, TGEN1 and TGEN2) and examine if genetic findings from these samples may be replicated in a Norwegian ADHD/control sample that has been assessed for migraine headaches. The study received financial support from Health West/Moodnet in 2009. So far we have conducted a GWAS on the migraine/BPAD phenotype in the first dataset (GAIN), and positively replicated the best finding from GAIN in the Norwegian ADHD sample (Presented at the World Congres for Psychiatric Genetics, Nov. 2009, San Diego). In addition we have started the genetic analyses of the TGEN1 data (392 Bipolar patients with migraine have been compared to 765 Bipolar patients without migraine), and so far we have identified a potentially interesting gene with brain specific expression (Data will be presented at the International Society for Bipolar Disorders, March 2010, Sao Paulo).

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Oedegaard K J, Greenwood T A, Lunde A, Fasmer O B, Akiskal H S, Kelsoe J R, NIMH Genetics Initiative Bipolar Disorder Consortium
A genome-wide linkage study of bipolar disorder and co-morbid migraine: Replication of migraine linkage on chromosome 4q24, and suggestion of an overlapping susceptibility region for both disorders on chromosome 20p11.
J Affect Disord 2009 Oct. Epub 2009 okt 10
PMID: 19819557

Dilsaver Steven C, Benazzi Franco, Oedegaard Ketil J, Fasmer Ole B, Akiskal Hagop S
Is a family history of bipolar disorder a risk factor for migraine among affectively ill patients?
Psychopathology 2009;42(2):119-23. Epub 2009 feb 27
PMID: 19246955

1 forskningspublikasjon i 2009

Fasmer OB, Akiskal HS, Kelsoe JR, Oedegaard KJ
Clinical and pathophysiological relations between migraine and mood disorders
Current Psychiatric Reviews 2009, 5(2):93-109

Strategiske midler - prosessmidler 970003

Helserelatert livskvalitet, angst og depresjonsplager hos pasienter med sykelig overvekt før og etter behandling i treningssenter

Prosjektansvarlig: **Villy Våge** (villy.vage@helse-forde.no), Helse Førde HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

Treningssenterbehandling av pasienter med sykelig overvekt

I dette forskningsprosjektet skulle en se på resultatene av livsstilsbehandling utført som et samarbeid mellom Ebeltoft kurcenter i Danmark og Røde Kors Haugland Rehabiliteringssenter i Fjaler. Grunnet uforutsette omstendigheter har forskeren ikke fått utført dette, og prosjektet vil nå bli overtatt av annen forsker.

Helse Vest inngikk i 2004 en avtale med Ebeltoft Kurcenter i Danmark om treningssenterbehandling av et utvalg pasienter med sykelig overvekt. Ansvaret for gjennomføringen av denne behandlingen ble tillagt Helse-Førde og Røde Kors Haugland Rehabiliteringssenter (RKHR) i Fjaler i Sogn- og Fjordane (samarbeid mellom Ebeltoft kurcenter i Danmark og RKHR). Rekruttering til behandlingen var etter henvisning fra pasientenes fastlege ved hjelp av et standardisert søknadsskjema, og totalt ble 48 pasienter inkludert. For å studere kliniske og biokjemiske variabler ble det målt bla vekt, høyde, blodtrykk og livvidde samt blodprøver før behandlingsstart, etter avsluttet behandling og ved oppfølging. Det ble tatt standard blodprøver som mellom anna leverprøver, elektrolytter, albumin, fastende blodsukker, HbA1C, kolesterol og lipider samt urinprøve for analyse av proteinuri (spesielt viktig hos diabetikere).

For å studere helserelatert livskvalitet ble det benyttet spørreskjemaet SF-36, og for å få kunnskap om forekomsten av angst og depresjon ble det et annet anerkjent spørreskjema, Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD). Begge er selvutfyllingsskjema og kartlegger henholdsvis i hvilken grad pasienten er fysisk, psykisk eller sosialt hemmet av sin overvekt, og om pasienten lider av angst eller depresjon. Det var planlagt å benytte SF-36 og HAD ved oppstart samt ved oppfølging etter 1, 2 og 5 år.

Hovedmål ved studien var:

1) Samle inn grunnleggende data (kroppsvekt og kroppsmasseindeks, sykdomspanorama, livskvalitet og arbeidsevne / arbeidssituasjon) på pasientene.
2) Studere eventuelle endringer i kliniske variabler som vekt, kroppsmasseindeks, livvidde, blodtrykk, sykdomspanorama, samt endringer i biokjemiske variabler knyttet til overvekt.
3) Kartlegge eventuelle endringer i helserelatert livskvalitet, angst og depresjon hos pasienter med sykelig overvekt før og etter behandling i treningssenter.
4) Studere eventuelle endringer i arbeidsevne og arbeidssituasjon før og etter behandling i treningssenter. Med hensyn til arbeidsevne og arbeidssituasjon oppga pasienten dette i eget spørreskjema før inklusjon og ved oppfølging.

Data til prosjektet ble samlet systematisk i godkjent database etter skriftlig informert samtykke fra pasientene. Prosjektet skulle gjennomføres av Dr Line Christiansen. Dessverre har ikke fremgangen i prosjektet blitt slik skissert. Svarprosenten frå prosjektdeltakere har vert veldig lav (kring 50 %), og grunnet familiære årsaker har Line Christiansen ikke kunnet fortsette med prosjektet.

Livsstilsbehandlinga ved RKHR fortsetter imidlertid, og data på alle nye pasienter som inngår i livsstilsbehandlinga vert lagra i databasen. En ny forsker vil nå overta dataene på Ebeltoft-Haugland pasientene og prøve å fullføre denne studien, samt også forske på dataene på pasienter som er inkludert senere.

Strategiske midler - spesielle satsinger 911136

Helseøkonomi - Fritt sykehusvalg

Prosjektansvarlig: **Afsaneh Bjorvatn** (afsaneh.bjorvatn@econ.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Hospital reforms: Consequences for patients and hospitals

The focus of this project is on the secondary health care reforms in Norway such as the reform of "Patients' free choice of hospital" and "Activity-based financing of hospitals". The impact of these reforms on the behaviour of health care providers and patients are studied. The analyses are based on register data for hospital treatments and surveys among the hospitals.

The main research questions are as follows: 1) Are the hospitals that have implemented the "Activity-based financing" at the department level more efficient than other hospitals? 2) What are the determinants of patient mobility? 3) What is the impact of hospital ownership on patient selection? 4) What is the impact of length of stay in hospital, patient and hospital characteristics on the risk of readmissions? The results from the analysis are as follows:

Project 1: We find that hospitals with Activity-based financing (ABF) at the department level have higher production of DRG-points per bed, but ABF at the department level has no effect on expenses per DRG-point. Further, an increase in the length of stay, non-surgery ratio and emergency treatments have a negative effect on DRG production, while patients age, number of secondary diagnoses, number of doctors per bed and capacity utilization have a positive effect on DRG production. Finally, higher length of stay and non-surgery treatment ratio increase expenses per DRG-point, while capacity utilization has the opposite effect.

Project 2: We find that a bigger gap in waiting time differences between the hospitals has a positive effect on patient mobility. Probability of choosing another hospital is influenced by patient characteristics such as age, gender, number of secondary diagnoses, severity of illness and type of procedure performed. Further, patients in areas with lower education are less willing to travel. Patients in areas with higher mortality rates are more likely to travel. In addition, distance and the centrality of patient's municipality have an impact on mobility. Finally, the introduction of free choice has a positive effect on mobility.

Project 3: The study provides evidence of patient selection among private hospitals. These hospitals attract patients with less complicated illness by offering lower waiting times, but as the severity of illness increases, patients have to wait longer for treatment at the private hospitals. Further, private hospitals have lower length of stay, compared with public hospitals.

Project 4: Over a period of 8 years, the length of stay in hospital has decreased, while the readmission rates have increased. Longer length of stay is associated with higher probability of readmission. Patient and hospital specific factors are significantly associated with readmissions to hospitals. Patients' discharge destination has also an impact on readmissions.

Strategiske midler - sterke miljøer 911141

Integrated neuroscience and psychiatric disorders

Prosjektansvarlig: **Kenneth Hugdahl** (kenneth.hugdahl@psybp.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

The project is focused on mediating mechanisms in mental disorders, primarily schizophrenia, using cognitive, brain imaging, and moelcular methods in a translational perspective. A key issue is the study of auditory hallucinations in schizophrenia as a model for new theoretical approaches to diagnostics of mental disorders.

Current approaches to the study of neurocognitive deficits in schizophrenia includes the whole spectre of symptoms that are correlated with performance on a wide array of neuropsychological tests, on an ad-hoc basis, without a theory-driven model of which symptoms should go together with which cognitive function. Schizophrenia is a heterogeneous disorder with a corresponding heterogeneity with regard to neurocognitive functioning. Rather than continuing the search for a "global neurocognitive impairment profile", we suggest a radically different approach, to focus on a single or few well defined cognitive constructs and a single or few cardinal symptoms in a hypothesis-driven experimental approach. Auditory hallucinations represent a key symptom in schizophrenia, which severely disables the patient. "Hearing voices" in the absence of an external acoustic source is a form of speech mis-perception. When in a psychotic episode the voices are typically heard "inside the head", whereas the "person speaking" is localized "outside of the head", producing a reality distortion for the patient. Since speech perception activates the left upper posterior part of the temporal lobe (Binder, 2000; Hugdahl et al., 1999), a case could be made that auditory hallucinations are related to disturbance of speech perception, lateralized to the left temporal lobe (cf. Green et al., 1994; Løberg et al., 1999; Bruder, 1995; Green, 2003). We therefore propose a model for understanding auditory hallucinations in schizophrenia based on reversal of normal cortical asymmetry for auditory spatial processing.

6 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

van Wageningen Heidi, Jørgensen Hugo A, Specht Karsten, Hugdahl Kenneth
A 1H-MR Spectroscopy Study of Changes in Glutamate and Glutamine (Glx) Concentrations in Frontal Spectra after Administration of Memantine.
Cereb Cortex 2009 Jul. Epub 2009 jul 15
PMID: 19605521

Korsnes Maria Stylianou, Hugdahl Kenneth, Bjørnaes Helge
An fMRI case study of visual memory in a patient with epilepsy: comparison before and after temporal lobe surgery.
Brain Struct Funct 2009 Sep;213(4-5):457-62. Epub 2009 aug 26
PMID: 19707785

Hugdahl Kenneth, Løberg Else-Marie, Nygård Merethe
Left temporal lobe structural and functional abnormality underlying auditory hallucinations in schizophrenia.
Front Neurosci 2009 May;3(1):34-45. Epub 2009 mai 1
PMID: 19753095

Korsnes Maria Stylianou, Hugdahl Kenneth, Nygård Merethe, Bjørnæs Helge
An fMRI study of auditory hallucinations in patients with epilepsy.
Epilepsia 2009 Oct. Epub 2009 okt 8
PMID: 19817808

Kompus Kristiina, Hugdahl Kenneth, Ohman Arne, Marklund Petter, Nyberg Lars
Distinct control networks for cognition and emotion in the prefrontal cortex.
Neurosci Lett 2009 Dec;467(2):76-80. Epub 2009 okt 7
PMID: 19818382

Hugdahl Kenneth
"Hearing voices": auditory hallucinations as failure of top-down control of bottom-up perceptual processes.
Scand J Psychol 2009 Dec;50(6):553-60.
PMID: 19930254

1 forskningspublikasjon i 2009

Hugdahl, K., Westerhausen, R., Alho, K., Medvedev, S., Laine, M, & Hämäläinen. H.
Attention and cognitive control: Unfolding the dichotic listening story
Scandinavian Journal of Psychology, 50, 11-22

Utenlandsstipend 911411

Utvikling av proteomikk biomarkører for tidlig diagnose av multippel sklerose

Prosjektansvarlig: **Frode S. Berven** (frode.berven@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose .
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

Vi har i prosjektperioden 2006-2009 etablert klinisk proteomikk som et nytt fagfelt i Bergen og gjennom bruken av denne nye teknologien har vi funnet mange interessante potensielle diagnostiske sykdomsmarkører for MS pasienter.

Multippel sklerose (MS) er en kronisk degenerativ sykdom med stor utbredelse i Norge. Sykdommens årsak er ukjent og det finnes ingen laboratoriumtester som på en pålitelig måte kan stille en tidlig diagnose. Denne situasjonen er ikke gunstig da behandling av disse pasientene har størst effekt tidlig i sykdomsforløpet. Det vil derfor ha stor betydning for MS pasienter dersom nye sykdomsmarkører som kan føre til en tidligere diagnose oppdages.

Vår forskningsgruppe har de siste fire årene jobbet med å etablere klinisk proteomikk ved Universitetet i Bergen og Haukeland Universitet Sykehus i samarbeid med Broad Institute ved MIT og Harvard. Kvantitativ klinisk proteomikk gjør det mulig å kvantifisere hvor store mengder det er av hundrevis av ulike proteiner mellom ulike pasientgrupper. Vår teori er at MS fører til forandring i mengden av et ukjent utvalg proteiner i cerebrospinal væsken til disse pasientene i forhold til pasienter med andre neurologiske sykdommer, og at disse proteinene derfor kan brukes som diagnostiske markører for MS. Vi har sammenlignet proteininnholdet i cerebrospinalvæske mellom pasienter med MS og pasienter med andre neurologiske sykdommer (kontroller) og funnet det kvantitative forholdet mellom ca 1000 proteiner. Av disse var 11 proteiner til stede i signifikant ulik mengde i MS pasientene i forhold til kontrollpasientene og de hadde i tillegg en funksjon som passer godt inn med den forventede patogenesen til MS. Ingen av disse proteinene hadde tidligere vært satt i sammenheng med MS og vil gi oss ny en basis for videre studier og økt innsikt i sykdomsmekanismen til MS.

Vårt videre fokus vil nå være å undersøke disse proteinene i mer detalj ved biokjemisk karakterisering samt å analysere et stort antall nye pasienter med en helt ny teknologi som raskt, nøyaktig og målrettet kan kvantifisere proteinene av interesse. Dersom proteinene fremviser ulikt nivå mellom MS og kontrollpasienter i et større pasientmateriale med denne nye metoden tyder det på at proteinene har stort potensial som nye diagnostiske markører for MS. På sikt vil dette arbeidet kunne ha stor klinisk nytteverdi og gi et viktig innblikk i patogenesen til MS som potensielt også kan gi verdifull informasjon til utvikling av nye behandlingsformer.

Metodene vi har benyttet så langt for dette prosjektet har i stor grad ikke tidligere vært etablert i Norge, og det samme gjelder teknologien vi nå er i ferd med å etablere for målrettet kvantifisering av gitte proteiner ved hjelp av massespektrometri. Jeg lærte disse teknikkene samt fikk et unikt innblikk i fagfeltet klinisk proteomikk i løpet av mitt forskningsopphold ved Broad Institute ved MIT og Harvard i 2008. Vi har opprettholdt kontakten med denne institusjonen også i 2009 med utveksling av personell begge veier over kortere og lengre perioder. Dette samarbeidet har vært helt avgjørende for at klinisk proteomikk ved Universitet i Bergen og Haukeland Universitetssykehus er i ferd med å etablere seg på et høyt internasjonalt nivå. Dette igjen gir helt nye muligheter til å studere sykdomsmekanismer og sykdomsmarkører på proteinnivå for et stort antall sykdommer og prosjekter. På sikt forventes det at dette vil komme mange grupper av pasienter til gode.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2009

Teunissen C E, Petzold A, Bennett J L, Berven F S, Brundin L, Comabella M, Franciotta D, Frederiksen J L, Fleming J O, Furlan R, Hintzen R Q, Hughes S G, Johnson M H, Krasulova E, Kuhle J, Magnone M C, Rajda C, Rejdak K, Schmidt H K, van Pesch V, Waubant E, Wolf C, Giovannoni G, Hemmer B, Tumani H, Deisenhammer F
A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking.
Neurology 2009 Dec;73(22):1914-22.
PMID: 19949037

Tumani Hayrettin, Hartung Hans-Peter, Hemmer Bernhard, Teunissen Charlotte, Deisenhammer Florian, Giovannoni Gavin, Zettl Uwe K, BioMS Study Group
Cerebrospinal fluid biomarkers in multiple sclerosis.

Neurobiol Dis 2009 Aug;35(2):117-27. Epub 2009 mai 5
PMID: 19426803

Teunissen CE, Tumani Ht, Bennett Jl, Berven FS, Brundin L, Comabella M, Franciotta D, Federiksen Jl, Fleming Jo, Furlan R, Hintzen Rq, Hughes Sg, Johnson Mh, Krasulova E, Kuhle J, Magnone Maria-Chiara, Petzold A, Rajda C, Rejdak K, Schmidt Hk, Pesch V van, Waubant E, Wolf C, Hemmer B, Deisenhammer F, Giovannoni Gavin
Short commentary on 'a consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking'
Mult Scler 2009 Dec. Epub 2009 des 30
PMID: 20042453

Rajalahti Tarja, Arneberg Reidar, Kroksveen Ann C, Berle Magnus, Myhr Kjell-Morten, Kvalheim Olav M
Discriminating variable test and selectivity ratio plot: quantitative tools for interpretation and variable (biomarker) selection in complex spectral or chromatographic profiles.
Anal Chem 2009 Apr;81(7):2581-90.
PMID: 19228047

1 forskningspublikasjon i 2009

Rajalahti, Tarja; Arneberg, Reidar; Berven, Frode; Myhr, Kjell-Morten; Ulvik, Rune Johan; Kvalheim, Olav Martin.
Biomarker discovery in mass spectral profiles by means of selectivity ratio plot.
Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems 2009 ;Volum 95.(1) s. 35-48

Utenlandsstipend 911485

SRC-2 and regulation of hepatic glucose metabolism

Prosjektansvarlig: **Jørn V. Sagen** (jorn.sagen@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

Regulering av kroppens sukkeromsetning

Diabetes er en folkesykdom hvor man finner økt utskillelse av glukose fra lever mens opptaket av sukker i andre perifere organer er redusert. Vi har studert hvordan proteinet SRC-2 kan påvirke den normale omsetningen av sukker i flere organer, og denne kunnskapen kan bidra til å øke vår forståelse av hvordan diabetes oppstår.

Prosjektene ble igangsatt i forbindelse med et opphold i 2008-2009 ved laboratoriet til Dr. Bert W. O'Malley, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA. Dr. O'Malley er en av verdens ledende forskere på kjernereseptorbiologi. Fellesnevner for prosjektene er studier på hvilken rolle proteinet SRC-2 har for omsetningen av glukose i viktige metabolske organer.

Det ble nylig vist at SRC-2 står sentralt i reguleringen av leverens glukoseproduksjon ved faste. Hos mus hvor funksjonen av SRC-2 er slått ut (SRC-2 KO mus) er det blitt funnet lavt fasteblodsukker. Ved faste vil leveren normalt produsere glukose via to veier, og disse møtes i knutepunktet glukose-6-fosfatase (G6Pase), et enzym som omdanner glukose-6-fosfat til glukose. Denne reaksjonen er nødvendig for at glukose kan skilles ut fra leveren. Det viste seg at SRC-2 regulerer mengde G6Pase i lever. Vi ønsket derfor å undersøke hvilke signalveier som regulerer G6Pase via SRC-2, og data kan tyde på at cAMP/protein kinase A signalveien spiller en rolle her. Vi vil i løpet av 2010 fullføre disse eksperimentene i Bergen.

Koaktivatorer er en gruppe proteiner som stimulerer genuttrykket ved å aktivere kjernereseptorer. SRC-2 er en koaktivator som sammen med kjernereseptorer danner proteinkomplekser. Ved hjelp av massespektrometri (MS) har vi identifisert proteiner som kan danne komplekser med SRC-2 i levercellelinjen HepG2, og som dermed kan spille en rolle i reguleringen av G6Pase. Basert på blant annet allerede kjente funksjoner vil vi redusere antall proteinkandidater til 10-20. Interaksjon mellom SRC-2 og hvert enkelt kandidatprotein vil bli undersøkt nærmere. Vi vil studere hvilke effekter hvert enkelt kandidatprotein har på glukoseutskillelsen fra primære leverceller fra mus samt ekspresjonen av G6Pase. Kandidatproteinet med størst effekt vil bli undersøkt nærmere ved hjelp av museforsøk. Massespektrometriundersøkelsene er fullført og en liste over kandidater til videre undersøkelser er under utvikling. Prosjektet vil pågå i ytterligere to år i både Bergen og Houston.

Undersøkelsene med MS nevnt over resulterte også i nye og interessante funn. Vi identifiserte proteiner som spiller en rolle i insulinavhengig glukoseopptak i muskel og fett. Selv om undersøkelsene ble gjennomført i en levercellelinje, tenker vi oss muligheten for at SRC-2 kan regulere glukoseopptaket i muskel og fett via en interaksjon med enkelte av de identifiserte proteinene. Dette er i så fall en hittil ukjent funksjon av SRC-2. Hos SRC-2 KO mus som gjennomgikk en belastning med kontinuerlig infusjon av insulin og glukose fant vi redusert glukoseutskillelse fra lever, samt økt opptak av glukose i fettvev og enkelte muskelgrupper. Totalt forbrukte SRC-2 KO musene også mer glukose sammenlignet med normale dyr. Det gjenstår celleforsøk for å studere hvordan SRC-2 regulerer glukoseopptaket, og disse eksperimentene vil fortsette i Bergen og Houston. Studien ventes avsluttet i løpet av 2010, men resultatene danner grunnlag for nye forsøk relatert til hvordan SRC-2 kan regulere det insulinavhengige glukoseopptaket i fett og muskel.

Utenlandsstipend 911483

Livskvalitet og obstruktive lungesykdommer

Prosjektansvarlig: **Marianne Voll-Aanerud** (marianne.aanerud@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

Sammenheng mellom luftveissymptomer og livskvalitet

Prosjektet har vist at lungesymptomer har betydning for livskvalitet i hele befolkningen, ikke bare hos personer som har fått diagnostisert astma/KOLS. Dette er med på å understreke at lungesymptomer er vanlig, men allikevel ikke trivielle. Å forstå og diagnostisere lungesymptomer er fremdeles en viktig utfordring.

Helserelatert livskvalitet er et mål på hvordan fysisk og mental helse påvirker graden av velbefinnende. Ved siden av sykelighet og død er helserelatert livskvalitet et av de viktigste målene på helse i befolkningen.

Målet med prosjektet er å studere sammenhengen mellom symptomer fra lungene (hoste, oppspytt, piping i brystet og tungpust), lungefunksjon og helserelatert livskvalitet i normalbefolkningen. Vi vet fra tidligere studier at lungesymptomer er relativt vanlig. I tverrsnittsundersøkelser fra Norge har over halvparten av den voksne befolkningen angitt at de har ett eller flere lungesymptomer.

Prosjektet er basert på to store befolkningsundersøkelser, Hordalandsundersøkelsen fra 1985-1997, og Europastudien (European Community Respiratory Health Survey) fra 1991-2002. Begge studiene har undersøkt lungefunksjon, helserelatert livskvalitet og forekomst av luftveissymptomer.

Vi fant at lungesymptomer er forbundet med dårlig livskvalitet. Lav lungefunksjon var også relatert til dårlig livskvalitet, men ikke i like stor grad som lungesymptomer. Tungpust var det symptomet som så ut til å være tettest forbundet med redusert livskvalitet. Det å få eller å ha tungpust vedvarende var forbundet med dårlig livskvalitet, mens de som hadde blitt kvitt tungpusten hadde like god livskvalitet som personer som aldri hadde hatt tungpustsymptomer. Videre så vi at personer med lungesymptomer hadde dårligere livskvalitet enn gjennomsnittet, enten de hadde diagnosene astma/KOLS eller ikke.

Prosjektet har vist at lungesymptomer har betydning for livskvalitet i hele befolkningen, ikke bare hos personer som har fått diagnostisert astma/KOLS. Dette er med på å understreke at lungesymptomer er vanlig, men allikevel ikke trivielle. Å forstå og diagnostisere lungesymptomer er fremdeles en viktig utfordring.

Fra august 2009 har arbeidet med prosjektet foregått ved CREAL (Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental, Center for Research in Environmental Epidemiology, www.creal.cat), Barcelona, Spania. Prosjektets fjerde artikkel som omhandler helserelatert livskvalitet i Europastudien er nå sendt til publikasjon etter supervisjon av statistikere og forskere ved CREAL. På European Respiratory Societys konferanse i Wien i september ble resultatene fra dette arbeidet presentert muntlig. Videre er to abstrakter og to artikler under arbeid. CREAL har faglige seminarer to ganger i uken der både senterets egne vitenskapelige ansatte og besøkende forskere fra andre institusjoner både i Europa og Amerika presenterer sin forskning.

1 forskningspublikasjon i 2009

Voll-Aanerud M, Eagan TML, Plana E, Omenas ER, Svanes C, Bakke PS, Siroux V, Pin I, Anto JM, Leynaert B
Respiratory symptoms are associated with impaired Health-related Quality of Life in subjects without Asthma and COPD
European respiratory society, Wien 2009

1 doktorgrad er avlagt i 2009

Marianne Voll-Aanerud
The Association of Respiratory Symptoms and Health-related Quality of Life in the General Population
Disputert: Juni 2009
Hovedveileder: Per Sigvald Bakke

Del 4: Lister og registre

- **Tematisk oversikt over forskningsprosjektene**
- **Medisinske kvalitetsregistre knyttet til høyspesialiserte tjenester**
- **Nasjonale medisinske kvalitetsregistre godkjent av HOD pr. 2009**
- **Forskningsbiobanker knyttet til høyspesialiserte tjenester**
- **Avlagte doktorgrader 2009**
- **Manglende rapportering**

Tematisk oversikt over forskningsprosjektene

Blood	Side
Apelseth, Torunn: Produktkvalitet og komplikasjoner ved blodplatetransfusjoner (Forskerutdanning - dr.grad)	**186**
Bruserud, Øystein: New strategies in the treatment of human acute myelogenous leukemia; clinical and experimental studies (Forskningsprosjekt)	**344**
Hervig, Tor: Jernstatus hos blodgivere i Norge (Korttidsprosjekt)	**454**
Knappskog, Per: Helgenomisk SNP-analyse: Fra identifikasjon av nye sykdomsgener til funksjonell genomforskning (Forskningsprosjekt)	**393**
Kristoffersen, Ann-Helen: Evidensbasert bruk og nytte av koagulasjonsanalyser (Forskerutdanning - dr.grad)	**220**
Wergeland, Line: Function of Flt3 signalling in a murine bone marrow transplant model (Forskerutdanning - postdoc)	**317**

Cancer	Side
Akslen, Lars: Exploration And Validation Of Angiogenesis Markers In Human Cancers (Forskningsprosjekt)	**320**
Arnesen, Thomas: Cancer thyroideae - molekylærbiologi og klinikk (Forskerutdanning - postdoc)	**282**
Biermann, Martin: Multimodal utredning av cancer thyreoideae (Forskningsprosjekt)	**333**
Bjerkvig, Rolf: Cancer Initiating Cells in Malignant Brain Tumours (Forskningsprosjekt)	**336**
Dahl, Olav: Klinisk kreftforskning med translasjonsstudier av molekylære markører for terapirespons. (Forskningsprosjekt)	**346**
Dahl, Olav: Betydning av naturlige genvarianter for bivirkninger og effekt av kjemoterapi ved testikkelkreft (Forskningsprosjekt)	**349**
Dybvik, Eva: Risikoen for total hofteleddprotese hos kreftpasienter (Forskerutdanning - dr.grad)	**190**
Døskeland, Stein: Stress signaling pathways. Relevance for AML cell apoptosis and metabolic disorders (Forskningsprosjekt)	**355**
Enger, Per: Separate gene and protein expression profiling of the malignant and stromal cell compartments in tumors (Forskningsprosjekt)	**357**
Fenne, Ingvild: Estrogen Receptor Coactivators In Breast Cancer (Forskerutdanning - postdoc)	**289**
Gjertsen, Bjørn: Tumor suppressor proteins p53 and NPM1/nucleophosmin in targeted therapy of hematological malignancies (Forskningsprosjekt)	**362**
Gravdal, Karsten: Angiogenese og molekylærbiologiske markører ved aggressiv prostatakreft (Forskerutdanning - dr.grad)	**198**
Gullberg, Donald: Stroma-targeting: a directed approach aimed at tumor stroma fibroblasts (Forskningsprosjekt)	**366**
Haldorsen, Ingfrid: Primære lymfomer i sentralnervesystemet i Norge (Forskerutdanning - dr.grad)	**205**
Haldorsen, Ingfrid: Functional imaging of endometrial cancer angiogenesis for monitoring tumor response to targeted therapy. (Forskerutdanning - postdoc)	**290**
Hatfield, Kimberley: Benmargendotelceller i utviklingen av akutt myelogen leukemi (Forskerutdanning - postdoc)	**291**

Herfindal, Lars: Novel approaches in the treatment of AML: Nanoparticles as a delivery tool for both promising drug candidates and conventional drugs (Forskerutdanning - postdoc) **292**

Hurmuzlu, Meysan: Flermodal behandling av spiserørskreft ved Haukeland Universitetssykehus 1996-2005. (Forskerutdanning - dr.grad) **214**

Huszthy, Peter: Development of viral vector technology to study the molecular mechanisms involved in malignant transformation (Forskerutdanning - postdoc) **293**

Hysing, Liv: Optimering av strålebehandling med tarm som risikoorgan (Forskerutdanning - dr.grad) **215**

Immervoll, Heike: Molekylære mekanismer og stamcellemarkører ved kreft i bukspyttkjertelen (Forskerutdanning - korttidsstipend) **271**

Jebsen, Nina: Strålebehandling ved bløtvevssarkom - betydning for lokal kontroll og prognose. (Forskerutdanning - dr.grad) **216**

Kalland, Karl-Henning: Functional epigenomics in cancer and cancer therapy (Forskningsprosjekt) **388**

Lien, Ernst: Endocrine treatment of breast cancer. Predictors of treatment outcome and tailored therapy (Forskningsprosjekt) **397**

Lorens, James: Multiple Roles for The Receptor Tyrosine Kinase Axl in Tumor Formation and Metastasis (Forskningsprosjekt) **399**

Lærum, Ole: Komparative studier av klokkegener for terapeutiske og diagnostiske formål (Forskningsprosjekt) **403**

Lønning, Per: Molekylærbiologiske undersøkelser av brystkreftsvulster og maligne melanomer for identifikasjon av genforandringer som gir behandlingsresistens samt utvikling av metastaser. (Forskningsprosjekt) **404**

McCormack, Emmet: In vivo optical imaging of cancer (Forskningsprosjekt) **406**

Miletic, Hrvoje: Targeting developmental signalling pathways for the treatment of malignant glioma (Forskningsprosjekt) **411**

Moen, Ingrid: Tumor oxygenation. An integreated anatomic, physiologic, genomic and proteomic approach (Forskerutdanning - dr.grad) **230**

Nigro, Janice: Biological screen for novel, clinically active peptides in the treatment of cancer (Korttidsprosjekt) **460**

Rosland, Jan: Optimalisering av medikamentell behandling for kreftsmerter (Paracetamolprosjektet) (Forskningsprosjekt) **417**

Rygh, Cecilie: Functional assessment of solid tumours and treatment strategies using MR imaging biomarkers (Forskerutdanning - postdoc) **303**

Salvesen, Helga: Studies of pathogenesis, prognostic factors and treatment in gynecologic cancer. (Forskningsprosjekt) **423**

Saraste, Jaakko: Cellular functions of a novel Golgi-bypass pathway: role in the transport of disease-related proteins (Forskningsprosjekt) **425**

Stefansson, Ingunn: Angiogenese og tumor-vaskulære interaksjoner ved endometriecancer (Forskerutdanning - postdoc) **306**

Steinbakk, Anita: Prevention of over- and undertreatment of endometrial hyperplasia (Forskerutdanning - dr.grad) **243**

Strømsvik, Nina: Å leve med arvelig kreft i familien (Forskerutdanning - dr.grad) **244**

Søreide, Jon: Brystkreft, Apolipoprotein D og andre prognostiske faktorer (Korttidsprosjekt) **467**

Trovik, Jone: Prospective study of endometrial cancer treatment in relation to molecular markers in curettage specimens (Forskerutdanning - dr.grad) **252**

Varhaug, Jan: Cancer thyreoideae - Molekylærbiologi og klinikk (Forskningsprosjekt) **433**

Vedeler, Anni: The role of Annexin A2 in tumourigenesis and angiogenesis (Forskningsprosjekt) **435**

Viste, Asgaut: Prevention and treatment of gastric cancer by bioactive fatty acids (Forskningsprosjekt) **440**

Wang, Jian: "Separate gene and protein expression profiling of the malignant and stromal cell compartment in tumors" (Forskerutdanning - postdoc) **314**

Ødegaard, Svein: Vevskarakterisering ved betennelse og kreft med nye ultralydmetoder (Forskningsprosjekt) **441**

Øyan, Anne: Identifying new therapeutic compounds against cancer using in vitro and in vivo screening models - basic mechanisms and developments towards the clinic (Forskningsprosjekt) **443**

Aarhus, Mads: Molecular profiling of human benign intracranial tumors (Forskerutdanning - dr.grad) **266**

Cardiovascular

Side

Berg , Ansgar: Rasjonale for væsketerapi og inotropisk støtte hos nyfødte premature barn med hypotensjon (Forskningsprosjekt) **327**

Dickstein, Kenneth: PolNorEx; A Polish-Norwegian Randomized, Controlled, Intensive Exercise Training Program in Chronic Symptomatic Heart Failure. (Forskningsprosjekt) **352**

Dickstein, Kenneth: BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration -2 (BOOST-2) (Forskningsprosjekt) **353**

Gerdts, Eva: Cardiac dysfunction in obesity - impact of diet and weight reduction (Forskningsprosjekt) **359**

Guthe, Hans: Transkapillær væskebalanse hos barn- metodeutvikling og kliniske studier (Forskerutdanning - dr.grad) **202**

Hamang, Anniken: Plutselig død - genetisk risiko (Forskerutdanning - dr.grad) **206**

Husby, Paul: Hypotermi-indusert inflammasjon med øket kapillær permeabilitet og organdysfunksjon: Effekt av anti-inflammatorisk intervensjon i en dyremodell med etablert hypotermi. (Forskningsprosjekt) **375**

Iversen, Bjarne: Interstitial fibrosis-its role for organ damage (Forskningsprosjekt) **381**

Iversen, Bjarne: The role of collagen binding proteins for the development of fibrosis in hypertensive kidney damage (Forskningsprosjekt) **383**

Karlsen, Tine: The Mechanisms Behind Lymphedema As Studied In Genetically Engineered Mice As Basis For Translation Into Therapy (Forskerutdanning - postdoc) **297**

Kristiansen, Hans Morten: Kan hjertefunksjonen og kliniske symptomer hos hjertesviktpasienter bedres ytterligere ved optimalisering av pacemakerbehandling (Forskerutdanning – dr.grad) **219**

Kvalheim, Venny: Eksperimentelle og kliniske studier for reduksjon av væskelekkasje og ødemdannelse under bruk av hjerte/lunge maskin ved ulike grader av nedkjøling (Forskerutdanning - korttidsstipend) **272**

Melberg, Tor: Regionalisert invasiv kardiologi-Diagnose, behandling og prognose ved stabil og ustabil koronarsykdom (Forskerutdanning - korttidsstipend) **273**

Nilsen, Dennis: Diagnostics and RBC levels of n-3 fatty acids in patients with Sudden Cardiac Death (SCD) (Korttidsprosjekt) **461**

Norekvål, Tone: Livskvalitet hjå eldre kvinner med gjennomgått hjerteinfarkt (Forskerutdanning - dr.grad) **233**

Reed, Rolf: Løse bindevev og væskeutveksling: Normal funksjon og patofysiologi (Forskningsprosjekt) **415**

Salminen, Pirjo-Riitta: Apoptose og post-iskemisk myokardfunksjon (Forskerutdanning - dr.grad) **240**

Semaeva, Elvira: Inflammasjonsmarkører i vevsvæske fra trachea (Forskerutdanning - korttidsstipend) **274**

Solheim, Eivind: Utvikling av ny behandlingsmetode av atrieflimmer: Elektrisk isolasjon av lungevenene med kateterablasjon (Forskerutdanning - korttidsstipend) **277**

Staal, Eva: Hypertensjon og koronar aterosklerose (Forskerutdanning - postdoc) **309**

Ueland, Per: Ernæringsmarkører ved store epidemiologiske og kliniske studier av de utbredte folkesykdommer (Forskningsprosjekt) **429**

Aarsetøy, Hildegunn: Forekomst av n-3 fettsyrer i cellemembraner og risiko for plutselig hjertedød. (Forskerutdanning - dr.grad) **267**

Aase, Margrethe: Livets grunnvilkår i medisinsk praksis (Forskerutdanning - dr.grad) **268**

Congenital Disorders

Side

Lybæk, Helle: Epigenetisk dysregulering og mosaisisme som årsak til medfødte utviklingsavvik (Forskerutdanning - postdoc) **299**

Sivertsen, Åse: Stress-related exposures, glucocorticoid receptor variants and risk of oral clefts (Forskerutdanning - postdoc) **305**

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) **469**

Eye

Side

Bredrup, Cecilie: Identifisering av gener assosiert med arvelig øyesykdom (Forskerutdanning - postdoc) **287**

Hartveit, Espen: Regulation of AMPA receptors by hyperglycemia in the retina (Forskningsprosjekt) **368**

Krohn, Jørgen: Spektroskopi av okulære svulster (Forskningsprosjekt) **395**

Mellgren, Anne: Funksjonelle aspekter og molekylære endringer ved arvelige øyesykdommer (Forskningsprosjekt) **410**

Rødahl, Eyvind: Synshemning hos barn og unge under 20 år i Norge (Forskningsprosjekt) **419**

Rødahl, Eyvind: Function and regulation of nectin-1 in retinal and nervous system morphogenesis (Forskningsprosjekt) **420**

Generic Health Relevance

Side

Bjorvatn, Afsaneh: Helseøkonomi - Fritt sykehusvalg (Strategiske midler - spesielle satsinger) **536**

Brekke, Njål: Improved diagnostics in Positron Emission Tomography (PET) through the extraction of temporal characteristics from tissue and detector system. (Forskerutdanning - dr.grad) **188**

Gjertsen, Bjørn: Kjernefasilitet for væskestrømscytometri og celle-sortering (Forskningsprosjekt) **364**

Halstensen, Alfred: Ernæring (strategiske midler - forskningsprogram) **502**

Júlíusson, Pétur: Vekststudien i Bergen - Anthropometrisk studie av friske norske barn (Forskerutdanning - dr.grad) **217**

Nesvåg, Sverre: Rus og somatikk (Strategiske midler - forskningsprogram) **528**

Nortvedt, Monica: Regional helsefaglig forskningssatsing (Strategisk tematisk satsing) **483**

Søreide, Eldar: Pasientsikkerhet: Pasientsimulering og interaktiv læring (strategiske midler - forskningsprogram) **531**

Ugland, Kari: Satsing mindre foretak - Behandlingslinjer (Strategisk tematisk satsing) **488**

Vederhus, Bente: Helserelatert livskvalitet hos ekstremt for tidlig fødte barn (Forskerutdanning - dr.grad) **258**

Zachariassen, Tove: Satsing mindre foretak – aldring og helse (Strategisk tematisk satsing) **489**

Infection

Hausken, Trygve: Clinical investigations of giardiasis, and postgiardia-irritable bowel syndrome in Bergen during and following the extensive waterborne outbreak of giardiasis which occurred autumn/winter 2004/2005 (Forskningsprosjekt) **370**

Kommedal, Øyvind: Analyse av blandede DNA chromatogrammer og anvendelsen av dette i medisinsk mikrobiologi (Forskerutdanning - dr.grad) **218**

Pathak, Sharad: Effekterna av HIV-infektion på mykobakteriers tillväxt i monocytoida celler (Forskerutdanning - dr.grad) **236**

Stavrum, Ruth: Functional genomics and molecular typing of Mycobacterium tuberculosis (Forskerutdanning - dr.grad) **242**

Sviland, Lisbet: Diagnosis and immunopathology of extrapulmonary tuberculosis (Korttidsprosjekt) **466**

Syre, Heidi: Novel methods for the diagnosis and drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis (Forskerutdanning - dr.grad) **248**

Åsjö, Birgitta: Translational HIV research: infectious molecular clones as tools for drug sensitivity testing (Korttidsprosjekt) **472**

Inflammatory and Immune System

Aragay, Anna: Imaging G Proteins In Cell Adhesion And Migration (Forskningsprosjekt) **323**

Berge, Rolf: Obesity and inflammation-related diseases. Mitochondrial function and adipokines as novel targets. (Forskningsprosjekt) **328**

Berstad, Arnold: Tverrfaglig forskning på kost, fordøyelse og helse. (Forskningsprosjekt) **330**

Bolstad, Anne: The role of Lymphotoxin beta (LTB) and LTB receptor in development of salivary gland inflammation in NOD mice; an animal model for Sjögren´s syndrome (Forskningsprosjekt) **340**

Jonsson, Roland: Translational studies in chronic inflammatory disorders - progression, immunobiology and pathophysiology (Forskningsprosjekt) **386**

Lauvsnes, Maria: Kognitiv svikt ved revmatisk sjukdom (Forskerutdanning - dr.grad) **223**

Oftedal, Bergithe: Identification of novel autoantigens in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I (APS I) (Forskerutdanning - dr.grad) **234**

Sun, Lizhi: Inflammatory mechanisms and T-cell function in occupationally related lung diseases with special reference to isocyanates. (Forskerutdanning - dr.grad) **245**

Svendsen, Øyvind: Mekanismer for ødemdannelse ved akutt inflammasjon - rollen til den ekstracellulære matrix (Forskerutdanning - dr.grad) **246**

Injuries and Accidents	Side
Matre , Kjell: Behandling og resultater ved trokantære og subtrokantære brudd - margnagle eller glideskrue? (Forskerutdanning - dr.grad)	**229**

Mental Health	Side
Bjorvatn, Bjørn: Søvn, skiftarbeid og helse hos sykepleiere. En longitudinell studie. (Forskningsprosjekt)	**338**
Bjørgaas, Hanne: Livskvalitet og psykisk helse hos barn med cerebral parese i et langtidsperspektiv (Forskerutdanning - dr.grad)	**187**
Bramham, Clive: Translational Psychiatry: The BDNF hypothesis of synaptic plasticity and depression (Forskningsprosjekt)	**342**
Danielsen, Yngvild: Childhood obesity. Characteristics and treatment. (Forskerutdanning - dr.grad)	**189**
Dørheim, Signe: Depression in the postnatal period, differences in prevalence, risk factors and health care seeking practice for Norwegian and Nepali women (Forskerutdanning - dr.grad)	**191**
Egenberg, Kjersti: Familieinvolvering i rusbehandling (Strategiske midler - forskningsprogram)	**500**
Guribye, Eugene: Flyktninger og mentale helsetjenester - en casestudie i Bergen (Forskerutdanning - dr.grad)	**201**
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 - forskningsprogram)	**507**
Hammar, Åsa: Longitudinal studies of major depression disorder and cognitive functioning, cortisol, emotional information processing: predictors for relapse? (Strategiske midler - forskningsprogram)	**509**
Haug , Thomas: Behandling av sosial fobi og panikklidelse med en trinnvis behandlingsmodell (Forskerutdanning - dr.grad)	**207**
Haugstvedt, Anne: Diabetes og psykososial helse (Forskerutdanning - dr.grad)	**208**
Havik, Odd: Regionalt forskningsnettverk - angst (strategiske midler - forskningsprogram)	**511**
Hegelstad, Wenche: 10 års oppfølging av førstegangs psykosepasienter i TIPS-prosjektet (Forskerutdanning - dr.grad)	**209**
Heiervang, Einar: Angstnettverket - Angst hos barn og voksne (Strategiske midler - forprosjekt)	**498**
Hove, Oddbjørn: Epidemiologisk undersøkelse av psykiske lidelser hos voksne med psykisk utviklingshemming (Forskerutdanning – dr.grad)	**211**
Hugdahl, Kenneth: Auditory hallucinations in schizophrenia:Functional and structural MR imaging (Forskningsprosjekt og korttidsprosjekt)	**372, 373, 455**
Hugdahl, Kenneth: Integrated neuroscience and psychiatric disorders (Strategiske midler - sterke miljøer)	**537**
Haavik, Jan: Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) (Forskningsprosjekt)	**379**
Johannessen, Jan: Regionalt forskningsnettverk - psykose (strategiske midler - forskningsprogram)	**513**
Johannessen, Jan: A Test Of Primary Prevention Of Schizophrenia Through Detection And Intervention In The Symptomatic Prodromal Phase Of Disorder (Strategiske midler - forskningsprogram)	**515**

Jørgensen, Hugo: En prospektiv kohortstudie av paseinter innlagt i psykiatrisk akuttmottak (PAM) i Helse Bergen, med vekt på selvmordsproblematikk (Korttidsprosjekt) **456**

Jøsendal, Ola: Benzodiazepin-avhengighet og kognitiv fungering (Strategiske midler - forskningsprogram) **517**

Kessler, Ute: Treatment resistant depression in bipolar disorder - a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy (Forskningsprosjekt) **391**

Kessler, Ute: Depresjonsnettverket - Treatment resistant depression in bipolar disorder (Strategiske midler - forskningsprogram) **518**

Larsen, Tor: Psykosenettverket - TIPS 3, rusindusert psykoseprosjekt (Strategiske midler - forskningsprogram) **520**

Lier, Haldis: Kognitiv atferdsterapi som forberedelse til kirurgisk behandling av overvekt. En randomisert kontrollert studie. (Forskerutdanning - dr.grad) **226**

Lund, Anders: Regionalt forskningsnettverk - stemningslidelser (strategiske midler - forskningsprogram) **522**

Lunde, Linn-Heidi: Kronisk smerte hos eldre - psykologisk utredning og behandling (Forskerutdanning - dr.grad) **228**

Lundervold, Astri: Fra kognitiv adring til demens. (Forskningsprosjekt) **400**

Myrseth, Helga: Spilleavhengighet. Måling, personlighet og behandling (Forskerutdanning - dr.grad) **231**

Nesvåg, Sverre: Rus, inkludert register (Strategisk tematisk satsing) **481**

Nesvåg, Sverre: Brukermedvirkning i tjenesteutvikling (Strategiske midler - forskningsprogram) **524**

Nesvåg, Sverre: Administrasjon og stimuleringsmidler (Strategiske midler - forskningsprogram) **525**

Nesvåg, Sverre: Tidlig hjelp til sped- og småbarn i risiko (Strategiske midler - forskningsprogram) **526**

Nesvåg, Sverre: Rus og depresjon - epidemiologi (Strategiske midler - forskningsprogram) **527**

Norman, Elisabeth: Intuition and mental health (Forskerutdanning - postdoc) **301**

Pedersen, Erling: ADHD blant rusmiddelavhengige (Strategiske midler - forskningsprogram) **529**

Plessen, Kerstin: Regulation of emotion in children with ADHD - A longitudinal study (Strategiske midler - forskningsprogram) **530**

Rongve, Arvid: Demensprosjektet på Vestlandet. (Forskerutdanning - dr.grad) **238**

Steen, Vidar: Susceptibility genes for schizophrenia and bipolar disorder: Translating functional genomics to clinical psychiatry (Forskningsprosjekt) **427**

Sørensen, Lin: Regulation of emotion in children with ADHD - a longitudinal study (Forskerutdanning - postdoc) **310**

Veseth, Marius: Subjective experiences of recovery in mood disorders: an empirical investigation within the framework of user involved research (Strategiske midler - forskningsprogram) **533**

Vaage, Aina: En etterundersøkelse av vietnamesiske flyktninger i Norge og deres barn. (Forskerutdanning - korttidsstipend) **280**

Wehling, Eike: The contribution of olfactory assessment in the examination of cognitive decline (Forskerutdanning - postdoc) **316**

Wergeland, Gro: Kognitiv atferdsterapi ved behandling av angstforstyrrelser hos barn og ungdom (Forskerutdanning - dr.grad) **261**

Wilhelmsen, Ingvard: Etterkontroll av pasienter som har fått kognitiv terapi for hypokondri ved hypokonderklinikken (Korttidsprosjekt) **470**

Ødegaard, Ketil: Treatment resistent depression in bipolar disorder - A randomized controlled trial of electroconvulsive therapy (Forskerutdanning - postdoc) **534**

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 - forskningsprogram) **318**

Årsland, Dag: Etablere biomarkører for demens med Lewy legemer og demensutvikling ved Parkinsons sykdom (Forskningsprosjekt) **447**

Metabolic and Endocrine

Aukrust, Ingvild: Phenotypic heterogeneity of human glucokinase (MODY2) mutations. Structure, function and regulatory mechanisms (Forskerutdanning - postdoc) **284**

Bakke, Marit: Epigenetics and autoimmunity (Forskningsprosjekt) **326**

Bolstad, Jon: Satsing mindre foretak - Multidisiplinær tilnærming til behandling, oppfølging og rehabilitering av mennesker med sykelig overvekt (Strategisk tematisk satsing) **473**

Erichsen, Martina: Nasjonal studie av Addisons sykdom med vekt på epidemiologi, dødsårsaker, assosiert sykdom og subjektiv helse (Forskerutdanning - dr.grad) **195**

Husebye, Eystein: Translational research in autoimmune Addison's disease (Forskningsprosjekt) **376**

Mellgren, Gunnar: Metabolic homeostasis and obesity. The role of cyclic AMP-dependent signaling. (Forskningsprosjekt) **408**

Mellgren, Gunnar: Fedme, ernæring inkl. kirurgi (Strategisk tematisk satsing) **479**

Njølstad, Pål: DIAHEALTH: Effect of diabetes risk genes on health, growth and development (Forskningsprosjekt) **412**

Sagen, Jørn: SRC-2 and regulation of hepatic glucose metabolism (Utenlandsstipend) **540**

Sandal, Tone: Mechanistic studies of SCHAD deficiency - a novel link between fatty acid oxidation and insulin secretion (Forskerutdanning - postdoc) **304**

Vesterhus, Mette: Kliniske og molekylærbiologiske studier av et nytt diabetessyndrom (Forskerutdanning - korttidsstipend) **279**

Våge, Villy: Helserelatert livskvalitet, angst og depresjonsplager hos pasienter med sykelig overvekt før og etter behandling i treningssenter (Strategiske midler - prosessmidler) **535**

Musculoskeletal

Bogen, Bård: Funksjon etter lateral og posterolateral tilgang ved totalproteseoperasjon i hoften (Korttidsprosjekt) **450**

Furnes, Ove: High Resolution Whole Genome Association Study Of Aseptic Loosening After Total Hip Arthroplasty (Forskningsprosjekt) **358**

Gjesdal, Clara: Vitamin K- betydning for utvikling av osteoporose og forekomst av brudd (Korttidsprosjekt) **451**

Høl, Paul: Biomaterials: Clinical consequences of implant degradation (Forskerutdanning - postdoc) **294**

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) **221**

Lunde, Edith: Nasjonal satsing innen muskel- og skjelettlidelser (Strategisk tematisk satsing) **478**

Reme, Silje: What works for whom? Motivation, beliefs, psychological problems, and subjective health complaints in a population of low back pain patients (Forskerutdanning - dr.grad) **237**

Neurological

Side

Berven, Frode: Utvikling av proteomikk biomarkører for tidlig diagnose av multippel sklerose (Utenlandsstipend) **538**

Beyer, Mona: Can imaging markers predict the clinical course in early Parkinson's disease and cognitive impairment? (Forskerutdanning - postdoc) **286**

Bindoff, Laurence: Mitochondrial disease: generating models, investigating mechanisms and exploring treatments. (Forskningsprosjekt) **334**

Forsaa, Elin: Epidemiological aspects of progression in Parkinson's disease (Forskerutdanning - dr.grad) **196**

Glad, Solveig: Sykdomsforløp og prognose ved multippel sklerose (Forskerutdanning - dr.grad) **197**

Hagen, Ellen: Traumatiske ryggmargsskader - en klinisk epidemiologisk studie (Forskerutdanning - dr.grad) **203**

Helland, Christian: Klinisk, radiologisk og nevropsykologisk evidens for at intrakraniale araknoidale cyster bør opereres (Forskerutdanning - dr.grad) **210**

Helland, Christian: Molekylærbiologisk undersøkelse av araknoidale cyster (Korttidsprosjekt) **452**

Larsen, Jan: Nevroforskning og bevegelsesforstyrrelser i relasjon til eldre (Strategisk tematisk satsing) **476**

Leversen, Katrine: Prosjekt ekstrem prematuritet - oppfølging ved 5 års alder (Forskerutdanning - dr.grad) **225**

Lund-Johansen, Morten: Prospektiv langtidsoppfølging av pasienter med vestibularisschwannom (Forskningsprosjekt) **402**

Myhr, Kjell-Morten: Risk factors in multiple sclerosis - the Norwegian substudy of an international case-control study. (Korttidsprosjekt) **458**

Owe, Jone: Hjerteaffeksjon ved myasthenia gravis (Forskerutdanning - dr.grad) **235**

Pedersen, Paal-Henning: Kliniske og biologiske effekter av gammaknivsbehandling (Korttidsprosjekt) **462**

Pugliatti, Maura: The role of vitamin D in shaping population-specific occurrence of multiple sclerosis (Korttidsprosjekt) **463**

Rygh, Lars: Genetic variability and prolonged sciatic pain (Forskningsprosjekt) **418**

Smedal, Tori: Climate Influence on Physiotherapy in Multiple Sclerosis (CIOPIMS) (Forskerutdanning - korttidsstipend) **275**

Storstein, Anette: Karakterisering av paraneoplastiske autoantistoffer (Forskerutdanning - postdoc) **308**

Totland, Cecilie: Autoantistoffer ved paraneoplastisk nevrologisk sykdom (Forskerutdanning - dr.grad) **251**

Tzoulis, Charalampos: Clinical and molecular studies of mitochondrial DNA polymerase gamma (POLG) associated disease. (Forskerutdanning - dr.grad) **254**

Ulvik, Rune: Utvikling av proteomikk biomarkører for tidlig diagnose av multippel sklerose (Forskningsprosjekt) **431**

Vedeler, Christian: Karakterisering av paraneoplastiske autoantistoffer (Forskningsprosjekt) **436, 438**

Vedeler, Christian: Nevrologi (Strategiske midler - belønning NFR) **494**

Veiby, Gyri: Maternal neurological disease as a risk factor for pregnancy, delivery and adverse perinatal outcome (Forskerutdanning - dr.grad) **259**

Wergeland, Stig: Påvisning og kvantifisering av de- og remyelinisering ved bruk av magnetisk resonanstomografi i Cuprizone-modellen for multippel sklerose. (Forskerutdanning - dr.grad) **261**

Zahl, Sverre: Management of benign external hydrocephalus (BEH) – surgical treatment or expectation? What are the consequenses? (Forskerutdanning - dr.grad) **265**

Årsland, Dag: A double-blind, placebo-controlled multicentre trial of memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies (Forskningsprosjekt) **446**

Oral and Gastrointestinal

Side

Berstad, Arnold: Vaksinasjon mot IBD: En spennende, ny behandling. (Forskningsprosjekt) **332**

Gilja, Odd: MedVis - Bedre bilder, bedre behandling (Forskningsprosjekt) **360**

Gilja, Odd: Billeddiagnostikk - MedViz - From vision to decision (Strategisk tematisk satsing) **475**

Hoff, Dag: Biomechanics of the Oesophagus in Patients with Functional Chest Pain studied by a multi-modal device (Forskerutdanning - korttidsstipend) **269**

Lillestøl, Kristine: Matoverfølsomhet - perifer og sentral sensitivisering (Forskerutdanning - dr.grad) **227**

Roy, Sumit: Imaging guided treatment of adhesive small bowel obstruction (Korttidsprosjekt) **465**

Tjora, Erling: Bukspyttkjertelfunksjon og insulinrespons hos pasienter med CEL-MODY og relaterte MODY-former (Forskerutdanning - dr.grad) **250**

Valeur, Jørgen: Matallergi og -intoleranse. Betydningen av det enteriske alarmsystem (Forskerutdanning - dr.grad) **256**

Renal and Urogenital

Side

Hultstrøm, Michael: Chronic Inflammation and Fibrosis of the Kidney in Hypertension (Forskerutdanning - dr.grad) **213**

Hunskår, Steinar: The Hordaland Women's Cohort Study (Forskningsprosjekt) **374**

Leh, Sabine: Kronisk nyresvikt: patogenese og behandlingsopsjoner (Forskerutdanning - dr.grad) **224**

Rørvik, Jarle: MR nyrer med funksjonell avbildning - en tverrfaglig satsning (Forskningsprosjekt) **421**

Samsøe, Elisabeth: V1a-receptor and genetic hypertension (Forskerutdanning - dr.grad) **241**

Vikse, Bjørn: Svangerskapsforhold og senere nyresykdom hos mor og barn (Forskerutdanning - postdoc) **312**

Vikse, Bjørn: Hvorfor har kvinner som har hatt svangerskapsforgiftning økt risiko for nyre- og hjerte-kar sykdom? (Korttidsprosjekt) **468**

Wesnes, Stian: Urininkontinens under svangerskap og etter fødsel (Forskerutdanning - dr.grad) **264**

Reproductive Health and Childbirth

Side

Biringer, Eva: Svangerskapsutfall som prediktor for mental helse og fertilitet-ein klinisk relevant studie på data fra Medisinsk fødselsregister og Den norske mor og barn-undersøkelsen (Korttidsprosjekt) **349**

Eggebø, Torbjørn: Bruk av ultralyddiagnostikk ved fødselen (Forskerutdanning - dr.grad) **193**

Johnsen, Synnøve: Fetal size and growth (Forskerutdanning - postdoc) **296**

Kessler, Jørg: Fosterets leversirkulasjon. Fordelingen av venøs og arteriell blodstrøm ved vekstforstyrrelser, foster anemi og tvilling-tvilling transfusjonssyndrom (Forskerutdanning - postdoc) **298**

Respiratory

Side

Bakke, Per: Chronic respiratory disease; Genes and inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (Forskningsprosjekt) **324**

Eagan, Tomas: Systemiske inflammasjonsmarkører ved KOLS (Forskerutdanning - postdoc) **288**

Grydeland, Thomas: High resolution computed tomography (HRCT) of thorax in patients with COPD; relationship to lung function and respiratory symptoms (Forskerutdanning - dr.grad) **200**

Gulsvik, Amund: Lungemedisin (Strategiske midler - belønning NFR) **490**

Maat, Robert: Anstrengelsesutløst pustebesvær på grunn av larynxdysfunksjon, utredning og behandling (Forskerutdanning - dr.grad) **232**

Voll-Aanerud, Marianne: Health related quality of life related to respiratory symptoms and COPD (Forskerutdanning - dr.grad) **541**

Voll-Aanerud, Marianne: Livskvalitet og obstruktive lungesykdommer (Utenlandsstipend) **260**

Øymar, Knut: Ungdomsstudien (Korttidsprosjekt) **471**

Stroke

Side

Thomassen, Lars: Hjerne-kar-slag (Strategisk tematisk satsing) **486**

Medisinske kvalitetsregistre knyttet til høyspesialiserte tjenester

Rapportert av	Navn på registeret	Oppstart
Flerregional funksjon: Behandling av barn med leppe-kjeve-ganespalte	Behandling av barn med LKG	1999
Flerregional funksjon: Standard allogen benmargstransplantasjon	EBMT registry (European Bone-marrow Transplantation Registry)	1990
Landsfunksjon: Avansert brannskadebehandling	Regina	2005
Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser	Nasjonalt Hoftebruddregister	2005
Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser	Nasjonalt Korsbåndsregister	2004
Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser	Nasjonalt Register for Leddproteser	1987
Nasjonalt kompetansesenter for Multippel Sklerose	Norsk MS Register og Biobank	2001
Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi	Det norske nyrebiosiregisteret	1988
Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS)	Norsk porfyriregister	2002
Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling	Nasjonalt register for hjemmerespiratorbehandling	2002
Regionalt kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri	Kvalitetsregister for behandlingsevaluering, pasientkjennetegn og aggressive episoder ved klinikk for sikkerhet	2006
Regionalt kompetansesenter i lindrende behandling	PallReg, nasjonalt register over palliative virksomheter	2007

Nasjonale medisinske kvalitetsregistre godkjent av HOD pr. 2009

Registre som benyttes i ett eller flere forskningsprosjekter i Helse Vest, er uthevet.

Navn på register	Helseregion
Norsk hjerteinfarktregister	Helse Midt-Norge
Norsk slagregister	Helse Midt-Norge
Norsk karkirurgisk register NORKAR	Helse Midt-Norge
Nasjonalt kvalitetsregister for ryggkirurgi	Helse Nord
Nasjonalt register for arvelige og medfødte nevromuskulære sykdommer	Helse Nord
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 intensivregister	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**

Forskningsbiobanker knyttet til høyspesialiserte tjenester

Rapportert av	Biobankens navn eller betegnelse	Oppstart
Kompetansesenter for arvelig kreft	Diagnostisk biobank for genetiske analyser	2004
Nasjonalt kompetansesenter for Multippel Sklerose	Norsk MS Register og Biobank	2007
Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi	Biobank for Det Norske nyrebiopsiregisteret	1994
Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS)	Utskillelse av porfyrinforstadier og porfyriner i urin ved akutt intermitterende porfyri	2002
Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS)	Biologisk variasjon av ALA, PBG og totalporfyriner i urin ved akutt intermitterende porfyri	2002
Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS)	Erytropoietisk protoporfyri: Undersøkelse av ferrokelatase aktivitet i intakte, humane retikulocytter	2007
Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS)	Biobank for Norsk porfyriregister	2002
Senter for genterapi	Brystkreftsvulster samt maligne melanomer behandlet med kjemoterapi	1991
Standard allogen benmargstransplantasjon	U.s. av cellulær immunitet V immunsvikt etter STC-transpl	2006

Avlagte doktorgrader 2009

Navn	Avlagt	Kandidatens fagbakgrunn	Hovedveileder[17]
Anca Larisa Sandu	Mai	Naturvitenskap	Kenneth Hugdahl
Anna K Kähler (UiO)	Desember	Naturvitenskap	Ole A Andreassen, UiO
Antonie G. Beiske (UiO)	Juni	Medisin	Kjell-Morten Myhr
Ása Karlsdóttir	Mai	Medisin	Olav Dahl
Bina Raju	November	Odontologi	Karin Johanne Heyeraas
Cathrine Bjorvatn	April	Helsefag	Berit Rokne
Cecilie Bredrup	Septemebr	Medisin	Eyvind Rødahl
Cecilie Schou Andreassen	September	Psykologi	Ståle Pallesen
Christian Helland	Oktober	Medisin	Knut Wester
Cigdem Akalin Akkök	November	Medisin	Øystein Bruserud
Corinna Vossius	November	Medisin	Jan Petter Larsen
Debabrata Panja	Desember	Naturvitenskap	Clive Bramham
Eike Ines Wehling	April	Psykologi	Astri Lundervold
Eirik Bratland	September	Naturvitenskap	Eystein Husebye
Elvira Semaeva	Juni	Medisin	Helge Wiig
Endre Kjærland	April	Naturvitenskap	Stein Ove Døskeland
Erik M Berntsen (NTNU)	November	Medisin	Asta Håberg, NTNU
Erling Dahl Borkamo	Desember	Medisin	Øystein Fluge
Erling Myrseth	Februar	Medisin	Morten Lund-Johansen
Eugene Guribye	Mai	Samfunnsvitenskap	David Lackland Sam
Hanne Lehn (NTNU)	August	Naturvitenskap	Menno Witter, NTNU
Heidi Cathrine Berg Rolke	November	Medisin	Frode Gallefoss
Heidi van Wageningen	November	Naturvitenskap	Kenneth Hugdahl
Helle Lybæk	Mars	Naturvitenskap	Gunnar Houge
Ingfrid Salvesen Haldorsen	Februar	Medisin	Ansgar Espeland
Jan-Erik Gjertsen	April	Medisin	Jonas Meling Fevang
Jorunn Drageset	Mai	Helsefag	Gerd Karin Natvig
Kamaldeen Baba	Desember	Medisin	Anne Margarita Dyrhol-Riise
Kimberley Joanne Hatfield	April	Naturvitenskap	Øystein Bruserud
Knut Liseth	September	Medisin	Øystein Bruserud
Lars-Petter Granan (UiO)	November	Medisin	Lars Engebretsen
Lin Sørensen	Juni	Psykologi	Astri Lundervold
Linda Aumo	Mai	Naturvitenskap	Marit Bakke
Margaret K. Gatumu	Juni	Odontologi	Kathrine Skarstein/Anne Isine Bolstad/Malin Jonsson
Marianne Voll-Aanerud	Juni	Medisin	Per Sigvald Bakke
Martin Andersson	Desember	Psykologi	Astri Lundervold
Mette Vesterhus	Desember	Medisin	Pål R. Njølstad
Oddbjørn Hove	November	Psykologi	Odd E. Havik
Ranjan Chrisanthar	Mars	Naturvitenskap	Per Eystein Lønning
Ruth Stavrum	April	Naturvitenskap	Harleen Grewal
Sarah dos Santos Sequeira	September	Psykologi	Kenneth Hugdahl
Signe Dørheim	Mars	Medisin	Gunnar Tschudi Bondevik
Thomas Rudolph	Desember	Medisin	Elisabeth Farbu
Titto Idicula	November	Medisin	Lars Thomassen
Tone Merete Norekvål	Oktober	Helsefag	Berit Rokne

[17] 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[17]
Torbjørn Moe Eggebø (NTNU)	Mai	Medisin	Kjell Åsmund Salvesen, NTNU
Torhild Heggestad	April	Medisin	Nils Erik Gilhus
Tormod Bjørkkjær	September	Naturvitenskap	Livar Frøyland
Tove Aminda Hanssen	Juni	Helsefag	Berit Rokne
Vegard Tuseth	Desember	Medisin	Jan Erik Nordrehaug

Rapporterte doktorgrader etter kandidatens fagbakgrunn, 2009 (N=50):

Medisin	48 %
Naturvitenskap	26 %
Psykologi	12 %
Helsefag	8 %
Odontologi	4 %
Samfunnsvitenskap	2 %

Rapporterte doktorgrader etter kandidatens fagbakgrunn, 2008 (N=62):

Medisin	60 %
Naturvitenskap	24 %
Helsefag	8 %
Psykologi	6 %
Samfunnsvitenskap	2 %

Rapporterte doktorgrader etter kandidatens fagbakgrunn, 2007 (N=40):

Medisin	52,5 %
Naturvitenskap	35,0 %
Psykologi	5,0 %
Samfunnsvitenskap	2,5 %
Økonomi	5,0 %

Manglende rapportering

Noen prosjekter som har fått forskningsmidler fra Helse Vest i 200t, har ikke sendt rapport gjennom tilsendt lenke til rapporteringsskjema. 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 prosjekter ikke levert (egen) rapport, med begrunnelse der vi har informasjon om dette:

Strategiske midler, 911249: *Pasientsikkerhet: Prinsipper og modeller for risikostyring.*
Prosjektansvarlig: **Per Arne Bjørkum**, Universitetet i Stavanger.

- Ingen respons på skjemalenke tilsendt på oppgitt e-postadresse.

Utenlandsstipend, 911414: *The tumor stroma - its relevance for cancer development and cancer therapy.* Prosjektansvarlig: **Hans Petter Eikesdal**, Universitetet i Bergen.

- Ingen respons på skjemalenke tilsendt på oppgitt e-postadresse.

Forskningsprosjekt, 911209: *En prospektiv kohortstudie av pasienter innlagt i psykiatrisk akuttmottak (PAM) i Helse Bergen, med særlig vekt på problemer knyttet til selvmordsrisiko.* Prosjektansvarlig: **Hugo Arild Jørgensen**, Universitetet i Bergen.

- Ingen respons på skjemalenke tilsendt på oppgitt e-postadresse.

Forskerutdanning – postdoc, 911365: *Lipogenic effects of psychotrophic drugs: Mechanisms of clinical relevance.* Prosjektansvarlig: **Johan Fernø**, Helse Bergen HF.

- Ingen respons på skjemalenke tilsendt på oppgitt e-postadresse. Rapporterte heller ikke i fjor.

Forskerutdanning – korttidsstipend, 911431: *Onconeural antibodies in human cancer.*
Prosjektansvarlig: **Sissel Evy Monstad**, Universitetet i Bergen.

- Ingen respons på skjemalenke tilsendt på oppgitt e-postadresse.

Følgende prosjektrapport er levert elektronisk etter fristen og er derfor ikke med i "Faglig rapportering 2009". Rapporten kan hentes fra portalen http://forskningsprosjekter.ihelse.net:

Forskningsprosjekt, 911504: *Norstent - randomisert stentstudie ved koronarsykdom.*
Prosjektansvarlig: **Jan Erik Nordrehaug**, Helse Bergen HF.

ISSN 1502-6140

ISBN 978-82-8045-020-3