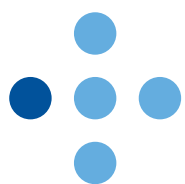




FORSKNINGSPROSJEKTER 2013 – FORSKNING 2003-2013 – NASJONALE TJENESTER - REGIONALE KOMPETANSESENTRER



Faglig rapportering 2013

HELSE VEST

Lerfald S, Thorstensen RC

*Faglig rapportering 2013: Forskningsprosjekter,
nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre*

KKF Forskningsrapport 2014-01, ISBN 978-82-8045-028-9

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

Illustrasjoner: www.colourbox.com

Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning
Sekretariatet for Det regionale samarbeidsorganet
Armauer Hansens hus
Haukeland universitetssjukehus
Postboks 1400, N-5021 Bergen, Norway
E-post: forskning@helse-vest.no

ISSN 1504-8659
ISBN 978-82-8045-028-9

Forord

Årets rapport, den 11. i rekken, har et litt annet fokus enn tidligere år. Innledningsvis omtales data fra det siste 10-året, spesielt knyttet til doktorgrads- og postdoktorstipendiater og flerårige prosjekter. I omtalen av årsrapportene for 2013 er det fokusert på blant annet deltakere i prosjektene, noe som er gjort mulig gjennom den nye versjonen av eRapport som ble ferdig for forskningsprosjekter før årets rapporteringsrunde.

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

eRapport benyttes av og utvikles i samarbeid med de øvrige regionale helseforetakene og Helsedirektoratet. Data fra eRapport skal inngå i årlige fellesrapporter, bestilt av Helse- og omsorgsdepartementet og utarbeidet i et samarbeid mellom de fire regionale helseforetakene.

Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning v/seniorrådgiver Sølvi Lurfald og spesialrådgiver IS Reidar Thorstensen har det redaksjonelle ansvaret for *Faglig rapportering 2013*.

Helse Vest RHF
7. februar 2014

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

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

Innholdsfortegnelse

Forord	2
 DEL 1 - HOVEDINTRYKK 2003 - 2013	
Helse Vests forskningsmidler i et 10-årsperspektiv	15
Doktorgradsstipend.....	17
Postdoktorstipend	22
Større flerårige forskningsprosjekter	24
 Forskningsprosjekter 2013	26
Ny versjon av eRapport	27
Deltakere i forskningsprosjekter	29
Forskningsproduksjon.....	32
Health Research Classification System (HRCS).....	34
Prosjektene tilknytning til nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre	37
Bruk av data fra godkjente nasjonale kvalitetsregistre	37
Lover og forskrifter.....	38
Administrasjon av prosjektene.....	41
 Belønningsmidler 2013.....	41
Rapportering for 2013.....	42
 Nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre	43
Endringer i rapporteringsskjema.....	44
Referansegrupper – nasjonale tjenester	45
Forskningsproduksjon.....	45
Forskningsprosjekter og -nettverk	46
Undervisning, informasjons- og veiledningsvirksomhet	47
Kvalitetsverktøy	48
 DEL 2 NASJONALE TJENESTER OG REGIONALE KOMPETANSESENTRER	
<u>Nasjonale behandlingstjenester</u>	
Nasjonal behandlingstjeneste for avansert brannskadebehandling.....	51
Nasjonal behandlingstjeneste i strålekniv.....	54
Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling.....	55
Nasjonal behandlingstjeneste for yrkesmedisinsk utredning av yrkesdykkere	58
Nasjonal behandlingstjeneste for gynekologiske fistler	60
Nasjonal behandlingstjeneste for vestibularisschwannom	64

Nasjonal behandlingstjeneste for funksjonsforbedrende kirurgi på tetraplegi.....	66
--	----

Flerregionale behandlingstjenester

Flerregional behandlingstjeneste for episkleral brachyterapi	69
Flerregional behandlingstjeneste for usikker somatisk kjønnsutvikling	72
Flerregional behandlingstjeneste for leppe-kjeve-ganespalte	75
Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon	79
Flerregional behandlingstjeneste for kirurgi ved bensarkom.....	81

Nasjonale kompetansetjenester

Nasjonal kompetansetjeneste for hjemmerespiratorbehandling	83
Nasjonal kompetansetjeneste i vestibulære sykdommer	87
Nasjonal kompetansetjeneste for Multippel sklerose	90
Nasjonal kompetansetjeneste for tropiske infeksjonssykdommer	94
Nasjonal kompetansetjeneste i gastroenterologisk ultralyd	96
Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd.....	99
Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB).....	101
Nasjonal kompetansetjeneste for søvnsykdommer (SOVno).....	104
Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten.....	108

Regionale kompetansesentre

Regionalt kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri	112
Regionalt kompetansesenter i lindrende behandling	114
Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft.....	117
Regionalt kompetansesenter i sykehus hygiene	119
Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning	121
Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter (RAKOS).....	124
Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering	127
Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR)	130
Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM)	133

DEL 3 FORSKNINGSPROSJEKTER 2013 - ÅRSRAPPORTER

Forskerutdanning - doktorgrad

Janice Andersen	138
Marit Stordal Bakken	139
Linda Berg	141
Åse Berg	142
Einar Birkeland	143
Hanne Marit Björgaas	144

Trine Elholm Bjånesøy	145
Alessandro De Bortoli	146
Kristoffer Brodwall	147
Noreen Butt	148
Kjetil Bårdsen	149
Siri Carlsen	150
Hege S Havstad Clemm	151
Geir Olav Dahle	152
Eli B. Eikefjord	153
Sveinung Fjær	154
Trude Gildestad	155
Marianne Aardal Grytaas	156
Maria Winther Gunnes	157
Thomas Haug	158
Arvid Steinar Haugen	159
Alexander Hellesen	161
Erland Hermansen	162
Françoise van den Haak-Siepel	163
Henrik Underthun Irgens	164
Kjetil Isaksen	166
Svein Joar Auglænd Johnsen	167
Thomas Kadar	169
Ute Kessler	170
Gøril Knutsvik	171
Christopher Elnan Kvistad	172
Eivind Larssen	173
Kristin Laugaland	174
Maria Boge Lauvsnes	176
Lina Wik Leiss	177
Agnethe Lund	178
Iren Høyland Löhr	179
André Madsen	180
Bård Mannsåker	181
Thegna Mavroconstanti	182
Helga Bergljot Midtbø	183
Jannike Mohn	184
Craig Myrum	185
Ketil Oppedal	186
Camilla Osberg	187
Kjersti Oterhals	188
Hemamaalini Rajkumar	190

Inga Reigstad	191
Lars Anders Rokne Reisaeter	192
Merete Røthing	193
Sahrai Saeed	194
Johannes Cornelis Schrama	195
Rune Skjåstad	196
Hildur Skuladottir	197
Grete Slettom	198
Camilla Hanquist Stokkevåg	199
Michael Langballe Storebø	201
Svein Isungset Støve	202
Terje Sundstrøm	203
Eirik Søfteland	206
Hogne Sønnesyn	208
Randi Julie Tangvik	209
Hans Jørgen Timm Guthe	210
Rune Rose Tronstad	211
Håvard Trønnes	213
Torstein Valborgland	214
Bente Johanne Vederhus	215
Maria Vollsæter	217
Gro Janne Henningsen Wergeland	218
Kristin Wesnes	220
Jo Erling Riise Waage	221
Sven Young	222
Sverre Morten Zahl	224

Forskerutdanning - postdoktorstipend

Jenny Hild Aase Husby	225
John Roger Andersen	226
Cecilie Bredrup	227
Einar Skulstad Davidson	229
Maria Doitsidou	230
Cathrine Ebbing	231
Marianne Hauglid Flågeng	233
Michaela Dreetz Gjerstad	234
Amra Grudic-Feta	236
Rune Grønseth	237
Ingfrid S. Haldorsen	239
Kimberley Joanne Hatfield	241

Kristoffer Haugarvoll	243
Lars Herfindal	244
Liv Bolstad Hysing	246
Marjolein M. Iversen	248
Ane Johannessen	249
Spiros Kotopoulos	251
Tarja Annikki Rajalahti Kvalheim	253
Johannes Lange	254
Christian Moltu	255
Katrine Brække Norheim	257
Olga Therese Ousdal	258
Tina Pavlin	259
Kenn Freddy Pedersen	261
Maj-Britt Posserud	262
Yi Qu	264
Arvid Rongve	265
Helge Ræder	266
Maria Th Barøy Ræder	268
Åse Sivertsen	269
Silje Skrede	270
Øyvind Sverre Svendson	271
Ingelin Testad	272
Øivind Grytten Torkildsen	273
Janniche Torsvik	275
Jone Trovik	276
Eike Wehling	278
Jannike Øyen	279

Flerårige forskningsprosjekt

Lars A. Akslen	280
Marit Bakke	284
Christian Beisland	285
Sigbjørn Berentsen	286
Ellen Berggreen	288
Martin Biermann	289
Laurence Bindoff	290
Line Bjørge	291
Clive Bramham	293
Michael Brauckhoff	294
Cecilie Bredrup	295
Øystein Bruserud	297

Emmet Mc Cormack	300
Olav Dahl	303
Maria Doitsidou	304
Stein Ove Døskeland	305
Per Øyvind Enger	307
Elisabeth Ersvær	308
Torunn Fiskerstrand	310
Eva Gerds	312
Odd Helge Gilja	313
Bjørn Tore Gjertsen	317
Marit Hafting	320
Stephanie Le Hellard	321
Gunnar Houge	322
Kenneth Hugdahl	324
Paul Husby	325
Eystein Husebye	327
Rune Haaverstad	329
Emiel Janssen	331
Karl-Henning Kalland	332
Tom Hemming Karlsen	333
Xisong Ke	335
Torvid Kiserud	336
Per Morten Knappskog	337
Jan Petter Larsen	338
Alf Inge Larsen	340
Aurelia E Lewis	342
Ernst A. Lien	344
Tomas Mikal Lind Eagan	345
James Lorens	346
Astri Johansen Lundervold	348
Morten Lund-Johansen	350
Per Eystein Lønning	352
Kristian Løvås	354
Trond Markestad	355
Aurora Martinez	360
Gunnar Mellgren	362
Anne Marita Milde	366
Hrvoje Miletic	367
Anders Molven	368
Dag Moster	370
Simon Geir Møller	371

Pål Rasmus Njølstad	373
Roald Omdal	376
Rolf K. Reed	378
Helge Ræder	380
Eyvind Rødahl	381
Jarle Rørvik	382
Jørn Vegard Sagen	384
Helga B Salvesen	386
Wolfgang Schmid	391
Jan Sture Skouen	392
Oddbjørn Straume	393
Linda Stuhr	394
Per Magne Ueland	395
Bjørn Egil Vikse	399
Xiang Wang	401
Ketil J. Ødegaard	402
Nina Øyen	404

Korttidsprosjekt

Monika Christensen	406
Kristoffer Haugarvoll	407
Ingvard Wilhelmsen	408
Hans Jørgen Aarstad	409

Utenlandsstipend

Marta Høyland Lavik	411
----------------------------------	-----

Strategiske midler

Billeddisgnostikk - MedViz

Odd Helge Gilja	412
Martin Biermann	417
Eli Renate Grüner	418
Ingfrid Salvesen Haldorsen	419
Trygve Hausken	421

Fedme - ernæring og kirurgi

Gunnar Mellgren	422
Trond Markestad	424
Villy Våge	426

Regional helsefaglig forskningssatsing

John Roger Andersen	428
Elen Siglen	430
Anette Storesund	431
Anne Kari Aarstad	432
<u>Stimuleringsområder</u>	
Jon Bolstad	434
Olav Klausen	436
Miriam Hartveit	438
Anette Hylén Ranhoff	440
<u>Psykisk helse</u>	
Åsa Hammar	442
Odd Havik	444
Tone Elise Gjøtterud Henriksen	446
Jan Olav Johannessen	447
Erik Johnsen	451
Arne Kodal	453
Gerd Kvale	454
Tor Kjetil Larsen	456
Alexander Lebedev	457
Anders Lund	458
Tine Nordgreen	461
Kjersti von Plessen	462
Bjarte Stubhaug	464
Ketil J. Ødegaard	465
<u>Regional satsing på rusforskning</u>	
Kjersti Egenberg	466
Espen Enoksen	468
Kari B. Gunnarshaug	469
Kjell G. Håland	470
Ola Jøsendal	473
Else-Marie Løberg	475
Sverre Nesvåg	477
Arvid Skutle	480
Finn Trædal	482
Amund Aakerholt	483
<u>Samhandlingsforskning</u>	
Eva Biringer	484
Håkon Hofstad	486
Rolf Horne	488

Marjolein Iversen	489
Ketil J. Ødegaard	490
<u>Prioritering på tvers av fagområder</u>	
Ole Fridtjof Norheim	492
<u>Neuroforskning og bevegelsesforstyrrelser</u>	
Jan Petter Larsen	494
<u>Nasjonal satsing</u>	
Erik Johnsen	496
Dag Årslund	498

DEL 4 FORSKNINGSPROSJEKTER - SLUTTRAPPORTER 2013

Forskerutdanning - doktorgrad

Ingvild Øvstebø Engesæter	500
Elisabeth Flo	502
Håvard Foyn	504
Liv Beathe Gansmo	506
Kristin Jonsdottir	508
Ann-Helen Kristoffersen	510
Lene Bjerke Laborie	512
Ragnar Kvie Sande	514
Erling Tjora	516
Gyri Veiby	518
Marek Wagner	520
Kristian Ytre-Hauge	522

Forskerutdanning - postdoktorstipend

Ingvild Aukrust	523
Malgorzata Barczyk	525
Benny Bjørkblom	527
Jørg Kessler	529
Helle Lybæk	531
Ingunn Stefansson	533
Charalampos Tzoulis	535
Xiang Ming Xu	537

Flerårige forskningsprosjekter

Frode S. Berven	539
------------------------------	-----

Rolf Bjerkvig	541
Bjørn Tore Gjertsen	543
Lise Bjørkhaug Gundersen	547
Jan Haavik	549
Astrid Olsnes Kittang	551
Nina Langeland	552
Gunnar Mellgren	553
Cecilie Svanes	555

Strategiske midler

<u>Regional helsefaglig forskningsatsing</u>	
Monica W Nortvedt	558
<u>Forskningsprogram hjerneslag</u>	
Lars Thomassen	563
<u>Billeddiagnostikk - MedViz</u>	
Arvid Lundervold	566

DEL 5 LISTER OG REGISTRE

Tematisk oversikt over forskningsprosjektene	569
Medisinske kvalitetsregistre knyttet til nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre	583
Nasjonale medisinske kvalitetsregistre godkjent av HOD pr. desember 2013	584
Forskningsbiobanker - nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre	586
Avlagte doktorgrader 2013	587
Manglende rapportering	589

Tabeller og figurer

Tabell 1: Regionale midler – fra statsbudsjettet og RHF-enes egne rammer (mill. kroner).....	16
Tabell 2: Forskningsmidler Helse Vest 2003-2013	18
Tabell 3: Stipendiater tildelt 2004-2013 (N=191), pr. institusjon og med andel disputert	19
Tabell 4: Andel tildelte doktorgradsstipend på fagområder.....	20
Tabell 5: Hovedveiledere som har fått tildelt tre eller flere Helse Vest-stipendiater.....	22
Tabell 6: Postdoktorstipend fordelt på institusjoner (antall og andel av totalt antall) - N=75	23
Tabell 7: Andel tildelte postdoktorstipend på fagområder	23
Tabell 8: De fem største fagområder - doktorgrads- og postdoktorstipend	24
Tabell 9: Forskere med flest flerårige prosjekt	24
Tabell 10: Liste over forskere med flest midler fra Helse Vest - flerårige prosjekter.....	25
Tabell 11: Tildelte midler og prosjekter pr. søkerinstitusjon - flerårige prosjekt.....	25
Tabell 12: Antall årsrapporter og sluttrapporter etter institusjon	26
Tabell 13: Antall rapporter og tilgjengelige midler etter prosjektkategori	26
Tabell 14: Antall prosjektdeltakere etter institusjon, 2013.....	30

Tabell 15: Antall prosjektdeltakere etter rolle, 2013	30
Tabell 16: Andel menn og kvinner etter rolle i prosjekt, 2013	31
Tabell 17: Antall hovedveiledere, kombinerte stillinger universitet/helseforetak, 2013.....	31
Tabell 18: Antall ledere av forskningsgrupper, kombinerte stillinger, 2013.....	32
Tabell 19: Antall prosjekter etter deltakelse fra institusjon, 2013	32
Tabell 20: Forskning på mennesker og helseopplysninger - andel rapporter og midler	39
Tabell 21: Forskning på humant biologisk materiale - andel rapporter og midler	39
Tabell 22 Forsøksdyr i forskning - andel rapporter og midler.....	40
Tabell 23: Administrasjon av prosjektene.....	41
Tabell 24: Antall nasjonale tjenester og regionale sentre	43
Tabell 25: Veiledning og informasjon rettet – målgrupper.....	48
Tabell 26: Kvalitetsverktøy og etableringstidspunkt	49
Tabell 27: Rapporterte doktorgrader etter kandidatens fagbakgrunn, 2007 – 2013	588
Figur 1: Gjennomsnittlig alder ved tildeling av doktorgradsstipend og ved disputas, 2004-2013	17
Figur 2: Tildelte stipend pr. år - 2004-2013	18
Figur 3: Antall stipend pr. år 2004-2013, kvinner og menn	18
Figur 4: Doktorgradsstipend, disputas etter tildelingsår	20
Figur 5: Stipendiatenes utdanningsbakgrunn pr. tildelingsår - 2004-2013.....	21
Figur 6: Gjennomsnittlig alder ved tildeling av postdoktorstipend, 2005-2013.....	22
Figur 7: Tildelte postdoktorstipend pr. år fordelt på kjønn.....	22
Figur 9: Rolle i prosjekt, kjønnsfordeling, 2013	30
Figur 10: Andel tilgjengelige midler fordelt på forskningsaktivitet	34
Figur 11: Prosjektmidler fordelt på strategiområdene	34
Figur 12: Andel tilgjengelige midler (mill. kr) fordelt på fagfelt	35
Figur 13: Andel kliniske intervensjonsstudier 2013 etter utstrekning	36
Figur 14: Helsekategori og prosjekttipe.....	36
Figur 15: Bruk av helseopplysninger, biobanker og forsøksdyr for de 3 største helsekategoriene	40
Figur 16: Nasjonale tjenester – rapportering og oppfølging	43
Figur 17: Forskningsprosjekter tilknyttet nasjonale tjenester, andel samarbeid 2013	46
Figur 18: Forskningsprosjekter knyttet til nasjonale tjenester	47
Figur 19: Målgrupper for veiledning og informasjon	48

Del 1

- **Regionale forskningsmidler i et 10-årsperspektiv**
- **Hovedinntrykk fra årsrapportering 2013**

Før 2013-rapporteringen ble det gjort endringer i rapportskjemaene for både forskningsprosjekter og rapporter fra de nasjonale og regionale tjenestene. Det har ført til at årets faglige rapport vil få et litt annet fokus enn tidligere, og det vil blant annet bli mindre fokus på felles trekk for prosjekt- og senterrapportene samlet. I tillegg til å gi en oversikt over hva som kjennetegner 2013-rapportene, ønsker vi å gi noen smakebiter på bruken av forskningsmidlene siden foretaksreformen. På vanlig vis vil alle innleverte årsrapporter for 2013 bli presentert: nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre i del 2, og prosjektene i del 3 (rene årsrapporter) og del 4 (sluttrapporter). I tillegg vil del 5 inneholde tabeller og oversikter knyttet til bl.a. helsekategori, registre o.a.

Helse Vests forskningsmidler i et 10-årsperspektiv

- Forskning er noe jeg gjør på fritiden og har ingenting med min stilling på sykehuset å gjøre, var gjerne svaret vi fikk fra klinikerne den gangen, før foretaksreformen, da de ble spurt om hvordan forskning passet inn i den travle, kliniske hverdagen. Forskning var knyttet til universitetene og til de som hadde kombinerte stillinger. Midlene som skulle dekke kostnader til forskning og undervisning, het universitetssykehustilskudd, og forskning var noe de fire regionssykehusene drev med.

I starten på det som ble oppbyggingen av nåværende system for forskning i sykehus, sa de sentrale myndigheter at:

Forskningen skal forankres i de tilhørende universitetsmiljøene som har hovedansvaret for denne virksomheten, men departementet vurderer dette som et så viktig strategisk utviklingstiltak for helsetjenesten at de enkelte helseforetakene selv også må tilrettelegge og bidra til denne virksomheten.¹

Gjennom foretaksreformen ble forskning én av fire hovedoppgaver for alle sykehus i Norge. En av årsakene til det strategiske grepet var at den kliniske forskningsaktiviteten var på vei ned. Samtidig var det en erkjennelse om at forskning er et viktig grunnlag for gode pasienttilbud. Etter hvert har forskning blitt en naturlig del av sykehusenes virksomhet, med forståelse og forankring på ledernivå, og spesialisthelsetjenesten har blitt en aktør å regne med når det gjelder forskning.

I tillegg til midlene til forskning som var (og er) innbakt i basistilskuddet til de regionale helseforetakene, fulgte det med et øremerket tilskudd til den nye hovedoppgaven. Oppdragsdokumentene ga årlige forventninger til resultat, og med dette fokuset på forskning kom også måling av forskningsaktiviteten.

Det regionale samarbeidsorganet mellom Helse Vest og universitetene i regionen, som hadde sitt første møte i oktober 2002, fikk i oppgave av styret i Helse Vest å forvalte de øremerkete forskningsmidlene. I 2003 utgjorde dette 39,5 millioner kroner, og i 2013 var tilskuddet økt til 164,4 millioner kroner, inkl. midler fra Helse Vests egen ramme. Til sammen er det tildelt i overkant av 1,2 milliarder kroner til 800 søknader i den åpne søknadsrunden, samt til 45 store og små strategiske satsinger. I tillegg har over 220 forskere i regionen fått belønning for å ha veiledet stipendiater fram

¹ HODs styringsdokument til Helse Vest RHF for 2002.

til disputas, og for å ha publisert artikler i de høyest rangerte tidsskriftene². Både doktorgradene og artiklene er forankret i et helseforetak i regionen.

Arbeidet med de regionale forskningsmidlene har ført til et nasjonalt samarbeid rundt håndteringen av midlene. eForum som ble opprettet for å ivareta søknads- og rapporteringssystemene eRapport, eSøknad og eVurdering, har utviklet seg til å bli en arena der man utveksler ideer og erfaringer utover det som angår selve systemene. På noen områder har man nærmet seg hverandre, på andre områder er det de regionale behovene som setter føringer for hvordan den enkelte region gjennomfører sine prosesser. Kunnskapen om hva som foregår i de andre regionene har blitt større etter at samarbeidet startet. eForum sørger for at det benyttes felles klassifiseringsalternativ på områder der det etterspørres nasjonalt informasjon, f.eks. knyttet til andel kliniske intervensjonsstudier, fordeling av forskningsmidler innen helsekategori og forskningsaktivitet, og fordeling av midler på nasjonale satsingsområder som samhandling og psykisk helse. I 2008 og 2009 ble det utarbeidet fellesrapporter på bakgrunn av dette. Helse- og omsorgsdepartementet har gjennom oppdragsdokumentet bedt om at det utarbeides årlige fellesrapporter, der noe av grunnlaget skal være informasjonen som kommer fram gjennom rapporteringssystemet eRapport.

For årene 2008 og 2012 ble det innhentet informasjon om øremerkede regionale forskningsmidlene fordelt på det øremerkede tilskuddet gjennom statsbudsjettet og midler tildelt gjennom RHF-enes egne rammer. Disse midlene håndteres i hovedsak gjennom regionenes samarbeidsorgan og regionale forskningsutvalg. Tabellen under viser blant annet at andelen midler fra egen ramme øker mer enn andelen midler fra statsbudsjettet.

Tabell 1 Regionale midler – fra statsbudsjettet og RHF-enes egne rammer (mill. kroner)

2008	Totalt	Stats- budsjettet	Fra RHF	Andel RHF	2012	Totalt	Stats- budsjettet	Fra RHF	Andel RHF
Helse Nord	70,75	51	19,75	28 %	Helse Nord	110,2	64,3	45,9	42 %
Helse Midt-Norge	100	58,1	41,9	42 %	Helse Midt-Norge	184,5	70,1	114,4	62 %
Helse Sør-Øst	329	226,2	103	31 %	Helse Sør-Øst	477,6	239,2	238,4	50 %
Helse Vest	111,7	90,9	20,8	19 %	Helse Vest	153,5	114,5	39	25 %

I den første delen av årets faglige rapport gir vi et bilde av hvordan de øremerkede forskningsmidlene er benyttet i Helse Vest. Den store økningen i midler kom fra og med 2004, og det ble tildelt svært få stipend før den tid. I omtalen av stipendiater tar vi derfor utgangspunkt i perioden 2004-2013, mens vi for de store prosjektene (jf. søknadskategorien «Nye flerårige prosjekt») også tar med data fra 2003. Fokus vil altså være på finansieringen av doktorgrads- og postdoktorstipend, samt store flerårige prosjekter, dvs. på prosjekter som har fått midler gjennom den årlige søknadsprosessen med frist 15. september.

² Det har over flere år vært gitt belønningsmidler til publikasjoner i tidsskrift med spesielt høy uttelling (nivå 2A). Fra 2013 ble nivå 2A fjernet fra departementets målesystem for forskningsaktivitet av hensyn til samordning med UH-sektoren.

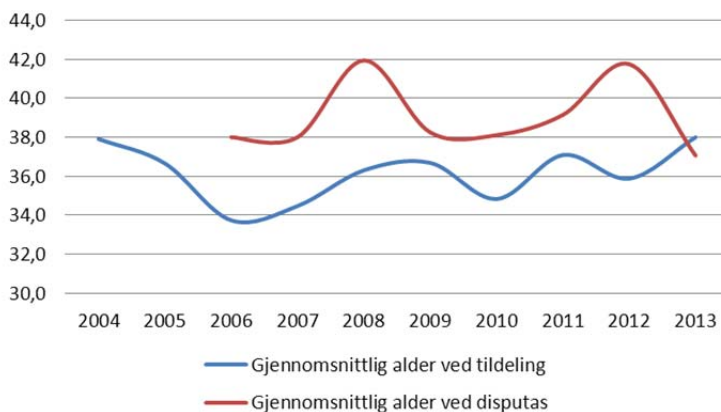
Doktorgradsstipend

Som nevnt tidligere ble det tildelt få doktorgradsstipend før 2004, og omtale og oversikter nedenfor tar derfor utgangspunkt i tildelingene fra og med 2004. Fram til og med 2013 har samarbeidsorganet tildelt 191 doktorgradsstipend i den åpent utlyste søknadsrunden. I tillegg vet vi det er finansiert stipend gjennom de strategiske midlene, men disse er ikke med i oversiktene som presenteres under.

De aller fleste doktorgradsstipendiatene (85 %) søker stipend i 3 år, 100 %. De resterende ønsker å ta ut stipendet over 6 år, 50 %, og noen få søker eller får tildelt færre enn 3 år. Alle som får tildelt Helse Vests forskningsmidler skal gi informasjon om endringer og utsettelse underveis i forskningsperioden. Endringene skal begrunnes. En tredjedel av stipendiatene i perioden 2004-2011 meldte om forsinkelser i stipendperioden. Av disse har ¼ oppgitt flere årsaker til forsinkelsene. Den vanligste årsaken er permisjoner i forbindelse med svangerskap og fødsler, oppgitt av nærmere 50 % av de som har meldt om forsinkelser, mens 18 % har meldt om klinisk arbeid/turnustjeneste og forsinkelser i datainnsamling. Rundt 15 % ber om endringer i stillingsprosent i forbindelse med forsinkelsene.

Gjennomsnittlig alder ved tildeling er 36,3 år (median = 36,0), og det er liten forskjell mellom menn og kvinner mht. alder ved tildelt stipend. Den eldste stipendiaten var 56 år ved tildeling, og den yngste 25 år. Figuren under viser gjennomsnittlig alder ved tildeling og ved disputas. Gjennomsnittlig alder ved tildeling har variert mellom 34 år og 38 år, mens gjennomsnittlig alder ved disputas ligger innen 37-39 år, med unntak av to år som skiller seg ut med et gjennom på 42 år. Den eldste som disputert var 56 år, den yngste 28 år.

Figur 1 Gjennomsnittlig alder ved tildeling av doktorgradsstipend og ved disputas, 2004-2013



I 2012 evaluerte NIFU doktorgradsutdanningen i Norge for Forskningsrådet etter bestilling av Kunnskapsdepartementet³. NIFU fant blant annet at gjennomsnittsalderen ved disputas for alle stipendiater i perioden 2002-2011 er 36 år, mens gjennomsnittsalderen for stipendiater innen medisin og helsefag er 39 år. For Helse Vests stipendiater var gjennomsnittlig alder ved disputas i perioden 2004-2013 39,5 år.

Antallet tildelte doktorgradsstipend har variert over år, noe som har en klar sammenheng med tilgjengelige midler. 2004 var det første året med en stor pott til forskningsprosjekter. Ettersom de fleste prosjekter som får Helse Vest-midler er flerårige, vil forpliktelsene spise av de årlig tilgjengelige

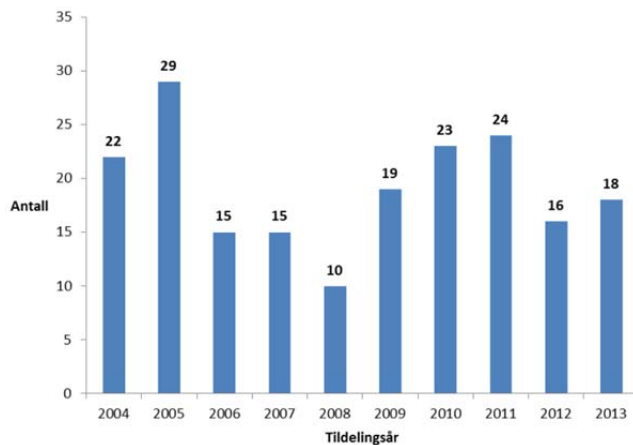
³ http://www.forskningsradet.no/no/Artikkel/Evaluering_av_doktorgradsutdanningen/1253968868506?lang=no

midlene. Tabellen under gir en oversikt over tilgjengelige forskningsmidler hvert år, og kan utfylle bildet av figuren med tildelte stipend pr. år.

Tabell 2 Forskningsmidler Helse Vest 2003-2013

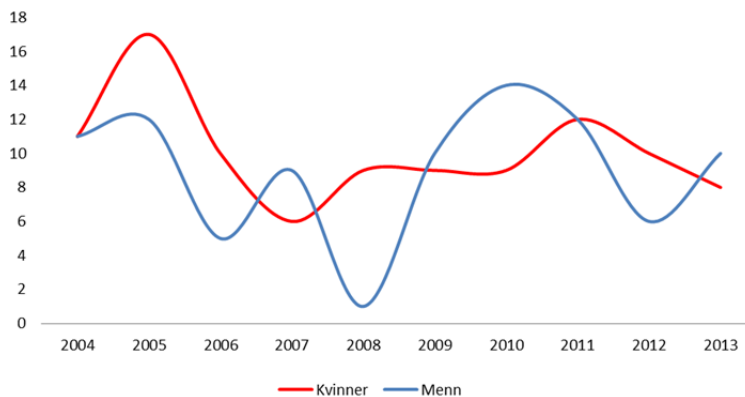
Forskningsmidler fordelt av Det regionale samarbeidsorganet			
	Statsbudsjettet	Helse Vest	Totalt
2003	32 627 000	6 968 000	39 595 000
2004	70 400 000	-	70 400 000
2005	77 800 000	10 000 000	87 800 000
2006	81 100 000	20 000 000	101 100 000
2007	85 887 720	20 000 000	105 887 720
2008	90 900 000	20 800 000	111 700 000
2009	95 100 000	26 500 000	121 600 000
2010	99 100 000	27 300 000	126 400 000
2011	109 300 000	28 100 000	137 400 000
2012	114 500 000	39 000 000	153 500 000
2013	114 400 000	50 000 000	164 400 000

Figur 2 Tildelte stipend pr. år - 2004-2013



Det er tildelt stipend til 101 kvinner og 90 menn. Figuren under viser fordelingen på menn og kvinner pr. år, og ser ut til å stadfeste inntrykket fra vurderingskomiteene om at kjønn ikke vurderes ved tildeling av stipend.

Figur 3 Antall stipend pr. år 2004-2013, kvinner og menn



Før 2008 kunne også universitet og høyskoler stå som søkerinstitusjon.⁴ I tabellen under vil derfor også disse institusjonene være med. Det er nærliggende å tro at mange som har oppgitt Universitetet i Bergen i dag ville satt Helse Bergen som søkerinstitusjon, men dette er vanskelig å etterprøve uten å spørre hver enkelt søker. Tabellen viser også andelen som har disputert for hver av institusjonene.

Tabell 3 Stipendiatertildelt 2004-2013 (N=191), pr. institusjon og med andel disputert

Søkerinstitusjon	Antall	Andel disputert
Helse Bergen HF	121	51 %
Helse Stavanger HF	33	52 %
Universitetet i Bergen	25	96 %
Helse Fonna HF	6	83 %
Helse Førde HF	2	0 %
Annen institusjon med avtale med Helse Vest	1	0 %
Diakonissehjemmets høyskole	1	100 %
Haraldsplass Diakonale Sykehus	1	0 %
Høgskolen i Bergen	1	100 %

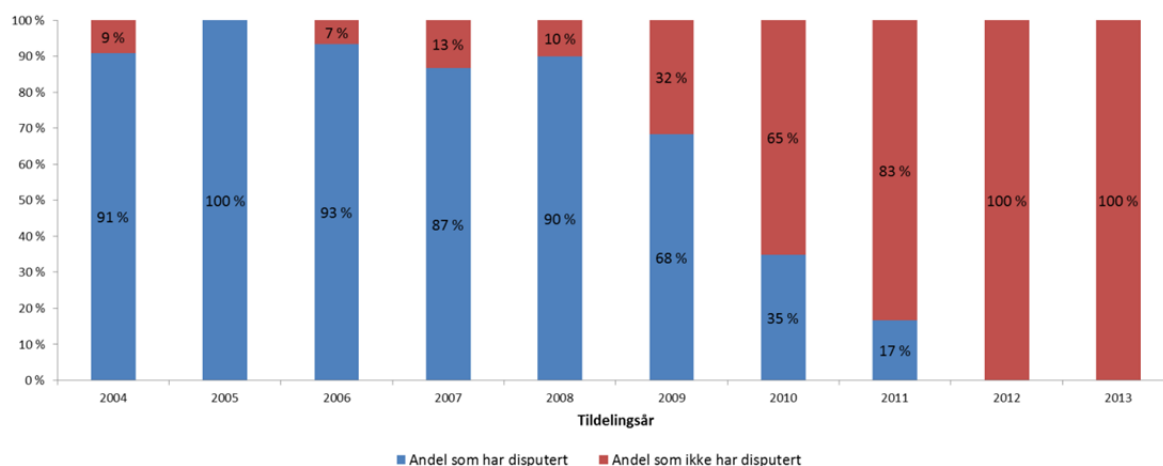
Tabellen viser at så godt som alle stipendiatertildelt med søkerinstitusjon universitet og høyskoler (altså tildelt før 2008) har disputert. Ettersom tabellen inkluderer stipendiatertildelt som fikk tildelt stipend så sent som i 2013, er det naturlig at mange ikke har disputert. Stipendiatertildelt med søkerinstitusjon Haraldsplass, fikk eksempelvis sitt stipend tildelt i 2013.

Fullførte doktorgrader

Pr. 3. februar 2014 har 110 av de 191 stipendiatertildelt disputert (58 %). Gjennomsnittlig tid fra oppstart til disputasdato er i overkant av 4 år (median 3,85 år). Fødselspermisjon, sykdomsperioder og deltidsstilling er ikke trukket fra. Kvinnene bruker noe mer tid på gjennomføring enn menn, 4,25 år mot 3,8 år. På den annen side er det større andel av kvinnene som har disputert (60 %), enn av mennene (54 %). Som nevnt i det innledende avsnittet om doktorgradsstipend (se også **Figur 1** på side 17), er gjennomsnittlig alder ved disputas 39,5 år. Det er ingen forskjell mellom menn og kvinner i forhold til alder ved disputas.

Figuren under viser andelen som har disputert pr tildelingsår.

⁴ I brev av 25. mars 2008 presiserte Helse- og omsorgsdepartementet intensjonen med det statlig, øremerkede tilskuddet til forskning, og påpekte blant annet at midlene skal tildeles et helseforetak eller en privat institusjon som har avtale og mottar hovedtyngden av sin finansiering fra det regionale helseforetaket og således inngår som en viktig bidragsyter for å understøtte det regionale helseforetaket sitt "sørge-for" ansvar.

Figur 4 Doktorgradsstipend, disputas etter tildelingsår

To stipendiater har gitt tilbakemelding om at de ikke kommer til å fullføre (tildelt i 2004 og 2008). Den siste fra 2005-tildelingen disputerte i 2013. Det er derfor ikke utelukket at stipendiater fra de tidlige årene fortsatt kan bli ferdige.

Doktorgradsstipend – fagområder og fagbakgrunn

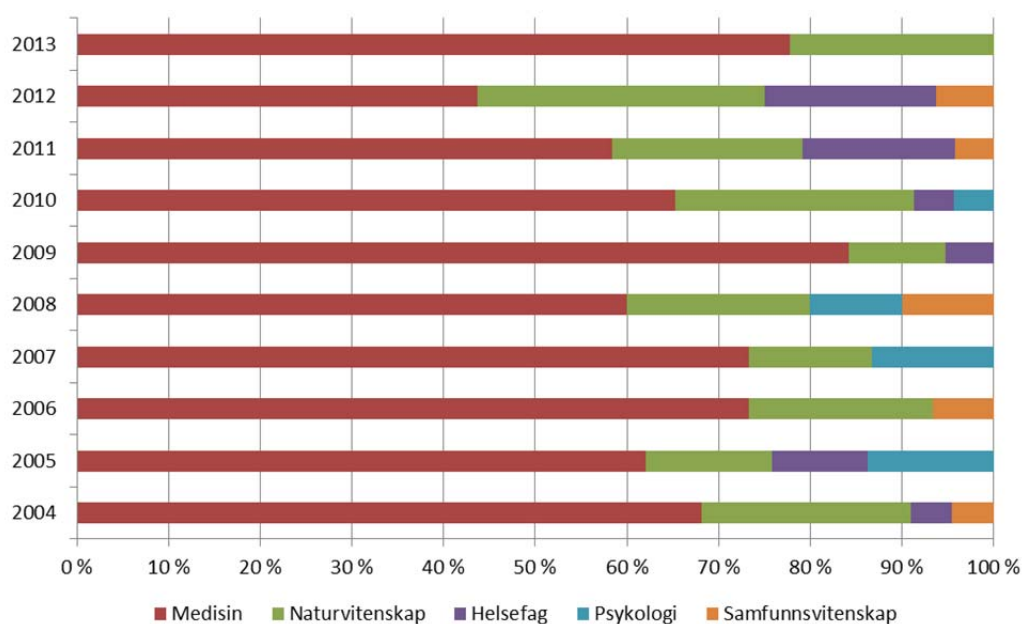
Det har vært benyttet ulike inndelinger i fagfelt opp gjennom årene både i eSøknad og eRapport, og det har derfor vært behov for å samordne dette for å få et bilde på hvilke fagområder som har fått tildelt postdoktorstipend. Faginndelingen som benyttes er den som er brukt i eSøknad de senere årene, og det er tildelt doktorgradsstipend til 20 av i alt 25 mulige fagområder. Tabellen under viser andelen tildelte stipend på disse områdene.

Klassifiseringen som benyttes i eSøknad: Psykiatri, Rus, Biomedisin (inkl. immunologi), Helsevitenskap, Anestesi, intensiv, akuttmedisin, Dermatologi og venerologi, Endokrinologi, Gastrologi og hepatologi, Geriatri, Gynekologi og obstetrikk, Hematologi, Hjerne, kar og luftveier, Infeksjoner, Kirurgi (inkl. ortopedi, urologi), Nevrologi, Onkologi, Pediatri, Radiologi og bildediagnostikk, Revmatologi, Nefrologi, Øre-nese-hals, Øyesykdommer, Ernæring, Patologi, Rehabilitering.

Tabell 4 Andel tildelte doktorgradsstipend på fagområder

Fagområder	Andel	Fagområder	Andel
Hjerte, kar og luftveier	15 %	Radiologi og bildediagnostikk	4 %
Onkologi	13 %	Gynekologi og obstetrikk	4 %
Psykisk helse, inkl. rus	11 %	Gastrologi og hepatologi	2 %
Biomedisin (inkl. immunologi)	8 %	Nefrologi	2 %
Nevrologi	8 %	Anestesi, intensiv, akuttmedisin	2 %
Endokrinologi	7 %	Ernæring	1 %
Pediatri	6 %	Geriatri	1 %
Kirurgi (inkl. ortopedi, urologi)	6 %	Rehabilitering	1 %
Infeksjoner	5 %	Hematologi	1 %
Helsevitenskap	4 %	Revmatologi	1 %

Fagområdene sier noe om doktorgradsprosjektets faglige profil. Figuren under viser stipendiatenes faglige bakgrunn, med andre ord hvilken faglig kompetanse stipendiatene bringer inn i doktorgradsprosjektet. Figuren viser at det over år har vært til dels stor variasjon i den faglige bakgrunnen.

Figur 5 Stipendiatenes utdanningsbakgrunn pr. tildelingsår - 2004-2013

For alle årene under ett er fordelingen:

- Medisin 66 %
- Naturvitenskap 20 %
- Helsefag 7 %
- Psykologi 4 %
- Samfunnsvitenskap 3 %

I samlebetegnelsen «Naturvitenskap» er utdanning innen molekylærbiologi den største, og ellers inngår blant annet fysikk, bioteknologi, biologi, matematikk, medisinsk cellebiologi og teknisk medisin.

Hovedveiledere

125 personer er eller har vært involvert som hovedveiledere for de 191 stipendiatene. De aller fleste hovedveiledere kommer fra en institusjon i regionen, mens 6 stipendiat har hatt hovedveileder fra enten Universitetet i Oslo, NTNU eller Universitetet i Tromsø (en av disse stipendiatene hadde også en hovedveileder fra regionen). 78 % av hovedveilederne er menn, 22 % er kvinner.

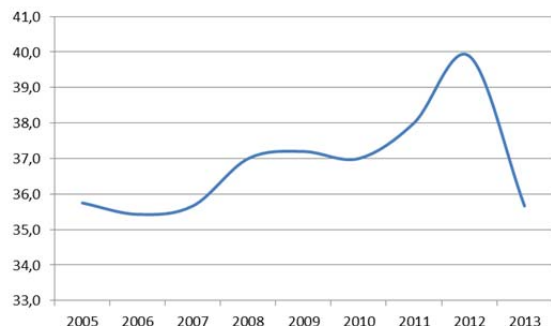
Tabellen under gir en oversikt over forskere som har vært dyktigst til å få gjennomslag for egne kandidater i forbindelse med Helse Vests søkbare forskningsmidler. Tallene inkluderer både fullførte og pågående doktorgradsstipend. I tillegg til disse har 29 forskere fått gjennomslag for 2 doktorgradsstipendiat.

Tabell 5 Hovedveiledere som har fått tildelt tre eller flere Helse Vest-stipendiater

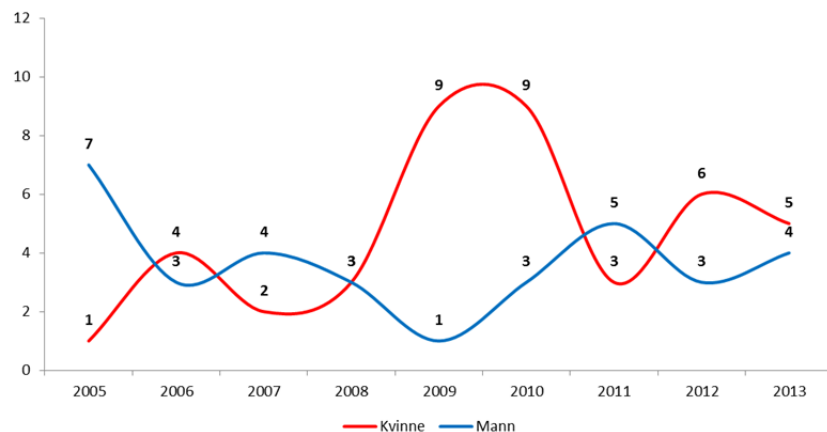
Hovedveiledere	Antall Helse Vest-stipendiater	Hovedveiledere	Antall Helse Vest-stipendiater
Dag Årsland	6	Alf Inge Larsen	3
Per Eystein Lønning	5	Berit Rokne	3
Roald Omdal	5	Dennis W. T. Nilsen	3
Bjarne M. Iversen	4	Jan P. A. Baak	3
Eystein S. Husebye	4	Kjell-Morten Myhr	3
Pål Rasmus Njølstad	4	Nina Øyen	3
Torvid Kiserud	4	Sverre Sandberg	3
		Thomas Arnesen	3

Postdoktorstipend

Samarbeidsorganet tildelte de første postdoktorstipendene i 2005, og i perioden fram til og med 2013 er det tildelt 75 stipend. Gjennomsnittlig alder ved tildeling er 37 år (median 36), den eldste var 57 år, den yngste 26 år. Gjennomsnittlig alder for kvinner er ett år høyere enn for menn. Den gjennomsnittlige alderen ved tildeling for postdoktorstipend er altså omtrent den samme som for doktorgradsstipend. Med andre ord er det de som tar doktorgraden i forholdsvis ung alder som fortsetter med postdoktor. Figuren under viser gjennomsnittlig alder i tildelingsårene, og viser at denne har variert mellom 35,5 år og 40 år.

Figur 6 Gjennomsnittlig alder ved tildeling av postdoktorstipend, 2005-2013

Det er tildelt stipend til 42 kvinner og 33 menn. Tabellen under viser antall stipend fordelt på kvinner og menn i årene 2005-2013.

Figur 7 Tildelte postdoktorstipend pr. år fordelt på kjønn

I underkant av 40 % av postdoktorstipendiatene har tatt ut stipendet i 50 % stilling, med bakgrunn i et ønske om å kombinere forskningen med klinisk aktivitet. Det skjer gjerne endringer i stillingsprosenten underveis i perioden, av ulike årsaker. Alle som får tildelt midler skal gi informasjon om endringer og utsettelse underveis i forskningsperioden. Endringene skal begrunnes. Vi har sett nærmere på informasjonen vi har om stipendiater som fikk tildeling i perioden 2005 – 2011:

- 7 % avsluttet stipendet tidligere på grunn av ny stilling.
- Totalt har 42 % hatt forsinkelser i forhold til opprinnelig plan for postdoktorstipendet, og den største årsaken er permisjoner knyttet til svangerskap og fødsel (50 % av de som har meldt om forsinkelser, 21 % av alle postdoktorstipendiater i denne perioden).
- 16 % endret stillingsprosent underveis med forlengelse av stipendperioden som konsekvens, bl.a. med begrunnelser som forsinkelse i datainnsamling og behov for kombinasjon med klinisk arbeid, fullføring av turnus og obligatorisk sideutdanning.

Før 2008 kunne også universitet og høyskoler stå som søkerinstitusjon. I tabellen under vil derfor også disse institusjonene være med.

Tabell 6 Postdoktorstipend fordelt på institusjoner (antall og andel av totalt antall) - N=75

Søkerinstitusjon	Antall	Andel
Helse Bergen HF	45	60 %
Universitetet i Bergen	13	17 %
Helse Stavanger HF	11	15 %
Helse Fonna HF	2	3 %
Helse Førde HF	2	3 %
Haraldsplass Diagonale Sykehus	1	1 %
Helse Bergen HF	1	1 %

Postdoktorstipend og fagområder

Det har vært benyttet ulike klassifiseringer for fagfelt opp gjennom årene både i eSøknad og eRapport, og det har derfor vært behov for å samordne dette for å få et bilde på hvilke fagområder som har fått tildelt postdoktorstipend. Faginndelingen som benyttes er den som er brukt i eSøknad de senere årene, og det er tildelt postdoktorstipend til 17 av i alt 25 mulige fagområder. Tabellen under viser den prosentvise fordelingen av tildelte stipend (N=75) på fagområdene:

Tabell 7 Andel tildelte postdoktorstipend på fagområder

Fagområder	Andel stipend	Fagområder	Andel stipend
Nevrologi	17 %	Kirurgi (inkl. ortopedi, urologi)	4 %
Biomedisin (inkl. immunologi)	11 %	Nefrologi	4 %
Psykiatri	11 %	Geriatrici	3 %
Hjerte, kar og luftveier	9 %	Pediatri	3 %
Onkologi	8 %	Anestesi, intensiv, akuttmedisin	1 %
Endokrinologi	7 %	Ernæring	1 %
Gynekologi og obstetrikk	7 %	Patologi	1 %
Radiologi og bildediagnostikk	7 %	Øyesykdommer	1 %
Hematologi	5 %		

De fem største fagområdene for doktorgrads- og postdoktorstipend er de samme, men fordelingen mellom de 5 er forskjellig for de to stipendtypene, (se også **Tabell 4** på side 20).

Tabell 8 De fem største fagområder - doktorgrads- og postdoktorstipend

Doktorgradsstipend			Postdoktorstipend		
1.	Hjerte, kar og luftveier	15 %	1.	Nevrologi	17 %
2.	Onkologi	13 %	2.	Biomedisin (inkl. immunologi)	11 %
3.	Psykisk helse, inkl. rus	11 %	3.	Psykatri	11 %
4.	Biomedisin (inkl. immunologi)	8 %	4.	Hjerte, kar og luftveier	9 %
5.	Nevrologi	8 %	5.	Onkologi	8 %

Større flerårige forskningsprosjekter

I denne delen av rapporten fokuseres det på prosjekter som har fått midler etter å ha søkt på kategorien «Nye, flerårige forskningsprosjekter» ved utlysningen av Helse Vests forskningsmidler. Denne søknadskategorien ble innført fast fra og med 2004, men i oversiktene inkluderes også flerårige prosjekter som fikk midler i 2003. Dette året var spesielt i den forstand at det ble lyst ut midler som kom fra det nye øremerkede tilskuddet i statsbudsjettet og regionale midler som hadde sitt utspring i Helseregion Vest, dvs. det som var forløperen til foretaksreformens Helse Vest. Kun flerårige prosjekter som ble tildelt midler fra den statlige potten er med i tabeller og oversikter nedenfor, ettersom det i de regionale midlene også ble tildelt midler til andre prosjekter enn rene forskningsprosjekter.

Det er i perioden 2003 til 2013 tildelt midler til 257 flerårige forskningsprosjekter til 154 ulike personer, hvorav 119 menn og 35 kvinner. Gjennomsnittlig alder ved tildeling er 50,5 år (median 50 år), den yngste var 31 og den eldste 71. Kvinner er gjennomsnittlig 4 år yngre enn menn ved tildeling av midler til flerårige prosjekter, 47,3 (median 48) mot 51,2 (median 51).

Følgende personer har i denne perioden fått 4 eller flere prosjekter. Oversikten inkluderer også antall Helse Vest-stipend der disse er hovedveiledere:

Tabell 9 Forskere med flest flerårige prosjekt

	Antall flerårige prosjekt	Antall Helse Vest-stipend der de er hovedveiledere
Gunnar Mellgren	5	1
Bjarne M. Iversen	4	4
Bjørn Tore Gjertsen	4	0
Eystein S. Husebye	4	4
Jan Petter Larsen	4	0
Karl-Henning Kalland	4	0
Paul Husby	4	1
Per Eystein Lønning	4	5

I tillegg har 21 personer fått 3 prosjekter hver, mens 37 personer har fått 2 prosjekter hver. Flerårige forskningsprosjekt har i perioden 2003-2013 fått tildeling i 3 til 5 år. 5 år med tildeling var mest vanlig i begynnelsen av perioden, mens i de senere årene har det ikke vært gitt mer enn 3 års tildeling til de flerårige prosjektene.

De 257 prosjektene (2003-2013) har til sammen fått nærmere kr. 350 mill. 48 av prosjektene er pågående prosjekter med finansiering fra Helse Vest også i 2014. Listen under gir en oversikt over hvem som har fått best gjennomslag for sine prosjekter når det gjelder omfanget av midlene:

Tabell 10 Liste over forskere med flest midler fra Helse Vest - flerårige prosjekter

Navn	Sum alle prosjekter	Navn	Sum alle prosjekter
Per Eystein Lønning	12 960 000	Helga B Salvesen	6 800 000
Bjarne M. Iversen	11 400 000	Olav Dahl	6 580 000
Rolf Bjerkvig	10 475 000	Odd Helge Gilja	6 418 500
Bjørn Tore Gjertsen	10 200 000	Ottar Nygård	6 250 000
Lars A. Akssen	10 150 000	Eystein S. Husebye	6 150 000
Pål Rasmus Njølstad	9 450 000	Kenneth Hugdahl	6 100 000
Gunnar Mellgren	8 917 000	Jan Haavik	5 580 000
Per Bakke	7 393 000	Ernst Asbjørn Lien	5 400 000
Karl-Henning Kalland	7 150 000	Per Morten Knappskog	5 200 000

Som tidligere nevnt, kunne universitet og høgskoler inntil 2008 stå som søkerinstitusjon, og i tabellen nedenfor vil derfor også disse institusjonene være representert. I tabellen er det tatt utgangspunkt i tilhørighet for den som har søkt og fått tildelt midler, og den gir følgelig ingen informasjon om andre deltakere i prosjektene og deres tilhørighet. Fra og med rapporteringsåret 2013 etterspørres informasjon om deltakere i prosjektene. Dette vil bl.a. gi oss informasjon om hvor mange institusjoner som deltar i de ulike prosjektene, se mer om dette under årsrapporteringen for 2013.

Tabell 11 Tildelte midler og prosjekter pr. søkerinstitusjon - flerårige prosjekt

Søkerinstitusjon	Sum totalt	Antall prosjekt
Helse Bergen HF	254 117 500	170
Universitetet i Bergen	73 169 000	57
Helse Stavanger HF	19 033 000	21
Haraldsplass Diakonale Sykehus	1 900 000	3
Helse Fonna HF	610 000	3
Høgskulen i Sogn og Fjordane	500 000	2
Helse Førde HF	300 000	1
Totalsum	349 629 500	257

Forskningsprosjekter 2013

Helse Vests forskningsmidler fordeles av Det regionale samarbeidsorganet mellom helseforetakene og universitetene i regionen. Forskningsprosjektene har rapportert forskningsproduksjon i form av vitenskapelige artikler og avlagte doktorgrader. Det er også gitt informasjon om prosjektenes bruk av helseopplysninger og humant biologisk materiale (REK-godkjenning) samt bruk av forsøksdyr. Prosjektlederne har selv klassifisert eget prosjekt i forhold til helsekategori, type forskningsaktivitet og tilknytning til nasjonale, strategiske satsingsområder i Nasjonal helseplan. I tillegg er det gitt opplysninger om prosjektet er en klinisk intervensjonsstudie, om det benyttes data fra nasjonale medisinske kvalitetsregistre i forskningen, og om prosjektet er relatert til en nasjonal tjeneste eller et regionalt kompetansesenter.

Det er innsendt rapporter fra 278 prosjekter. Noen få prosjekter har ikke sendt inn rapport innen fristen, se liste på siste side i rapporten for en oversikt over disse. Antall prosjekter med rapporteringsplikt er omtrent på samme nivå som ved 2012-rapporteringen.

Det er sendt inn 246 årsrapporter og 32 sluttrapporter. Muligheten for sluttrapportering er knyttet opp til avslutning av Helse Vest-finansieringen, eller avlagt disputas for forskerutdanningsprosjekter. I tillegg til å avgi vanlig årsrapport for bl.a. prosjektklassifisering og forskningsproduksjon, skal forskeren gi et sammendrag av oppnådde resultater og beskrive hvilke konsekvenser forskningsresultatene har for helsetjenesten, inkl. om prosjektet har ført til noen form for innovasjonsrealisering.

Tabell 12 Antall årsrapporter og sluttrapporter etter institusjon

Årsrapport		Sluttrapport	
Helse Bergen HF	178	Helse Bergen HF	28
Helse Stavanger HF	41	Helse Stavanger HF	3
Helse Fonna HF	9	Universitetet i Bergen	1
Helse Førde HF	8	Totalt	32
Haraldsplass sykehus	5		
Andre institusjoner	5		
Totalt	246		

Forskningsmidlene tildeles 7 ulike prosjekttypen. I rapportens del 3 og 4, der hvert enkelt prosjekt presenteres, er prosjekttypen benyttet som inndeling. I tabellen nedenfor er prosjekttypene delt inn i fem hovedkategorier, hvor *andre prosjekttypen* inkluderer korttidsprosjekt, utenlandsstipend, korttidsstipend der Helse Vest ikke har finansiert doktorgradsstipendet og nasjonal satsing. Tilgjengelige midler viser tildelt beløp for rapporteringsåret samt godkjent overført beløp fra 2012. Nesten halvdel av de tilgjengelige midlene benyttes til forskerutdanning.

Tabell 13 Antall rapporter og tilgjengelige midler etter prosjektkategori

Prosjektkategori	Antall rapporter	Tilgjengelige midler (mill. kr)
Forskerutdanning - dr.grad	86	58,7
Forskerutdanning - postdoc	46	34,2
Forskningsprosjekt	83	49,4
Strategiske midler	56	40,4
Andre prosjekttypen	7	3,1
Totalt	278	185,8

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

Ny versjon av eRapport

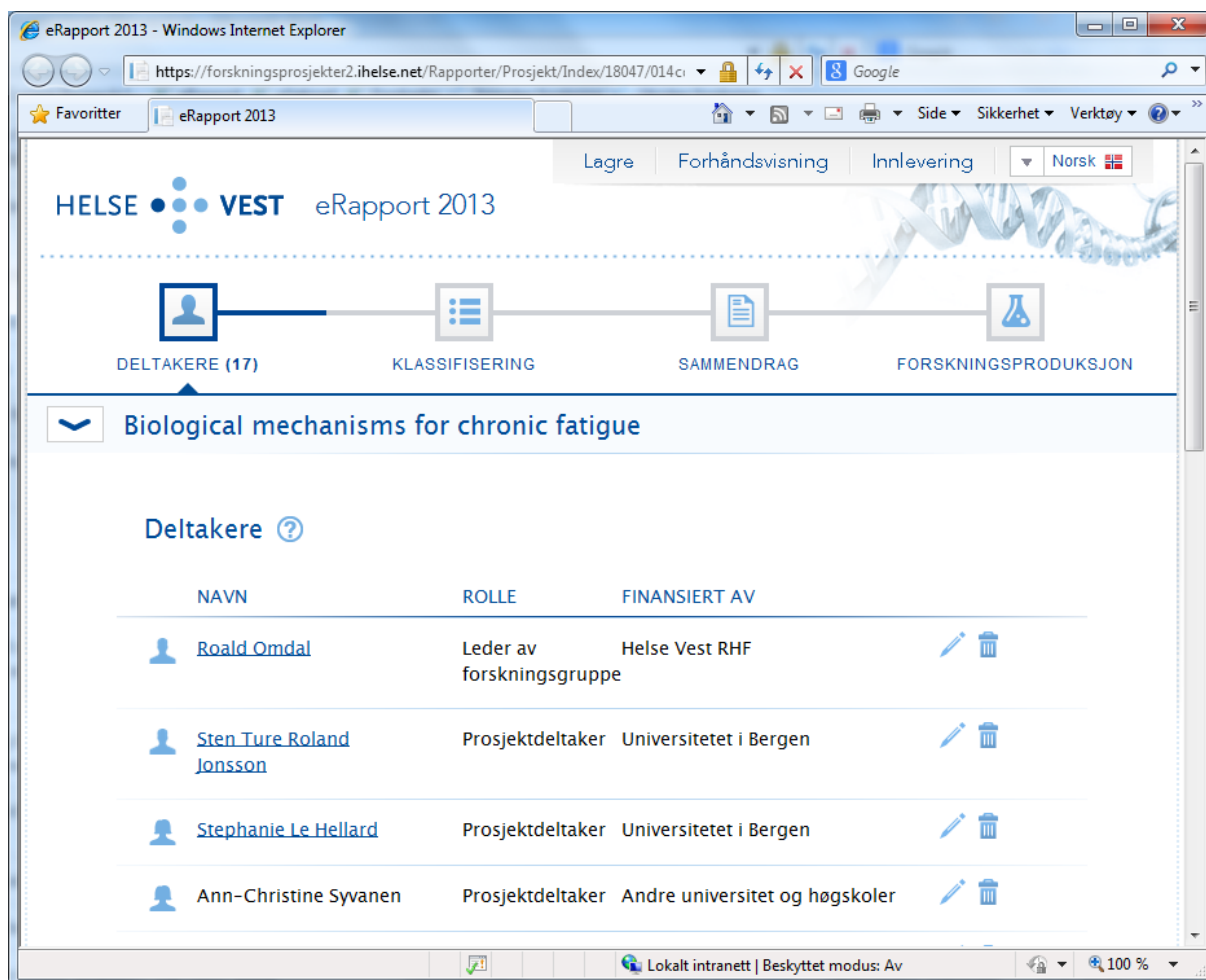
En liten milepæl er nådd med over 10 år med eRapport for faglige årsrapporter fra forskningsprosjekter som har mottatt midler fra Helse Vest samt for nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre. Gjennom 10 årsperioden har det vært gjennomført en rekke endringer i eRapport for å tilfredsstille overordnede myndigheters endrede rapporteringskrav samt gradvise forbedringer som muliggjør en god oversikt over aktiviteten på regionalt plan. eRapport, som er utviklet i Helse Vest benyttes av alle de regionale helseforetakene, og det er etablert et forum med representanter fra alle RHF-ene hvor retningen for videreutviklingen drøftes i fellesskap.

I 2013 ble arbeidet med å få eRapport over på en ny teknisk løsning og med et nytt og mer tidsriktig design påbegynt. Høsten 2013 ble del 1 av arbeidet, som omfatter års- og sluttrapportering for forskningsprosjekter fullført. Del 2 av arbeidet er planlagt til høsten 2014 og omfatter i all hovedsak rapportering for nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre.

Endringene i eRapport medfører også at systemet er tilrettelagt for rapportering via både nettbrett og smarttelefoner i tillegg til bruk av PC eller Mac.

Den nye løsningen er mer fleksibel og legger grunnlaget for en god rapporteringsplattform som muliggjør videre tilpasninger i systemet i årene som kommer. Nytt er blant annet oppkobling mot forskerpersonalregisteret i CRISTin for registrering av alle aktive deltakere i prosjektene det rapporteres for. Forskerpersonalregisteret i CRISTin inneholder personalopplysninger som blant annet inkluderer fødselsnummer, navn, ansettelse og andre formelle tilknytninger til institusjoner i de tre forskningsutøvende sektorene: UH-sektoren, forskningsinstituttsektoren og helseforetak. I utredningsarbeidet som var grunnlaget for etablering av CRISTin er RHF-enes eRapport og eSøknad, samt REKs saksbehandlingssystem (SPREK) og systemene til Norges forskningsråd planlagt integrert med forskerkatalogen i CRISTin. eRapport er det første systemet hvor dette er gjennomført. I tillegg til endringene rundt deltakere i forskningsprosjekter er eRapport nå også tilgjengelig i både norsk og engelsk språkdrakt.

Bilde 1 Oversikt over ny versjon av eRapport



eRapport er koblet opp mot Google Analytics. Google Analytics er et verktøy for monitorering av bruken av nettapplikasjoner som eRapport. Ved bruk av Google Analytics får vi tilleggsinformasjon som er viktig for videre tilrettelegging av systemet. Et eksempel på slik informasjon er at Google Analytics viser at den største gruppen rapporterer i eRapport mens de er tilkoblet IT-nettverket til Universitetet i Bergen. På annet valg er PC-er tilkoblet helsenettet ved Haukeland universitetssykehus, mens antallet som rapporterer fra arbeidsplassene ved Stavanger universitetssykehus eller de andre helseforetakene i Helse Vest er lav. En stor andel anvender også eRapport fra hjemmekontor. Gjennomsnittlig besøkstid, altså fra man går inn på skjemaet til det igjen lukkes, er 14 minutter.

Plattform	Andel
Internet Explorer	60,9 %
Firefox	13,0 %
Chrome	12,8 %
Safari	12,1 %
Annet	1,1 %
Totalt	100 %

Plattform	Andel
Windows	83,4 %
Mac	14,0 %
iPad eller iPhone	2,4 %
Android nettbrett/telefon	0,3 %
Totalt	100 %

Deltakere i forskningsprosjekter

Nytt av året er at rapporteringsskjemaet har blitt utvidet til å inkludere registrering av alle deltakere i prosjektene. Hensikten med registreringen er å få oversikt over deltakere som har en aktiv rolle i gjennomføringen av prosjektene. Registreringen har vært gjennomført ved oppslag mot CRISTins forskerkatalog⁵. De som registrert som deltakere på prosjektene er ikke nødvendigvis finansiert av Helse Vest, noe som vil si at mange av Helse Vest-prosjektene ikke er fullfinansiert av Helse Vest, f.eks. vil en universitetsstipendiat som arbeider på hovedveilederes Helse Vest-finansierte prosjekt, bli registrert.

Alle universitet, høyskoler, helseforetak og forskningsstiftelser overfører personalopplysninger til CRISTins forskerkatalog⁶. De overførte personalopplysningene inkluderer blant annet fødselsnummer, navn og ansettelse. For å få uttelling for en publikasjon i de resultatbaserte målesystemene er det påkrevd at den enkelte forfatter er identifisert med fødselsnummer⁷ i CRISTin. I tillegg overfører de fleste større institusjoner ansatte i bestemte stillingskategorier fra personalsystemene, og andre tilknyttede gjesteforskere eller stipendiater. Forskerkatalogen gir således et godt bilde over registrerte forskere i de tre sektorene, men gir en mangelfull oversikt over støttepersonell. Den nye koblingen mellom eRapport og CRISTin muliggjør en unik identifikasjon av deltakere i prosjektene, herunder å få tilgang til tilleggsopplysninger som alder, kjønn og ansettelse.

I eRapports rapporteringsskjema er det spurt etter alle deltakere som har en aktiv rolle i prosjektene, og hvilken rolle (leder av forskningsgruppe, prosjektleder, stipendiat, hovedveileder osv.) deltakeren innehar. Oppslaget mot CRISTins forskerkatalog gjennomføres automatisk, men eRapport åpner også for muligheten til å registrere deltakere manuelt dersom disse ikke finnes i forskerkatalogen.

Totalt er det rapportert inn 1478 deltakere fordelt på 278 prosjekter. Ettersom noen personer er deltakere i flere prosjekter, er antall unike personer lavere. Det er rapportert 891 unike personer, hvorav 757 er identifisert med kobling til CRISTins forskerkatalog.

I tabellen under vises en oversikt over antall prosjektdeltakere med en formell tilknytning til institusjonene. Med formell tilknytning menes ansettelse og for eksempel opptak i doktorgradsprogram. Tallene i tabellen kan ikke summeres ettersom en rekke deltakere har kombinert ansettelse eller annen formell tilknytning til flere institusjoner.

Universitetet i Bergen har desidert flest prosjektdeltakere, med over 500 personer som i 2013 deltok på minst ett Helse Vest finansiert prosjekt.

⁵ eRapport er det første systemet som er koblet opp mot CRISTins forskerkatalog. I utredningsarbeidet som var grunnlaget for etablering av CRISTin nevnes det også at REKs saksbehandlingssystem og systemene til Forskningsrådet også er planlagt integrert med forskerkatalogen til CRISTin.

⁶ UH-loven § 7-7

⁷ D-nummer for personer uten norsk fødselsnummer tillates

Tabell 14 Antall prosjektdeltakere etter institusjon, 2013

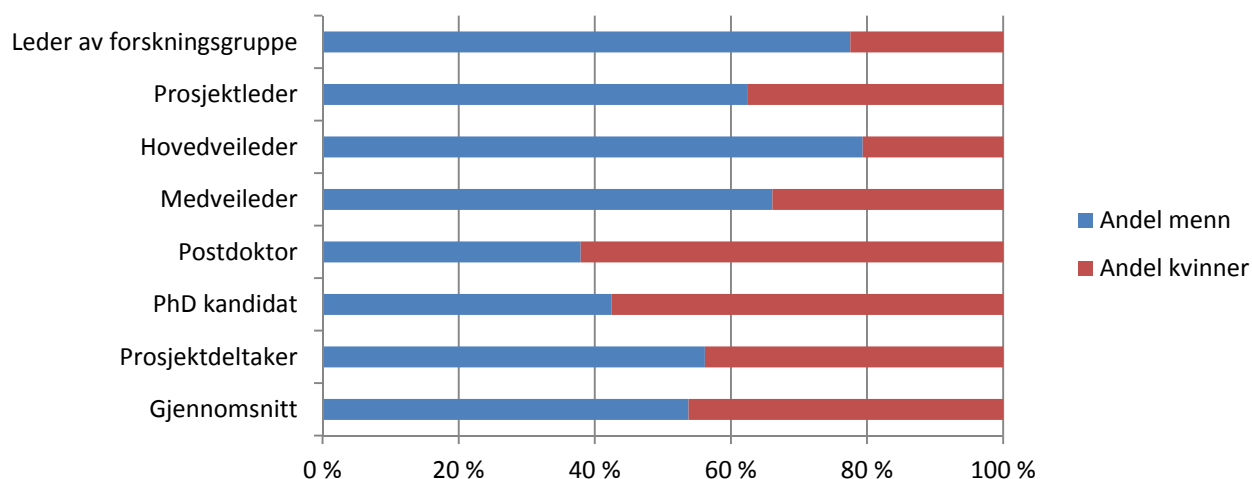
Institusjon	Antall deltakere
Universitetet i Bergen	506
Haukeland universitetssykehus	299
Universitetet i Stavanger	43
Stavanger universitetssjukehus	50
Helse Fonna HF	12
Helse Førde HF	2
Høgskole i regionen	37
Forskningsinstitutt	59
Andre universitet	77
Andre helseforetak	49
Andre høgskoler	5

Tabellen under viser hvilke roller som er oppgitt for deltakerne som er registrert ved rapporteringen for 2013. Tallene i tabellen kan ikke summeres, ettersom samme forsker kan delta i flere prosjekter og inneha ulike roller.

Tabell 15 Antall prosjektdeltakere etter rolle, 2013

Rolle	Antall personer
Leder av forskningsgruppe	49
Prosjektleder	117
Hovedveileder	92
Medveileder	118
Postdoktor	87
PhD kandidat	193
Prosjektdeltaker	340

Figuren under viser kjønnsfordeling for alle deltakerne, og stadfester det vi vet fra blant annet den årlige tildelingen av midler; Kvinner er i overvekt i kategoriene postdoktorstipendiat og PhD kandidat, mens andelen menn er spesielt høy i rollene som leder av forskningsgruppe og hovedveileder.

Figur 8 Rolle i prosjekt, kjønnsfordeling, 2013

Den gjennomsnittlige alderen for menn er jevnt over høyere enn for kvinner, uansett hvilken rolle de har i prosjektet, med ett unntak for PhD-kandidater. Gjennomsnittlig alder for stipendiater er så godt som identisk med den vi finner ved gjennomgangen av tildelinger de siste 10 årene, se kapitlet om Helse Vests forskningsmidler i et 10-årsperspektiv på side 15. Når det gjelder rollen som ledere er forskjellen i gjennomsnittlig alder på menn og kvinner til dels betydelig.

Tabell 16 Andel menn og kvinner etter rolle i prosjekt, 2013

	Menn (alder)			Kvinner (alder)			Gjennomsnitt begge kjønn
	Min	Maks	Snitt	Min	Maks	Snitt	
Leder av forskningsgruppe	37	70	55,8	39	59	50,5	54,6
Prosjektleder	35	70	52,5	33	72	48,9	51,2
Hovedveileder	39	74	56,3	39	67	55,1	56,1
Medveileder	34	77	54,7	38	65	53,2	54,2
Postdoktor	27	58	41,7	31	55	39,7	40,4
PhD kandidat	25	65	38,2	26	58	39,4	38,9
Prosjektdeltaker	26	83	51,0	23	68	46,1	48,8
Totalt	25	83	49,2	23	72	44,1	46,8

I tabellen under ser vi nærmere på hovedveiledere med kombinerte stillinger mellom sektorene. Kolonner og rader kan ikke summeres ettersom samme forsker kan ha kombinerte stillinger på kryss og tvers. Tabellen viser blant annet at 73 personer innehar rollen som hovedveiledere med tilknytning til Universitetet i Bergen, og at 43 av disse har kombinert stilling ved UiB og Helse Bergen. Tabellen viser også at det er hovedveiledere som ikke er tilknyttet et universitet i regionen. Ved Helse Stavanger er det kun rapportert inn 7 hovedveiledere, og av disse er 4 tilknyttet UiB. Totalt er det rapportert inn 92 (unike) hovedveiledere.

Tabell 17 Antall hovedveiledere, kombinerte stillinger universitet/helseforetak, 2013

	Helse Bergen	Helse Stavanger	Helse Fonna	Helse Førde	Andre sykehus	Totalt
Universitetet i Bergen	43	4	0	0	1	73
Universitetet i Stavanger	0	3	0	0	0	7
Andre universitet	3	1	0	0	3	9
Totalt	51	7	0	0	4	

Tabellen under viser formell tilknytning til institusjon for innrapporterte ledere av forskningsgrupper. For Universitetet i Bergen er det rapportert inn 33 forskningsgruppeledere, hvorav 22 også er formelt tilknyttet Helse Bergen. Totalt er det innrapportert 49 (unike) forskningsgruppeledere.

Tabell 18 Antall ledere av forskningsgrupper, kombinerte stillinger, 2013

	Helse Bergen	Helse Stavanger	Helse Fonna	Helse Førde	Andre sykehus	Totalt
Universitetet i Bergen	22	2	0	0	2	33
Universitetet i Stavanger	0	3	0	0	0	5
Andre universitet	0	1	0	0	1	6
Totalt	24	6	2	0	4	

Tabellen under viser antall Helse Vest finansierte prosjekter hvor institusjonen har minst én deltaker med en formell tilknytning til institusjonen, for eksempel ansettelse, gjesteforsker eller opptak i doktorgradsprogram. Universitetet i Bergen har deltakere med på 244 (88 %) av 278 prosjekter.

Tabell 19 Antall prosjekter etter deltakelse fra institusjon, 2013

Institusjon	Antall prosjekter
Universitetet i Bergen	244
Universitetet i Stavanger	47
Helse Bergen	206
Helse Stavanger	47
Helse Fonna	15
Helse Førde	4
Totalt	278

Forskningsproduksjon

Vitenskapelige publikasjoner er den viktigste målbare resultatformen for forskningsaktivitet. Det er derimot vanskelig å avgrense vitenskapelig publisering mot andre publikasjonsformer som benyttes i forskningsarbeid, slik som redaksjonelt stoff, ledere, debattinnlegg og kronikker o.a. Eksempelet her er at tidsskriftet Nature publiserer vitenskapelige artikler, og Universitetsforlaget utgir vitenskapelige bøker, men ikke alle bøker på Universitetsforlaget er vitenskapelige, og det er heller ikke alle artikler i Nature.

I de resultatbaserte målesystemene i de tre offentlig finansierte forskningsutøvende sektorene defineres en vitenskapelig publikasjon gjennom fire kriterier, hvorav samtlige må være oppfylt. Publikasjonen må:

- presentere ny innsikt
- være i en form som gjør resultatene etterprøvbare eller anvendelige i ny forskning
- være i et språk og ha en distribusjon som gjør den tilgjengelig for de fleste forskere som kan ha interesse av den
- være i en publiseringskanal (tidsskrift, bokutgiver) med rutiner for fagfelleevaluering

Begrepet "ny innsikt" må ses i forhold til de gjeldende originalitetskrav innen et fagfelt, m.a.o. sees i sammenheng med de publikasjoner som foreligger på publiseringstidspunktet. Det er kun vitenskapelige originalartikler og oversiktsartikler (review) som telles med i de nasjonale

målesystemene, ikke for eksempel en republisering av et tidligere arbeid for korreksjoner eller kommentarer.

I tillegg til at vitenskapelig publisering avgrenses i forhold til publikasjonsform, avgrenses også vitenskapelig publisering etter publiseringskanal. Nasjonalt publiseringsutvalg oppdaterer årlig listen over tidsskrift og bokutgivere som publiserer vitenskapelige publikasjoner. Et viktig kriterium for at et tidsskrift skal inkluderes på listen, er at det foreligger redaksjonelle rutiner hos tidsskriftet som innebærer at manuskriptet vurderes av uavhengige eksperter innen temaområdet (fagfelleevaluering).

I eRapport blir forskerne bedt om å rapportere vitenskapelige artikler ved å oppgi en kobling til PubMed. Alle opplysninger om publikasjonene (forfattere, tittel, tidsskrift og årstall) hentes inn automatisk fra PubMed og dette bidrar til å sikre en god datakvalitet på de innrapporterte opplysningene. PubMed har derimot over år stadig indeksert er større tilfall av publikasjonsformer som ikke er vitenskapelige, og informasjon om publikasjonsform blir ikke overført automatisk fra PubMed.

I eRapport var det nytt i år at det også var mulig å registrere vitenskapelige artikler som ikke er tilgjengelige i PubMed. Det var lagt til rette for dette for å fange opp publikasjoner i tidsskrift som ikke er indeksert av PubMed. I perioden 2003-2012 har forskerne blitt spurt om å rapportere andre forskningspublikasjoner, herunder formidling i tillegg til vitenskapelige artikler. Av hensyn til å redusere rapporteringsbyrden ble rapportering av annet enn vitenskapelige artikler kuttet ved oppdatering av rapporteringsskjemaet høsten 2013. På grunn av disse endringene har det blitt rapportert inn en vesentlig større andel publikasjoner som vitenskapelige artikler enn tidligere år ved at forskerne registrerer andre publikasjonsformer inn i feltene beregnet på vitenskapelige publikasjoner. Begge disse forhold vanskeligjør sammenligning mellom rapporteringen for 2013 og tidligere rapporteringer.

Det legges til grunn at endringene i eRapport på dette området kom noe uventet for dem som rapporterer, og at datakvaliteten vil styrkes til neste år. Det vil bli sett på muligheten for å utføre en automatisk kontroll av bibliografiske data, og veiledningsteksten i skjemaet vil bli oppdatert for å tydeligere skille vitenskapelige publikasjoner fra andre publikasjonsformer.

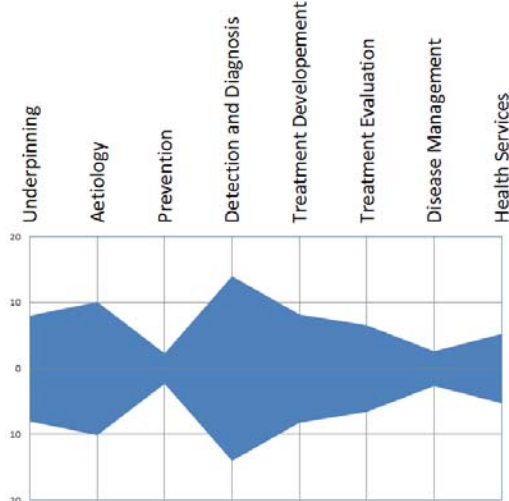
Forskningsproduksjon 2013

Forskningsprosjektene har rapportert 843 (2012; 708) vitenskapelige artikler publisert i PubMed, hvorav 530 (2012; 442) forskjellige artikler. Dette er en økning i tallet på forskjellige artikler på over 20 % fra 2012. Det er rapportert inn 54 publiserte artikler som vil inngå i en doktorgradsavhandling finansiert av Helse Vest, fordelt på 86 rapporter fra forskerutdanningsprosjekter.

I tillegg er det rapportert 174 andre vitenskapelige artikler som ikke er registrert i PubMed.

Det er rapportert 47 forskjellige avlagte doktorgrader, en nedgang på 6 % fra 2012. For forskningsprosjekter, nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre samlet er det rapportert 69 forskjellige doktorgrader, en økning på 17 % fra 2012, se rapportens del 5 for en liste over avlagte doktorgrader.

Figur 9: Andel tilgjengelige midler fordelt på forskningsaktivitet



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.

Health Research Classification System (HRCS)

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

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

Arealdiagrammet øverst til venstre viser hvordan tilgjengelige forskningsmidler fordeler seg på de åtte overordnede forskningskategoriene i klassifiseringssystemet. Det er små endringer fra år til år, noe som signaliserer en stabil forsknings- og prosjektportefølje. En liten økning under *Underpinning* i forhold til i fjor er verd å bemerke.

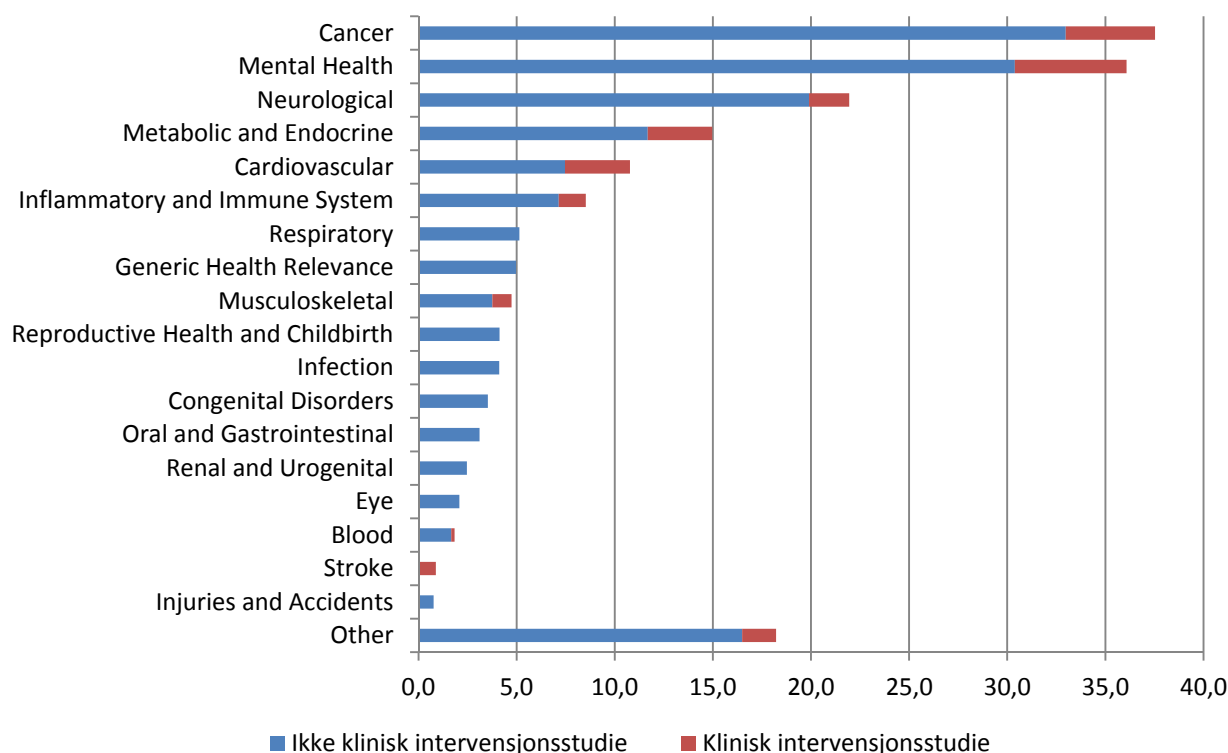
Den andre dimensjonen i HRCS er en inndeling i helsekategorier. Det er 21 forskjellige inndelinger i denne dimensjonen av HRCS. Hver kategori innbefatter forskning både på sykdom og på normal funksjon, som for eksempel vil studier av normal leverfunksjon og studier av skrumplever begge bli klassifisert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

Av de 21 kategoriene henviser 19 til bestemte områder. I tillegg er det en kategori som fanger opp forskning som er relevant for alle eller flere sykdommer og tilstander, samt forskning på helse og velvære. Denne kategorien er navngitt *Generic Health Relevance*. Den siste kategorien er en annen (*Other*) kategori og dekker forskning som ikke passer inn under den generelle kategorien eller noen av de 19 områdespesifikke kategoriene. Inndelingen i helsekategorier er basert på Verdens helseorganisasjons klassifisering av sykdomskategorier, *International Classification of Diseases (ICD)*. ICD dekker alle sykdomsområder og helsetilstander.

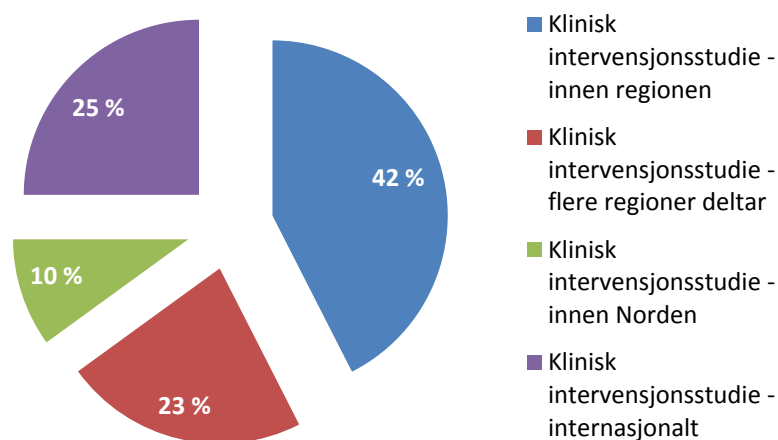
I figuren under vises tilgjengelige forskningsmidler (185,8 mill. kr) fordelt på helsekategoriene. De tre største fagområdene er kreft, psykisk helse og neurologi. Sammenlignet med 2012 rapporteringen har kreftområdet nå passert psykisk helse som det fagområdet med størst ressurstilfang. Den røde markeringen i figuren angir størrelsen av midler hvor ansvarlig for prosjektet har angitt at prosjektet er en klinisk intervensjonsstudie. Kliniske intervensjonsstudier er alle typer forsøk der deltakerne utsettes for en eller annen påvirkning. Ofte vil slike studier prospektivt fordele forsøkspersoner i behandlings- og kontrollgrupper for å undersøke et årsaks- og virkningsforhold. I oppdragsdokumentet fra Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) til de regionale helseforetakene er det nedfelt mål om å styrke pasientrettet klinisk forskning, herunder forskerinitierte, kliniske intervensjonsstudier av høy kvalitet.

Kategorien «Other» er vesentlig større enn tidligere år, og dette kan henge sammen med endringer i eRapport. I forbindelse med et nasjonalt arbeid om HRCS (se eget avsnitt om dette nedenfor), ble det diskutert hvordan denne kategorien skal håndteres, Den er et eksempel på en kategori som høres ut som, og derfor lett kan ende som en stor sekkepost, men som ifølge systemets veiledning burde ligge lavt i andel. Det anbefales derfor at man tar en ekstra kvalitetsjekk av denne kategorien.

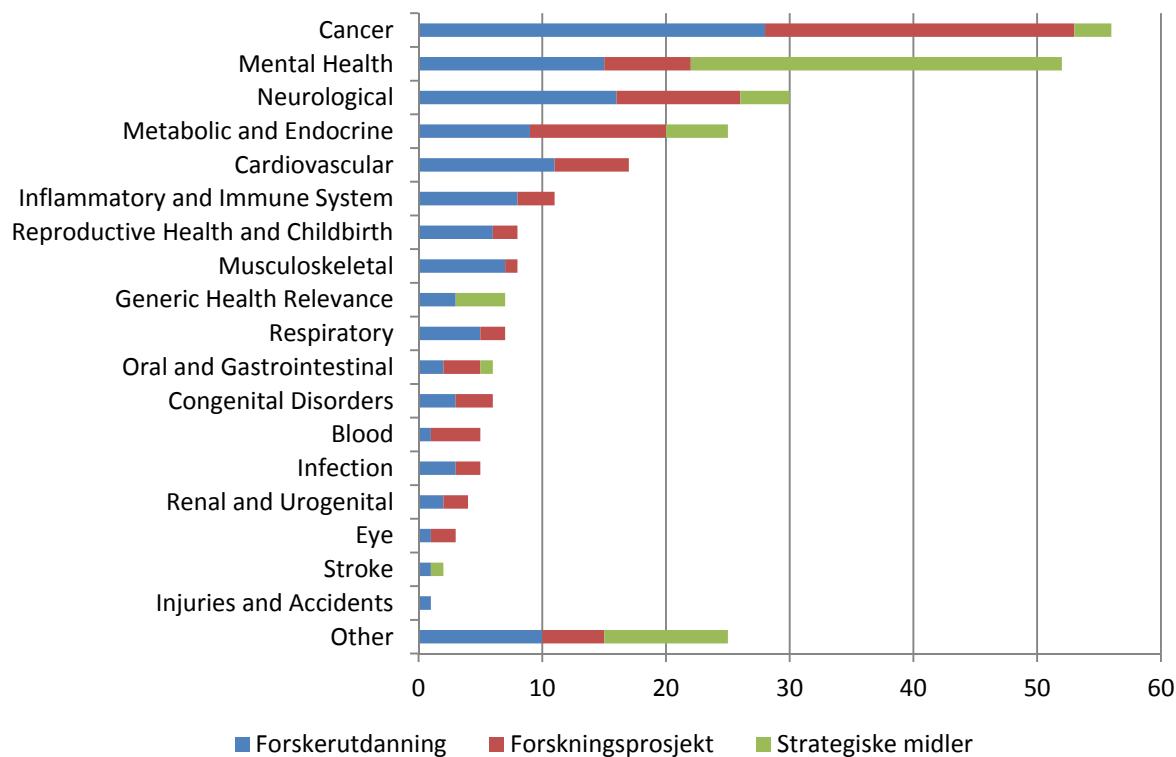
Figur 11: Andel tilgjengelige midler (mill. kr) fordelt på fagfelt – inndelt kliniske intervensjonsstudier



Også ved 2013-rapporteringen er de fleste kliniske intervensjonsstudiene regionale, jf. figuren under, men andelen regionale har gått ned fra 56 % til 42 %, mens andelen internasjonale har gått opp fra 6 % til 25 %. Totalt har 14 % av prosjektene klassifisert seg som kliniske intervensjonsstudier, det samme som året før, og disse prosjektene hadde 24 millioner til rådighet i 2013.

Figur 12 Andel kliniske intervensjonsstudier 2013 etter utstrekning

Figuren under viser antall millioner fordelt på helsekategori og prosjekttipe, og i denne sammenhengen er prosjekttypene delt inn i forskerutdanning, forskningsprosjekt og strategiske midler.

Figur 13 Helsekategori og prosjekttipe

Nasjonal samordning av bruken av HRCS

Rapporten *Health Research Classification System (HRCS) - Harmonisering og videreutvikling av bruk i Norge* ble overlevert oppdragsgiveren Helse- og omsorgsdepartementet i januar 2014.

Arbeidsgruppen under ledelse av Norges forskningsråd har bestått av representanter fra de regionale helseforetakene og CRISStin, og med observatører fra universitetene, Kreftforeningen og NIFU. Arbeidsgruppen anbefaler blant annet følgende:

Det vil være interessant å kunne utvide bruken av HRCS til å dekke mer av den nasjonale forskningsinnsatsen på helseområdet. Per i dag ser prosjektkatalogen i CRISStin ut til å være den mest lovende innfallsporten for en eventuell utvidelse. HRCS er velegnet til analyseenheter som forskningsprosjekter, men antakelig mindre egnet i totale ressursbruksmålinger.

Alle brukere av HRCS bør åpne for valg av flere kategorier per prosjekt. Muligheten for å sammenlikne på tvers av aktører er uavhengig av om man tar i bruk systemets underkategorier, og det bør være opp til aktørene om de ønsker å ta disse i bruk. Det er ulike alternativer for hvem som gjør klassifiseringen, som kan avhenge av for eksempel tilgjengelige administrative ressurser, tilgang på informasjon om forskningen, og muligheter som ligger eksisterende systemer og prosesser. Informasjon og veiledning i HRCS-systemet er viktig for god kvalitet på klassifiseringen, og alle brukere av systemet oppfordres til å sette av noe tid til kvalitetssikring.

Arbeidsgruppen fremmer i tillegg anbefalinger for en harmonisering av presentasjonen av HRCS-oversikter. Forskningsaktivitet og helsekategori bør benyttes som norske navn for de to dimensjonene Research Activity og Health Categories. Arbeidsgruppen vurderer muligheten for en felles ad hoc HRCS-analyse i et samarbeid mellom de nåværende brukerne av systemet som interessant.

Arbeidsgruppen anbefaler ikke å endre eller utvide HRCS-systemet. Behov for synliggjøring av andre forskningsområder eller tema kan med fordel legges inn i de merke- og rapporteringssystemer som eksisterer parallelt med/i tillegg til HRCS. Gruppen ser det som verdifullt å beholde systemet konstant, både med tanke på sammenlikninger over tid og internasjonale sammenlikninger.

Prosjektenes tilknytning til nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre

Andelen prosjekter som oppgir tilknytning til en nasjonal tjeneste eller regionalt kompetansesenter har gått ned de siste årene. I 2013 er det 23 % (62) som oppgir en slik tilknytning, en nedgang på 3 % fra 2012-rapporteringen. *Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR), Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM) og Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser* har flest tilknytninger.

De 62 rapportene har en samlet forskningsfinansiering fra Helse Vest på 45,1 mill.

Bruk av data fra godkjente nasjonale kvalitetsregistre

Helse- og omsorgsdepartementets satsing på nasjonale medisinske kvalitetsregistre innebærer blant annet oppbygging av et nasjonalt servicemiljø, *Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering (SKDE)*, som er lagt til Tromsø. I Helse Vest er det etablert et *Regionalt fagsenter for medisinske registre* som

har som formål å holde oversikt over kvalitetsregistrene i regionen og å være en serviceinstans for personell tilknyttet registrene. Fagsenteret har tett kontakt med SKDE.

Den nasjonale satsingen innebærer også godkjenning av registre som *nasjonale medisinske kvalitetsregistre*, som innebærer at spesielle krav til design, kvalitet og drift skal være oppfylt. I løpet av 2013 ble 12 nye registre godkjent, og følgelig er det pr. desember 2013 45 registre godkjent av Helse- og omsorgsdepartementet, hvorav 14 fra Helse Vest.

Selv om tallet på prosjekter som benytter data fra godkjente nasjonale kvalitetsregistre i sin forskning øker fra år til år, er økningen liten. I 2013 oppgir 20 prosjekter at de benytter data fra en eller flere registre, (2012: 17, 2011: 7).

Til sammen 12 av de 45 godkjente registrene er benyttet i Helse Vest-prosjekter i 2013, (se rapportens del 5 for hvilke registre som er benyttet). 13 av prosjektene oppgir at registerdataene er eneste datakilde eller utgjør en vesentlig datakilde.

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

Lover og forskrifter

Forskningsetikk og personvern

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

I 2013 er det i overkant av 200 prosjekter som har oppgitt ett eller flere godkjenningsnumre. Over 60 % av godkjenningene stammer fra de siste 3 årene, noe som betyr at godkjenningsnummeret er søkbart i SPREK, databasen til de regionale komiteene for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk⁸, se bilde under av søkesiden. Det foregår et arbeid med å koble data mellom SPREK og CRISTin, og når dette er på plass vil det være mulig å koble opp REK-numrene oppgitt i eRapport direkte til godkjenningen i SPREK.

⁸ https://helseforskning.etikkom.no/ikbViewer/page/prosjekterirek/prosjektregister?p_dim=34977&_ikbLanguageCode=n&p_operation=new

Prosjekter og generelle forskningsbiobanker i REK - prosjektregister

Til forsiden Utskriftsversjon

Prosjektregisteret omfatter prosjekter og generelle forskningsbiobanker der primærsøknad er sendt inn etter 5. mai 2009. For informasjon om prosjekter sendt inn før 5. mai 2009, må du kontakte den enkelte REK.

Søkeveiledning

Alle ordene

Nullstill søk

Avgrensning av søk

Prosjektleder:

Forskningsansvarlig:

Mappenummer:

Forskningstype:

Legemiddelutprøving
 Registerdata
 Humant biologisk materiale
 Mennesker
 Ikke helsefaglig forskning

Forskningsperiode:

Start tidligst
 Slutt senest

Prosjekt / Generell forskningsbiobank / Søknad om dispensasjon fra taushetsplikt	Prosjektleder/ Ansvarshavende	Forskningsansvarlig(e)	Periode	Sluttmelding
BestIntro (the Bergen-Stavanger- Innsbruck-Trondheim study)	Erik Johnsen	Helse Bergen HF	2011-2050	

Ved valg av antipsykotikabehandling ved schizofreni og lignende psykoser har det vitenskapelige beslutningsgrunnlaget åpenbare mangler. På gruppenivå konkluderer systematiske litteraturljennomganger med mindr...

220 av 278 rapporter (79 %) oppgir at prosjektet innebærer forskning på mennesker og helseopplysninger etter definisjonen av helseforskning i helseforskningsloven. Disse forskningsprosjektene krever godkjenning fra Regional etikkomité (REK) før datainnsamling kan påbegynnes. 6 av de prosjektene som trenger godkjenning oppgir at prosjektet er i en tidlig fase og at innhenting av godkjenning fra Regional etikkomité er under arbeid.

Tabell 20 Forskning på mennesker og helseopplysninger - andel rapporter og midler

	Andel rapporter	Andel midler
Forskning på mennesker eller helseopplysninger (helseforskningsloven)	79 %	78 %
Andre forsknings- og kvalitetssikringsprosjekter (personopplysningsloven)	5 %	5 %
Prosjekter som ikke innebærer forskning på mennesker eller helseopplysninger	15 %	17 %

Forskningsbiobank

153 av 278 rapporter (55 %) oppgir at prosjektet benytter humant biologisk materiale fra en forskningsbiobank etter definisjonen i helseforskningsloven. Nye forskningsbiobanker blir godkjent og registrert hos regional etikkomité. Tilsynsmyndighet: Helsetilsynet.

Tabell 21 Forskning på humant biologisk materiale - andel rapporter og midler

	Andel rapporter	Andel midler
Forskning ved bruk av humant biologisk materiale	50 %	48 %
Bruken av humant biologisk materiale krever ikke godkjenning	5 %	5 %
Øvrige forskningsprosjekt	45 %	46 %

Forsøksdyr

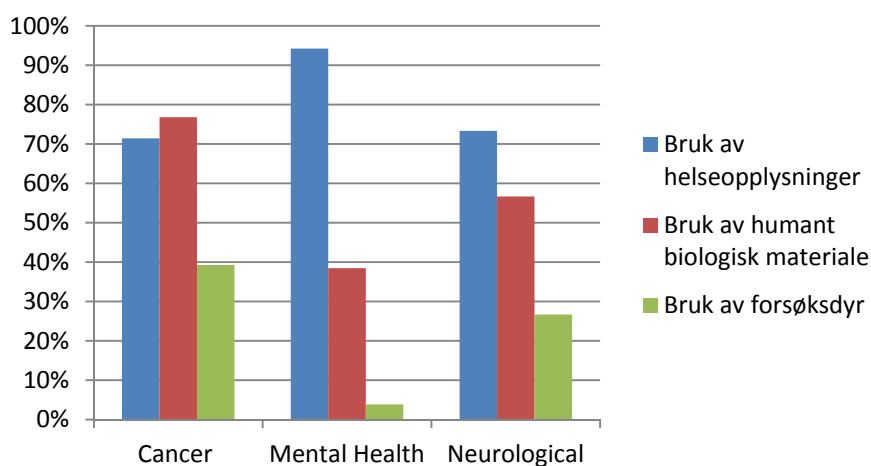
51 av 278 rapporter (18 %) oppgir at det benyttes forsøksdyr som krever godkjenning fra Forsøksdyrsutvalget. Av disse oppgir 5 prosjekter at innhenting av godkjenning er under arbeid. 5 prosjekter rapporterer at bruken av dyr i prosjektet ikke krever godkjenning etter norsk lovgivning. Tilsynsmyndighet: Mattilsynet.

Tabell 22 Forsøksdyr i forskning - andel rapporter og midler

	Andel rapporter	Andel midler
Bruk av forsøksdyr i forskningen (Forsøksdyrsutvalget)	17 %	18 %
Annen bruk av forsøksdyr (krever ikke godkjenning)	2 %	2 %
Øvrige forskningsprosjekter	82 %	80 %

Den neste figuren viser store forskjeller i bruk av helseopplysninger, humant biologisk materiale og forsøksdyr for prosjekter mellom de tre helsekategoriene som får flest midler fra Helse Vest, *Cancer*, *Mental Health* og *Neurological*.

Figur 14 Bruk av helseopplysninger, biobanker og forsøksdyr for de 3 største helsekategoriene



Administrasjon av prosjektene

Det øremerkede tilskuddet til forskning som tildeles gjennom Statsbudsjettet, skal håndteres av helseforetakene og ikke av forskningsselskap⁹. I 2012 ble det gjennomført en formidabel jobb med å overføre midlene fra forskningsselskapene Innovest AS og Stavanger helseforskning AS til helseforetakene, og fjorårets rapportering visste at dette var så godt som gjennomført. Kun noen midler hos Stavanger Helseforskning gjenstår.

Oversikten nedenfor viser hvilke institusjoner som administrerer prosjektene som har fått midler fra Helse Vest i 2013. Dette er altså tildelte midler inkl. overførte midler fra 2012, og sier ikke noe om bruken av midlene. Fra Helse Bergens oversikter ser vi at det i 2013 er brukt rundt 108 mill. av midlene som er tildelt foretaket som øremerkede tilskudd til forskning fra Helse Vest.

Tabell 23: Administrasjon av prosjektene - midler i millioner av kroner fordelt på prosjektkategori og regnskapsførende institusjon

Regnskapsinstitusjoner	Forsker- utdanning	Forsknings- prosjekt	Strategiske midler	Totalsum	Andel	Endring i andel fra 2012
Helse Bergen HF	68,3	46,4	23,1	137,8	74,2 %	-0,4 %
Helse Stavanger HF	18,4	4,9	11,7	34,9	18,8 %	1,0 %
Helse Førde HF	2,3	0,0	2,6	4,9	2,6 %	0,0 %
Helse Fonna HF	1,4	0,2	2,3	4,0	2,1 %	0,0 %
Haraldsplass Diakonale sykehus	1,7	0,6	0,7	3,0	1,6 %	0,0 %
Stavanger Helseforskning AS	0,8	0,4	0,0	1,2	0,6 %	0,3 %
Totalsum	92,9	52,5	40,4	185,8		

Under 1 % av midlene regnskapsføres nå av andre institusjoner enn helseforetak og private, ideelle institusjoner med avtale med Helse Vest. I tillegg til de 185,8 mill. er Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning delfinansiert av forskningsmidlene, og disse håndteres av Helse Bergen som administrativt ansvarlig for senteret. Belønningsmidlene, som også kommer i tillegg, omtales i punktet under.

Belønningsmidler 2013

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

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

⁹ Jf. oppdragsdokumentet 2012 fra Helse- og omsorgsdepartementet

Samarbeidsorganet har besluttet å gi belønningsmidler til hovedveileder for doktorgradene¹⁰ og til forfattere av artikler i generelle og svært betydningsfulle tidsskrifter, der doktorgrader belønnes med kr. 75 000, og Artikler i tidsskriftene som inngår i nivå 2A¹¹ belønnes med kr. 25 000 per forfatter og kr. 50 000 dersom forfatteren står først eller sist på forfatterlista.

Fra 2013 endret HOD det resultatbaserte målesystemet for helseforetak. For publikasjonsindikatorene ble nivå 2A kuttet, da en utredning viste at hensikten med nivået ikke ble oppfylt, samtidig som det har vært et ønske fra HOD om å samordne målsystemet med KD som ikke har 2A. Etter denne endringen er nivåinndelingen lik for alle tre sektorene, og nivå 2A vil ikke bli benyttet ved resultatmålingen for 2013. Dette vil også ha konsekvenser for samarbeidsorganets retningslinjer for belønning.

Rapportering for 2013

Det er i 2013 rapportert på 136 prosjektnumre og for rundt 13,3 mill., et beløp som inkluderer både tildelte belønningsmidler i 2013 (46 % av midlene) og overførte midler fra 2012 (54 % av midlene). Belønningsmidlene kommer i tillegg til midlene som er ført opp i Tabell 23. Mottakere av belønningsmidler blir bedt om å gi en enklere rapport enn den som brukes ved ordinære forskningsmidler. Belønningsmidlene forutsettes brukt til forskning, og kan benyttes til både lønn, drift og utstyr. Regnskapsrapportene fra 2013 viser at midlene benyttes til finansiering av forskergrupper og stipendiater, til konferanser og analyser.

Nye retningslinjer for håndtering av belønningsmidlene trådte i kraft i siste halvdel av 2013, og det arbeides med å få disse på plass. Hovedveiledere som kun har tilknytning til universitet eller høgskole kan benytte disse institusjonene som regnskapsinstitusjon. Hovedveiledere som har ansettelsesforhold til et foretak i regionen, skal benytte helseforetaket som regnskapsinstitusjon. Det er ikke lenger mulig å benytte forskningsselskap som regnskapsinstitusjon. Rapporteringen for 2013 viser at helseforetakene nå håndterer 44 % av midlene (2012; 27 %), forskningsselskap håndterer 23 % (2012, 46 %) og universitetene 30 % (2012; 25 %).

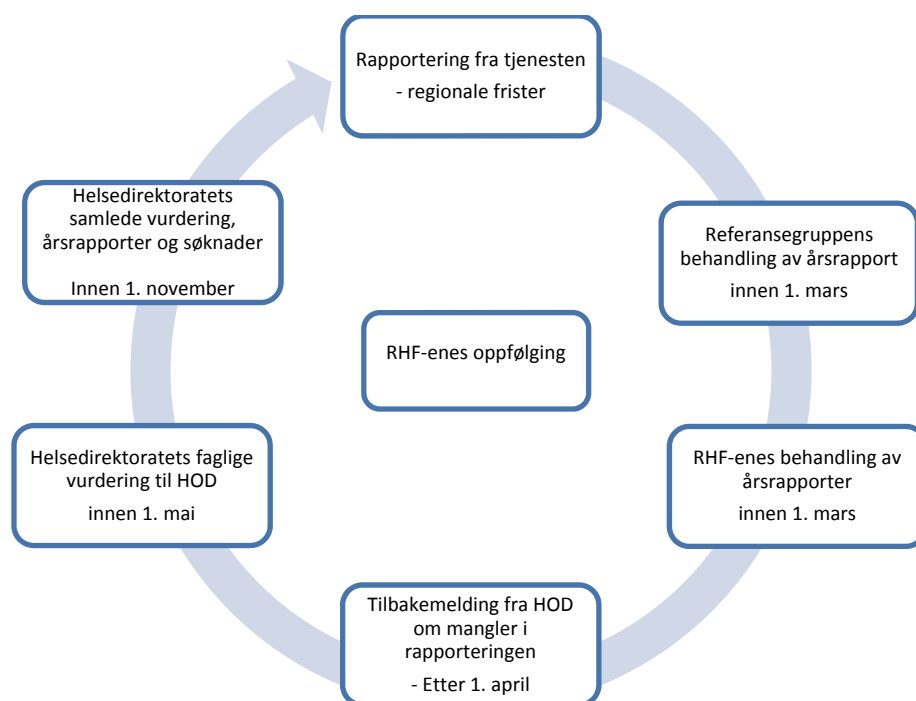
¹⁰ For belønning av doktorgrader gjelder noen presiseringer, se retningslinjene på <http://www.helse-vest.no/fagfolk/forskning/det-regionale-samarbeidsorganet/Sider/retningslinjer-og-skjema.aspx> <http://www.helse-bergen.no/forskning/samarbeidsorganet/retnlinjer/>

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

Nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre

Nasjonale tjenester omfatter nasjonale behandlingstjenester, flerregionale behandlingstjenester og nasjonale kompetansetjenester. Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) utarbeidet ny veileder¹² for dette området i 2011, og veilederen oppdateres jevnlig. Veilederen regulerer blant annet oppgavespekter, navn og innhold i tjenesten, søknads- og godkjenningsprosesser, faglig forankring og rapporteringsplikt¹³. Figuren under gir en oversikt over håndteringen av rapporter og søknader knyttet til de nasjonale tjenestene.

Figur 15 Nasjonale tjenester – rapportering og oppfølging



Tabellen under viser en oversikt over hvilke nasjonale tjenester pr. 2013 som er etablert og administrativt tilknyttet et helseforetak i Helse Vest. I tillegg viser tabellene oversikt over regionale kompetansesentre med rapporteringsplikt i 2013. *Norsk senter for maritim medisin* har sendt egen rapport til Helse Vest, og er følgelig ikke inkludert i årets faglige rapport.

Tabell 24 Antall nasjonale tjenester og regionale sentre

Type tjeneste	Helse Bergen	Helse Stavanger	Totalt
Nasjonale behandlingstjenester	7	0	7
Flerregionale behandlingstjenester	5	0	5
Nasjonale kompetansetjenester	8	1	9
Regionale kompetansesentre	6	3	9
Totalt	26	4	30

¹² Veilederen er knyttet opp mot *Forskrift nr. 1706 av 17. desember 2010 om godkjenning av sykehus, bruk av betegnelsen universitetssykehus og nasjonale tjenester i spesialisthelsetjenesten, kapittel 4.*

¹³ Regjeringen nettside for nasjonale tjenester: <http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/tema/sykehus/nasjonale-tjenester-i-spesialisthelsetje.html?id=614574>

Det er ingen endring i tallet på tjenester og sentre fra i fjor, med unntak av at *Nasjonal kompetansetjeneste for porfyri (NAPOS)* er samordnet med *Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser (NKSD)* (Helse Sør-Øst). Formålet med samorganisering av sjeldnesentrene under NKSD er å bedre kvaliteten på tjenestene til personer med sjeldne diagnoser og deres familie gjennom styrket brukermedvirkning, synliggjøring av sjeldenfeltet, enklere tilgjengelighet, ivaretagelse av grupper som ikke har tilbud i et kompetansesenter i dag, styrket faglig samarbeid samt mer effektiv utnyttelse av ressursene. Det er inngått avtale mellom Helse Sør-Øst og Helse Vest om samordningen mellom NAPOS og Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser. Aktiviteten i NAPOS rapporteres gjennom den nye nasjonale tjenesten.

Nettportalen

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

Forankring

Alle rapporter forankres administrativt gjennom vertsinstitusjonen.

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

På bakgrunn av årsrapportene og referansegruppenes vurdering av årets aktiviteter foretar Helsedirektoratet en gjennomgang for å vurdere hvorvidt de nasjonale tjenestene tilfredsstillende oppfyller kravene i forskriften og har oppfylt sine oppgaver, eller om det er grunnlag for endring eller eventuelt avvikling av enkelte tjenester. Fra og med rapporteringen for 2011 er Helsedirektoratets vurdering av årsrapportene synliggjort gjennom portalen for nasjonale tjenester. Fra rundt 1. mai 2013 vil Helsedirektoratets vurderinger av 2013-rapportene bli tilgjengelig, (se også Figur 15 på side 43).

Endringer i rapporteringsskjema

Det ble gjennomført noen endringer i skjemaet før rapporteringen for 2013, i første rekke for å tilpasse rapporten til veilederen for nasjonale tjenester og dens fokus på resultatmål og tjenestenes nasjonale oppgaver. I tillegg er det nå blitt mulig å spesifisere hvilken rolle de ulike medlemmene i referansegruppene har (regional representant, brukerrepresentant, representant fra kommunale instanser m.v.).

Fra og med rapporteringen for 2013 skal det kun rapporteres vitenskapelige artikler, se illustrasjon under. Tidligere var det også mulig å rapportere «Andre publikasjoner».

Bilde 2 Rapportering av forskning - bilde fra rapporteringsskjema

C: Forskning 2013 [\[Veiledning\]](#):
 Det skal registreres forskningsproduksjon som er relevant for og knyttet til tjenesten.

[Legg til vitenskapelige artikler](#)

[Legg til andre vitenskapelige publikasjoner 2013, ikke registrert i PubMed](#)

Tidligere i rapporten er det gjort en vurdering av konsekvensene rundt endringen av registreringen av vitenskapelige artikler, se avsnittet

Forskningsproduksjon på side 32. I årets rapport vil det derfor i liten grad bli fokusert på vitenskapelige publikasjoner.

Referansegrupper – nasjonale tjenester

Referansegruppene skal sikre at de nasjonale tjenestene blir organisert og drevet i tråd med kriteriene fastsatt i forskrift og veileder. De faglige referansegruppene skal ha en funksjon i forhold til å følge opp hvilke indikasjoner (ICD-10 koder mv) som inngår i tjenestene, og hvordan rett til fornyet vurdering kan ivaretas på en likeverdig, hensiktsmessig og kostnadseffektiv måte innenfor tjenestenes ansvarsområder. Faglige referansegrupper for nasjonale og flerregionale behandlingstjenester skal følge med på om det er en geografisk skjevfordeling av pasienter til den aktuelle tjenesten. Faglige referansegrupper vil også kunne tilrettelegge for vitenskapelige studier og forskningssamarbeid samt vurdere data fra medisinske kvalitetsregistre. Det er utarbeidet et kjernemandat for referansegrupper.

Referansegruppene skal bestå av en representant fra hvert regionalt helseforetak og en representant for selve tjenesten. Gruppene skal også ha brukerrepresentasjon. Dersom tjenesten har vurdert at brukerrepresentasjon ikke er hensiktsmessig, skal dette begrunnes. Den enkelte tjeneste vurderer selv om det også er hensiktsmessig å ha med representanter fra andre deler av forvaltning.

Alle nasjonale tjenester i vår region har opprettet referansegruppe, og 57 % av referansegruppene har også med en eller flere brukerrepresentanter. I rapportene fra hver enkelt tjeneste (se rapportens del 2) finnes en oversikt over referansegruppen (navn, epost, region og rolle).

Forskningsproduksjon

De nasjonale og regionale tjenestene rapporterte 286 (2012; 248) vitenskapelige artikler publisert i PubMed, hvorav 263 (2012; 235) forskjellige artikler. Dette er en økning i tallet på forskjellige artikler på over 12 % fra 2012. Det er fortsatt kompetansetjenestene/kompetansesentrene som rapporterer flest vitenskapelige artikler – over 90 % av artiklene er rapportert derfra.

I tillegg er det rapportert 271 andre vitenskapelige artikler som ikke er registrert i PubMed.

Det er rapportert 30 forskjellige doktorgrader som er faglig relatert til en nasjonal eller regional tjeneste, en økning på 37 % fra 2012. For forskningsprosjekter, nasjonale tjenester og regionale

kompetansesentre samlet er det rapportert 69 forskjellige doktorgrader, en økning på 17 % fra 2012, se rapportens del 5 for en liste over avlagte doktorgrader.

Forskningsprosjekter og -nettverk

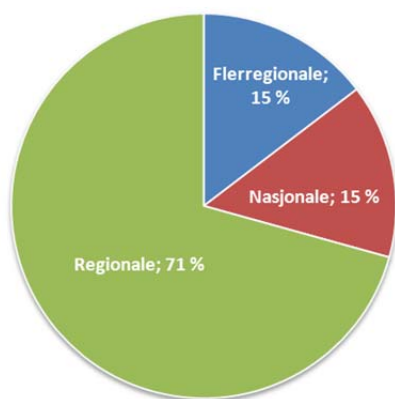
Nasjonale tjenester

Nasjonale tjenester har et ansvar for å delta i forskning og for å etablere forskernettverk, jf. HODs veileder¹⁴. I rapporteringen skal det derfor blant annet gjøres rede for antall pågående forskningsprosjekter og deltakelsen i disse fra de øvrige helseregionene, og det spørres spesifikt om deltakelse i analyse og publisering.

Totalt er det rapportert 239 prosjekter knyttet til de nasjonale tjenestene, en økning på 12 % i forhold til tidligere år. I figuren nedenfor vises andel av forskningsprosjekter fordelt etter grad av samarbeid med andre regioner. Andelen nasjonale (deltakelse fra alle regioner) og flerregionale (deltakelse fra minst 2 regioner) prosjekter har hatt en liten nedgang fra 2012 (32 %), selv om andelen nasjonale prosjekter har hatt en liten økning (13 % i 2012).

Selv om det er en økning i antall prosjekter, er andelen prosjekter med aktivt samarbeid fra andre regioner konstant.

Figur 16: Forskningsprosjekter tilknyttet nasjonale tjenester, andel samarbeid 2013



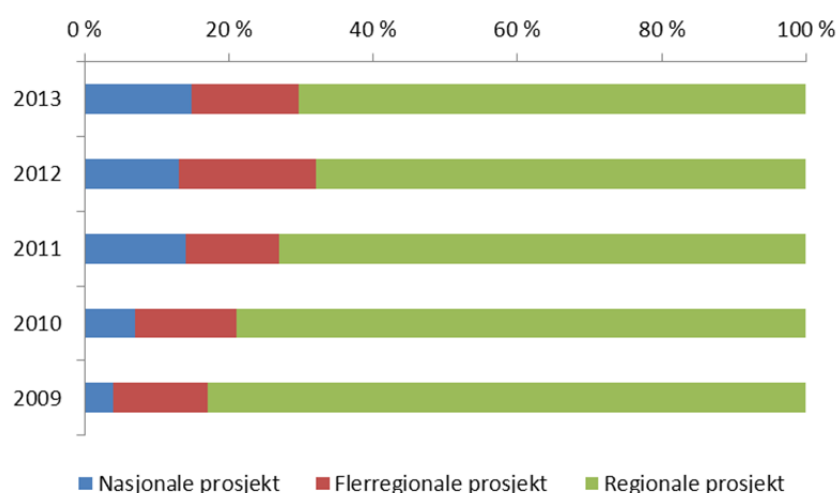
18 av de 21 nasjonale tjenestene oppgir å ha pågående forskningsprosjekter, og 16 tjenester har nasjonale eller flerregionale prosjekter, en økning fra i fjor. Fem nasjonale tjenester oppgir å ha nasjonale prosjekter (antall prosjekter i parentes):

- Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftelårbrudd (27)
- Nasjonal kompetansetjeneste for Multippel sklerose (5)
- Flerregional behandlingstjeneste for leppe-kjeve-ganespalte (1)
- Nasjonal kompetansetjeneste for tropiske infeksjonssykdommer (1)
- Nasjonal kompetansetjeneste i gastroenterologisk ultralyd (1)

¹⁴ <http://www.regjeringen.no/upload/HOD/SHA/Veiledernasjonaltjenester01022013b.pdf>

Figuren nedenfor viser utviklingen de siste 5 årene av andel prosjekter med involvering fra flere regionale helseforetak:

Figur 17 Forskningsprosjekter knyttet til nasjonale tjenester - andel nasjonale, flerregionale og regionale 2009 – 2013



Nasjonale og regionale tjenester

Figuren ovenfor viser de *nasjonale* tjenestene i forhold til pågående forskningsprosjekter. For alle tjenestene samlet har 24 av 32 nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre/tjenester pågående forskningsprosjekter, og totalt er det rapportert 305 pågående forskningsprosjekter, en økning på 7 % fra 2011. Prosjektene er fordelt på 74 % regionale prosjekter, 14 % flerregionale prosjekter og 12 % der det er deltakere fra alle helseregioner i samarbeid om analyse og publisering.

Vel 60 % av prosjektene ble startet opp i løpet av de tre siste årene (samme som i fjor), men det er også registrert prosjekter som startet opp allerede i 2003.

Undervisning, informasjons- og veiledningsvirksomhet

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

Undervisning

Samtlige nasjonale tjenester og regionale sentre har bidratt til utdanning av helsepersonell, og det rapporteres om til sammen 7730 undervisningstimer, der de nasjonale tjenestene står for 84 % (en liten økning fra i fjor). 40 % av de rapporterte undervisningstimene utført av de nasjonale tjenestene

var rettet mot flere eller alle regioner i Norge, en økning på 6 % fra i fjor. Denne andelen har vært økende de siste 3 årene. 20 av 21 nasjonale tjenester har undervist helsepersonell fra andre regioner; Unntaket er Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling.

Informasjons- og veiledningsvirksomhet

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

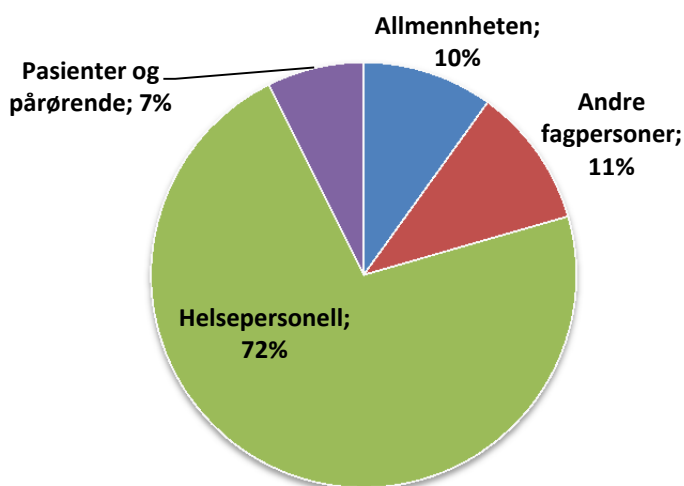
Det er registrert 827 aktiviteter innen informasjons- og veiledningsaktivitet, og 62 % utgår fra de nasjonale tjenestene. Tabellen under gir et bilde på hvordan aktiviteten innen hver av de to gruppene «Nasjonal tjeneste» og «Regionalt senter», fordeler seg på målgrupper i egen region versus andre regioner. For nasjonale tjenester har aktivitetene knyttet mot andre regioner økt med 5 % siden i fjor.

Tabell 25 Veiledning og informasjon rettet mot regionale målgrupper og målgrupper i andre regioner

Målgruppe i	Nasjonal tjeneste	Regionalt senter
Egen region	49 %	60 %
Flere eller alle regioner	51 %	40 %
Totalsum	100 %	100 %

Figuren under viser at det er helsepersonell som er hovedmålgruppen for aktiviteten i de nasjonale og regionale tjenestene.

Figur 18 Målgrupper for veiledning og informasjon



Kvalitetsverktøy

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

De nasjonale tjenestene og regionale sentrene har rapportert inn 78 ulike kvalitetsverktøy som fordeler seg slik på type og etter etableringstidspunkt:

Tabell 26: Kvalitetsverktøy og etableringstidspunkt

Kvalitetsverktøy	Etablert 2013	Etablert før 2013	Totalt
Biobank	0 %	100 %	13
Medisinsk kvalitetsregister	19 %	81 %	21
Nasjonal retningslinje	13 %	87 %	39
Regional retningslinje	20 %	80 %	5
Totalsum			78

19 av 21 nasjonale tjenester har rapportert inn kvalitetsverktøy. Tilsvarende tall for regionale tjenester er 3 av 9. I rapportens del 5 finnes en oversikt over hvilke medisinske kvalitetsregistre og biobanker som er rapportert.

Del 2:

Nasjonale tjenester

Regionale kompetansesentre

Nasjonal behandlingstjeneste L-HB1:

Nasjonal behandlingstjeneste for avansert brannskadebehandling

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

Den nasjonale behandlingstjenesten omfatter intensivbehandling og kirurgi ved store brannskader, omfattende høyvoltskader, samt tilstander som trenger tilsvarende behandling (toksisk epidermal nekrolyse/ Stevens-Johnsons syndrom og nekrotiserende fasciitt). Avansert brannskadebehandling ved Brannskadeavsnittet (BSA) ved Haukeland universitetssjukehus inkluderer akuttbehandling av pasienter med store flammeskader, etseskader, elektriske skader og skoldingsskader samt rekonstruksjon av sekveler som følge av disse. Man tilstreber en totalbehandling av pasienten både med hensyn til fysiske skader, psykiske traumer og posttraumatisk rehabilitering. BSA tilbyr innleggelse av barn med skader som omfatter mer enn 5 % av kroppsoverflaten, og voksne med skader som dekker over 15 % av kroppsoverflaten. Man tilbyr også behandling av pasienter med dype brannskader i ansikt, på hender og på kjønnsorgan. Pasienter innlagt ved BSA krever generelt flere kirurgiske inngrep samt omfattende sår- og intensivmedisinsk behandling, hvilket medfører langvarige opphold. Under oppholdet er det nødvendig med omfattende trening med fysioterapeut, og de fleste pasienter har behov for rehabiliteringsopphold etter utskrivelse.

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

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

Bemanning: 42,7 sykepleierårsverk, 3 plastikkirurgiske legeårsverk, 3 anestesilegeårsverk, 1 fysioterapiårsverk, 0,4 sosionomårsverk, 0,4 psykolog/psykiaterårsverk, 0,5 portørårsverk, 1 renholdsarbeiderårsverk, 0,5 sekretærårsverk.

Brannskadeavdelingen ved Haukeland universitetssykehus har totalt 8 sengeplasser, hvorav 5 plasser til respiratorpasienter. Dette er i tråd med europeiske retningslinjer som anbefaler en respiratorplass per million innbygger. Brannskadeavdelingen disponerer i tillegg senger på plastikkirurgisk sengepost for pasienter med mindre brannskader. 116 pasienter var innlagt i 2013. Av disse hadde 98 pasienter alvorlige brannskader eller brannskaderelaterte lidelser. 18 av de 116 pasienter hadde mindre brannskader og ble innlagt på plastikkirurgisk sengepost. Av de alvorlige brannskader hadde 54 flammeskader, 33 skoldingsskader, 7 kontaktskader, 3 høyvoltskader og 1 etseskader. De siste seks år har antall pasienter ligget mellom 68 og 98 med en gjennomsnitt på 86. 41 pasienter var barn under 16 år, de fleste med skoldingsskader. En pasient med Toxisk epidermal nekrolyse ble behandlet. 13 pasienter med andre diagnoser ble overført fra sykehusets generelle intensivavdeling for å avlaste denne avdelingen. Det ble utført 169 operasjoner på Sentral operasjonsavdeling og ca. 1300 sårstell på avdelingen utført i anestesi. I tillegg ble 70 pasienter operert for sequele ("følgetilstander") etter brannskader. Pasienter med sequele får i samarbeid med Hudavdelingen også tilbud om behandlingen med CO2-laser. 187 polikliniske konsultasjoner (Tverrfaglig brannskadepoliklinikk) for følgetilstander etter brannskader ble gjennomført.

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

- Flammeskader voksne: Antall: 48 pas., gj.snitt % TBSA 25 %, gj.snittantall liggedøgn: 24
- Skoldingsskader voksne: Antall: 7 pas., gj.snitt % TBSA 10 %, gj.snittantall liggedøgn: 11
- Kontaktskader voksne: 0
- Høyvolt skader voksne: Antall: 1 pas., gj.snitt % TBSA 7 %, gj.snitt antall liggedøgn: 7
- Kjemiske skader: Antall: 1 pas., gj.snitt % TBSA 1 %, gj.snitt antall liggedøgn: 1
- Flammeskader barn: Antall: 6 pas., gj.snitt % TBSA 14 %, gj.snitt antall liggedøgn: 17
- Skoldingsskader barn: Antall: 26 pas., gj.snitt % TBSA 10 %, gj.snitt antall liggedøgn: 11

- Kontaktskader barn: Antall: 7 pas., gj.snitt % TBSA 2 %, gj.snitt antall liggedøgn: 7
- Elektriske skader barn: Antall: 2 pas., gj.snitt % TBSA 4 %, gj.snitt antall liggedøgn: 1
- Kjemiske skader barn: 0

Fire leger, åtte intensivsykepleiere og to fysioterapeuter deltok ved EBA (European Burn Association) kongress i Wien, 28.-31. august med 7 orale presentasjoner og to posterpresentasjoner. Fem intensivsykepleiere deltok på Sykepleiesymposiet i Bergen. K. Ulven vant med sin posterpresentasjon "Risk management to prevent scalds in children between 0 and 3 years of age" Prisen for Beste Posterpresentasjon i Wien. E. Haugsmyr vant med sin Posterpresentasjon "Konsultasjoner fra Klinikk for psykisk helsevern barn og unge til brannskadde barn 1984-2011" Posterprisen i Sykepleiesymposiet, i Bergen. Åtte sykepleiere deltok i andre kurs og konferanser om intensivmedisin og traumebehandling.

To arbeidsgrupper har utarbeidet en lokal og nasjonal beredskapsplan og resultatene skal sendes våren 2014 inn til Helse Vest.

Det ble utarbeidet variabler og søkt om konsesjon for Norsk Brannskaderegister. Konsesjon for ti år ble gitt fra Datatilsynet i desember 2013. Gradvis oppstart med registrering av egne pasienter fra 1.1.2014. Den endelige etablering går via Helse Vest.

Det er opprettet et tverrfaglig nettverk for forskning ved Brannskadeavdelingen i den hensikt å styrke eksisterende og igangsette nye prosjekter ved Brannskadeavdelingen. I den forbindelse er det ansatt en 20 % stilling som spesialrådgiver for forskning ved avdelingen.

En pasient med en 96 % stort 2. og 3. grads brannskader ble vellykket behandlet. Dette er den største brannskaden i avdelingens historie som har overlevd.

Antall innbygger i Norge, antall behandlede pasienter for akutte brannskader, antall behandlede pasienter for squeue etter brannskader og behandlingstiden (1-1,5 behandlingdager per % skadet areal) er i tråd med anbefalinger fra European Burn Association.

Ingen pasienter fra andre sykehus som oppfyller overføringskriteriene har blitt avvist.

I noen tilfeller har vi sett at andre plastikkirurgiske avdelinger har prøvd å behandle store brannskader. Disse pasientene har blitt til dels utilstrekkelig revidert eller infisert overført til oss. Dette skal tas opp i referansegruppe våren 2014.

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

I desember 2013 underviste avdelingen Overlegegruppen i forsvarets sanitet (FSAN) i akutt brannskadebehandling, intensivmedisinske og infeksjonmedisinske aspekter. Både leger og sykepleier har hatt undervisning ved andre sykehus (Trondheim, Haugesund, Førde, Ålesund, Tromsø).

Det er annonsert neste Tverrfaglige Brannskadekurs (5.+6. mars 2014) i lege- og sykepleier tidsskrifter.

Leger fra Brannskadeavdelingen har utført brannskadeoperasjoner på en pasient ved Ålesund sykehus, også intensivsykepleier fra Haukeland har bidratt i behandlingen i Ålesund.

Avdelingen har bidratt med et kapittel i Akuttveileder i pediatri, 7 orale presentasjoner og to posterpresentasjoner ved internasjonale Kongresser, i tillegg presentasjoner ved nasjonale symposier.

Avdelingen stiller med instruktør og sender personell til EMSB (Emergency Management of Severe Burns) kurs. Dette er et felles nordisk kurs og arrangeres ca. 2 ganger per år i Helsinki.

Ingen pasient som oppfyller overføringskriterier ble avvist. Når andre avdelinger ikke er komfortabel i behandlingen av mindre skader er vi behjelpelig med overføring til oss alternativt til andre plastikkirurgiske avdelinger. Behandlingstiden med ca. 1 liggedøgn per skadet andel % TBSA er kort.

Nøkkeltall 2013

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Helse Vest RHF: 57
 - Helse Sør-Øst RHF: 40
 - Helse Midt-Norge RHF: 12
 - Helse Nord RHF: 7

35 pasienter fra Helse Vest RHF oppfylte henvisningskriteriene for Brannskadeavdelingen, 22 pasienter ble innlagt pga lokalfunksjon som Haukeland Universitetssykehus har. Av de 22 pasienter ble 4 kortvarig innlagt på Brannskadeavdelingen, 18 pasienter med lettere brannskader ble innlagt på Avdeling for plastikkirurgi.

ICD-10 koder: T31.0-9, T95.0-4, T95.8

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 60 timer
 Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 150 timer
 Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 2800 timer
 Flere regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 45 timer
 Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 50 timer
 Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 920 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 52,50
- 13 forskningspublikasjoner i 2013
- 3 forskningsprosjekter
- 3 kvalitetsverktøy
- 8 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden: <http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1256>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

- Thomas Sjøberg (thomas.sjoberg@unn.no), Helse Nord RHF, Referansegruppens leder
- Johan Arnt Hegvik (johan-ah@online.no), Helse Midt-Norge RHF, Regional representant
- Rune Kløvtveit (rune.klovtveit@lifi.no), Helse Sør-Øst RHF, Brukerrepresentant
- Christian Askenberg (askc@uus.no), Helse Sør-Øst RHF, Regional representant
- Henning Onarheim (henning.onarheim@helse-bergen.no), Helse Vest RHF, Regional representant

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

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

Nasjonal behandlingstjeneste L-HB4:

Nasjonal behandlingstjeneste i strålekniv

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

Den nasjonale tjenesten omfatter behandling ved godartede intrakranielle svulster, spesielt der de er vanskelig tilgjengelige kirurgisk, AV malformasjoner, hjernemetastaser (spesielt solitære) og primære hjernesvulster (supplerende til kirurgi, konvensjonell strålebehandling og stråleterapi). Helsehjelpen omfatter stereotaktisk, intrakraniell strålebehandling gitt i form av enkeltfraksjon. Strålekniven (gammakniven) er en maskin som sender 201 radioaktive stråler inn mot et punkt hvor disse krysser hverandre. Ved hjelp av en stereotaktisk ramme festet til pasientens hode, kan vi plassere det område vi ønsker å behandle (målpointet) slik at dette faller sammen med krysningspunktet for strålene og derved oppnår vi en meget høy stråledose i det område vi ønsker å behandle. Kort utenfor dette område er stråledosen liten.

www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/nevrokirurgisk/Sider/seksjon-for-gammakniv.aspx

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

Antall behandlede pasienter i 2013 var 379 hvilket er omtrent det samme som året før. Resultatene samles systematisk og blir gjennomgått. Det er utarbeidet veiledningsmaterieell for pasienter med hensyn til resultater osv. Tjenesten har som mål at resultatene skal være like gode som det som oppnås andre steder i verden og at tjenesten således vil være en god behandling for norske pasienter.

Nøkkeltall 2013

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Helse Vest RHF: 201
 - Helse Nord RHF: 30
 - Helse Midt-Norge RHF: 61
 - Helse Sør-Øst RHF: 87

Utdanning av helsepersonell

Alle regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 3 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 10 timer

Andre nøkkeltall:

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

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1257>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

- Paal-Henning Pedersen (Paal-Henning.Kristian.Pedersen@helse-bergen.no), Helse Vest RHF, Referansegruppens leder
- Roar Kloster (Roar.Kloster@unn.no), Helse Nord RHF, Regional representant
- Geimund Unsgard (Geimund.Unsgard@ntnu.no), Helse Midt-Norge RHF, Regional representant
- Eirik Helseth (EHELSETH@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF, Regional representant

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

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

Nasjonal behandlingstjeneste NK-HB3:

Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling

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

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

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

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

Kjerneoppgaven av seksjonen er behandling av pasienter med behov for elektiv HBO for godkjente indikasjoner. Alle pasienter med godkjent indikasjon og fravær av kontraindikasjoner ble godkjent for behandling. Vi har i 2013 behandlet 164 pasienter, fordelt på følgende hoveddiagnoser i prosent etter hyppighet:

- Kjeverelaterte stråleskader: 43 %
- Stråleskadet tarm: 16 %
- Stråleskadet blære: 11 %
- Xerostomi: 12 %
- Øvrige hode-hals relaterte stråleskader: 6 %
- Osteoradionekrose: 9 %
- Annen stråleskade: 4 %
- Ikke strålerelaterte tilstander: 4 %

Det ble totalt gitt 3547 trykkammerbehandlinger, i snitt 21 per pasient.

Alle pasienter ble behandlet innenfor garantitid, som var 6 måneder for 85 % av pasientene, 3 måneder for 12 % og 1 måned eller kortere for de resterende 3 %. Fristbrudd ble unngått ved at pasienter ble behandlet etter vanlig arbeidstid i en periode på 6 uker i mai/juni 2013.

Avdelingen deltar i forskningsprosjekter innenfor effekt av hyperbar behandling på infeksjoner og stråleforandringer i blæren. Publikasjoner i år omfatter effekt av HBO på orofacial mikrosirkulasjon, effekt av HBO på livskvalitet hos pasienter med stråleskader og oxygenets lungetoxicitet. Et prosjekt om øye-relaterte bivirkninger av HBO er blitt fullført i 2013, og et kvalitetsregister for behandlingen er blitt opprettet. Avdelingen er aktiv i kompetansenettverket av skandinaviske miljøer for hyperbar oksygenbehandling og implementerer de felles retningslinjene innen faget i egen rutine. Avdelingen bidrar til økt kunnskap om faget ved undervisning som oppført, men aktiviteten var redusert i forhold til året før pga. endringer i bemanning samt permisjon og sykdom av den mest erfarne legen på seksjonen.

Vi har gjennomført revisjon av internettsidene våre, som inneholder velorganisert og lett tilgjengelig informasjon om hyperbar behandling generelt, indikasjoner og kontraindikasjoner, krav til henvisninger, informasjonsvideo, praktisk informasjon. Dette er delt opp for henvisende lege og pasienter for å møte de spesifikke behovene. Her er det også linker til relevant litteratur.

Vi mener likeverdig tilgang for pasienter fra alle helseregioner er dokumentert i relativt lik fordelt antall henvisninger og pasienter godtatt for behandling. Reise og opphold blir dekket for pasienter, uavhengig av hvor i landet de kommer fra.

Avdelingen har over lang tid ikke hatt en fungerende referansegruppe. Den formelt fremdeles eksisterende referansegruppen med leder er nevnt nedenfor, men denne gruppen har ikke vært aktivt. For tiden har kun et av medlemmene sagt seg villig til å fungere som representant i referansegruppen

videre, hun representerer Helse Vest og kan således ikke fungere som leder. Vi har flere ganger før, og også i fjor tatt initiativ for å få oppnevnt nye representanter til en fungerende referansegruppe, blant annet ved hjelp av avdelingsdirektør, sykehusets fagdirektør og senest også vårt regionale helseforetak. Forslag til navngitte representanter er blitt sendt til de ulike andre helseforetakene og relevant pasientorganisasjon, men tilbakemeldinger mangler og puring er blitt sendt senest 13. januar 2014. Vi håper veldig på å få opprettet en aktiv referansegruppe i løpet av 2014.

Seksjonen rapporterer årlig til helsedepartementet.

Generelt om årets rapport:

Tidligere rapporter har vært forfattet av ledere på seksjonen med tilsvarende overordnet ansvar, administrativ kunnskap og faglig forankring. Pga. sykdom av seksjonsleder Guro Vaagbø er årets rapport forfattet av en av overlegene som er relativ ny på seksjonen og som ikke har hatt overordnet administrativ eller faglig ansvar. Rapporten er laget etter beste evne men med noen begrensninger som resultat av uforutsett personellsituasjon. Data er hentet fra sykehusets pasientadministrative system.

Det er utarbeidet og tatt i bruk ny informasjonsbrosjyre om hyperbar oxygenbehandling, som er tilgjengelig i trykt versjon og på internettet via våre hjemmesider. Hjemmesiden er lett tilgjengelig og dukker opp på første siden når man f.eks. via «google» søker på stikkord som «hyperbar oxygenbehandling», «hyperbar oxygenbehandling bergen», «stråleskader hyperbar oxygen», «trykkammer». Den beskriver indikasjoner, kontraindikasjoner, måten behandlingen foregår på, krav til henvisninger, link til relevant litteratur, forskningsresultater avdelingen er involvert i, resultat fra undersøkelse i kvalitetsregisteret.

Mål for vår behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oxygenbehandling er

1. at alle pasienter henvist med godkjent indikasjon for hyperbar oxygenbehandling og som ikke har kontraindikasjoner blir behandlet,
2. at alle pasienter godkjent for behandling får denne innenfor garanti-tiden,
3. at det er lik tilgang til behandling hos oss fra alle helseregioner.

Alle pasienter henvist og godkjent for behandling er blitt behandlet og dette innenfor garanti-tiden. Oversikt over antall henvisninger og antall pasienter godkjent for behandling viser at det er relativ lik fordeling mellom helseregionene, mindre avvik i antall behandlinger er gjenspeilet i mindre forskjell i antall henvisninger. Resultatmålene er således oppfylt.

Nøkkeltall 2013

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Helse Vest RHF: 29
 - Helse Sør-Øst RHF: 85
 - Helse Midt-Norge RHF: 26
 - Helse Nord RHF: 21

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

Vi mottok i 2013 247 nye henvisninger, hvorav 80 ble avvist (39 manglet medisinsk indikasjon, 29 manglet tilstrekkelige opplysninger, 4 var feilregistrert, 1 var allerede behandlet, 7 ble avvist av andre årsaker).

Her vises fordeling per fylke av antall henviste, antall godkjent for behandling, med andel per 100.000 innbyggere i parentes:

- Helseregion Sør-Øst:
114 henvist (4,0), 85 godtatt (3,0)
- Helseregion Vest:
58 henvist (5,5), 29 godtatt (2,8)
- Helseregion Midt-Norge:
44 henvist(6,3), 26 godtatt (3,8)
- Helseregion Nord-Norge:
31 henvist(6,5), 21 godtatt (4,5)

Alle pasienter fra egen region ville også blitt behandlet om de var henvist fra annen region. Vi behandler henvisningene like uavhengig av hvilken region pasienten kommer fra og mener at pasientfordelingen etter helseregioner gjenspeiler dette.

ICD-10 koder:

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

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 12 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 8,80
- 3 vitenskapelige artikler
- 5 forskningsprosjekter
- 3 kvalitetsverktøy
- 1 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

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

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1262>.

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

- Lene Mathisen (mathisen_lene@hotmail.com), Helse Sør-Øst RHF, Referansegruppens leder
- Olav Sivertsen (olav.sivertsen@unn.no), Helse Nord RHF, Regional representant
- Geir Støre (gstore@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF, Regional representant
- Eva Martina Moter Erichsen (eva.martina.moter.erichsen@helse-bergen.no), Helse Vest RHF, Regional representant

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

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

Nasjonal behandlingstjeneste L-HB5:

Nasjonal behandlingstjeneste for yrkesmedisinsk utredning av yrkesdykkere

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

Den nasjonale tjenesten omfatter første gangs utredning av helseeffekter av yrkesdykking, og samarbeid om videre oppfølging med primær- og spesialisthelsetjeneste der dykkeren bor. Tjenesten skal gi yrkesdykkere en enhetlig, tverrfaglig høyt kompetent utredning med tanke på mulige langtidseffekter av dykking, og sikre at alle får tilbud om et strukturert oppfølgings- og behandlingsprogram. Dykkere eksponeres for en rekke faktorer som potensielt kan gi akutt og langtids helseskade. Dekompresjonsstress kan gi akutt trykfallssyke med affeksjon av nervesystemet (hodepine, konsentrasjonsvansker, lammelser), ledd og hud. Alvorlige hendelser i forbindelse med dykking kan gi akutte og kroniske psykiske plager. Langtidseffektene av dykking og sekveler av trykfallssyke omfatter også redusert lungefunksjon og skader i hjerne og ryggmarg.

www.dykkemedisin.info

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

- *Yte helsehjelp til alle pasienter som har behov for den aktuelle høyspesialiserte behandlingen.*
Vi mottar pasienter gjennom enkel henvisning fra allmennleger, spesialisthelsetjenesten og NAV. Vi kjenner til et tilfelle hvor NAV henviste en dykker til annen og uriktig instans.
- *Overvåke og formidle behandlingsresultater.*
Vi gjennomgår utredningsresultatene til hver enkelt dykker i det tverrfaglige teamet før endelige konklusjoner trekkes. Vi deltar i nasjonale og internasjonal kurs, seminarer og konferanser og formidler kunnskap også i møte med Dykkerkontakten og dykkernes organisasjoner.
- *Delta i forskning og etablering av forskernettverk.*
Vi har etablert et godt forskernettverk innad på Haukeland universitetssykehus og Universitetet i Bergen, Høgskolen i Bergen og andre instanser i regionen, og har i tillegg samarbeid med forskere ved NTNU. Dessuten representert i EDTC og i editorial board i IMHA.
- *Bidra i relevant undervisning.*
Vi bidrar med undervisning både i grunn-, spesialist- og videreutdanning for leger og psykologer. Vi bidrar i grunnutdanning for dykkerleger og i deres resertifiseringskurs. Ikke minst deltar vi i pasientskoleundervisning for dykkere og i avdelingens interne undervisning. Vi har undervisning og veiledning av LIS-leger og psykologer under spesialistutdanning.
- *Sørge for veiledning, kunnskaps- og kompetansespredning til helsetjenesten, andre tjenesteytere og brukere.*
Vi holder forelesninger og foredrag på kurs, seminarer og konferanser. Vi har nært samarbeid med HiB Dykkerutdanningen, Dykke- og froskemannsskolen på Haakonsværn, Arbeidstilsynet, Petroleumstilsynet og Helsedirektoratet.
- *Iverksette tiltak for å sikre likeverdig tilgang til nasjonale og flerregionale behandlingstjenester.*
Vi har i en rekke sammenhenger opplyst om vårt tilbud og har også en egen hjemmeside med informasjon. Kontakten med Dykkerkontakten og dykkernes organisasjoner bidrar til at tilbudet er godt kjent på landsbasis. Vi har representanter fra alle regionene i referansegruppen.
- *Bidra til implementering av nasjonale retningslinjer og kunnskapsbasert praksis.*
Vi har bidratt i revisjonsarbeid av nye helsekrav for arbeidere i arbeid på innretninger i petroleumsvirksomheten til havs og for dykkere i regi Helsedirektoratet. Vi deltar videre i tilsvarende prosess innen EDTC.
- *Har tjenesten utarbeidet spesifikk pasientinformasjon om tjenestens innhold og ansvarsområde?*
- *Har tjenesten utarbeidet en plan for kompetansespredning?*

Vi har informasjon på vår hjemmeside om disse forholdene. Vi har jevnlig kontakt med Statens dykkerskole, Arbeidstilsynet, Petroleumstilsynet og Dykkerkontakten. Dykkerne bor ikke jevnt fordelt utover hele landet. Flest Nordsjødykkere bor i Rogaland, mens innenskjærsdykkere er mer spredt

langs i hovedsak kysten. Det antas at med økt oljeutvinning i Nordområdene, vil dykkeaktiviteten øke også der, f.eks. slik man allerede ser på Melkeøya.

Vi vurderer oss opp mot resultatmålene tilgjengelighet, kvalitet på utredningen, kostnadseffektivitet, kunnskaps- og kompetansespredning. Tilgjengelighet er godt ivaretatt gjennom en enkel henvisningspraksis fra allmennlege, spesialisthelsetjenesten eller NAV. Kvaliteten på utredningen er sikret gjennom at den utføres av et høyt spesialisert tverrfaglig team som også bidrar i dykkemedisinsk relatert forskning. All utredning gjøres etter et oppsatt program som tar utgangspunkt i de plager dykkeren er henvist for. Derved får man utført de nødvendige undersøkelser samlet, dykkeren utredes av fagfolk med landets høyeste ekspertise innen klinisk dykkemedisin og de unngår å måtte møte flere ganger eller reise til forskjellige deler av helsetjenesten, hvilket er kostnadseffektivt. Kunnskaps- og kompetansespredning er oppnådd både via undervisning, kurs og konferanser som beskrevet ovenfor, men også via de publiserte artiklene og 2 doktorgrader.

Nøkkeltall 2013

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Helse Vest RHF: 4
 - Helse Sør-Øst RHF: 2
 - Helse Midt-Norge RHF: 2
 - Helse Nord RHF: 0

De 8 pasientene som er tatt med i overforstående tabell er henvist for utredning pga. mistanke om helseeffekter av dykking. Vi har også utredet 7 dykkere etter at de var behandlet for trykkfallsyke med tanke på prognose og gjenopptagelse av arbeid. I tillegg får vi også en del henvendelser fra allmennleger og spesialisthelsetjenesten pr brev eller via telefon kliniske problemstillinger vedrørende dykkers helse hvor det er tilstrekkelig å gi vurdering da enten per brev eller telefon uten at det er behov for ytterligere utredning her.

ICD-10 koder: T98.1, T70.3, T70.9, F43.1, Z57.3

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 2 timer
 Alle regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 35 timer
 Alle regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 19 timer
 Alle regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 10 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 3,50
- 7 vitenskapelige artikler
- 1 forskningspublikasjon i 2013
- 2 doktorgrader er avlagt i 2013
- 11 forskningsprosjekter
- 3 kvalitetsverktøy
- 4 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden: <http://forskingsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1280>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

- Leif Johansen (leif.johansen@industrienergi.no), Annen tilhørighet, Referansegruppens leder
- Svein Ivar Bekkelund (svein.ivar.bekkelund@unn.no), Helse Nord RHF, Regional representant
- Håkon Lasse Leira (Hakon.Lasse.Leira@Stolav.no), Helse Midt-Norge RHF, Regional representant
- Tor Erik Danielsen (TOEDAN@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF, Regional representant

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning, og gruppens vurdering er tilgjengelig senest 1. mars på nettportalen for nasjonale tjenester. Helsedirektoratets vurdering av aktiviteten i rapporteringsåret er tilgjengelig på samme nettsted senest 1. mai.

Nasjonal behandlingstjeneste L-HB6:

Nasjonal behandlingstjeneste for gynekologiske fistler

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

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

www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/kvinneklinikken/nasjonalt-senter-for-gynekologiske-fistler

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

Senteret forventes å sørge for at det blir en lik tilgang til høyspesialisert fistelbehandling i landet. Etter første års etableringsfase, synes dette andre året å være på god vei til å nå dette målet. I tillegg til at pasienter kommer fra alle helseforetak, får vi også forespørsler om råd og vink fra hele landet. Forutsetter vi at senteret (i tillegg til lokalfunksjon) tar imot alle i Helse-Vest som trenger høyspesialisert vurdering og behandling, og bruker disse tallene til å kalkulere hva vi forventer skal komme fra andre deler av landet i forhold til befolkningsgrunnlaget, vil fremtidig økning i pasienter være beskjeden (sannsynligvis økning <5-8, med noe forbehold, se nedenfor).

Vi har kunnet ta imot alle henvendelser, raskt ta kontakt med pasienten selv og har kunnet planlegge og sette i gang undersøkelse og behandling innen kort tid. Noe behandling har kunnet starte lokalt eller bli fullført lokalt.

Tjenesten henvender seg særlig til det gynekologiske/obstetriske miljøet for å avhjelpe problemer oppstått innen obstetrik og gynekologisk behandling. Innen dette miljøet har mange kjent til ekspertisen i Bergen i flere år og brukt den. Med så ferskt offisielt nasjonalt tilbud vil det likevel være behov for fortsatt informasjon for at de forskjellige avdelingene skal bli mer fortrolige med hvilke pasienter som kan profitere på tilbudet og ta kontakt på et tidlig tidspunkt.

Urogenitale fistler:

Ut fra egne tall i Helse-Vest forventes på landsbasis ca. 12 nye vesikovaginale fistler hvorav vi i år behandlet 9. Disse pasientene vil spesielt profitere på tidlig kontakt med oss og behandling med vaginal operasjonstilgang. I tillegg kommer noen få urethrovaginale fistler forårsaket av bånd satt inn ved inkontinens- eller prolapsoperasjoner, en relativt ny og utfordrende problemstilling som bør sentraliseres (kanskje 4/år). En siste kategori er urethrovaginale fistler på bakgrunn av divertikkel. Tradisjonelt har også urologer behandlet noen av disse med godt resultat. Vi anser at den praksis vil fortsette, men at vi gjør kjent at vi har muligheter til å hjelpe der utfordringene er store.

Enterovaginale fistler:

Antall pasienter fra de forskjellige helseforetakene fordeler seg relativt likt sett i forhold til befolkningsgrunnlaget og Helse Sør-Øst er største bidragsyter. Det tyder på en noenlunde lik forståelse når det gjelder indikasjon og henvisningspraksis. Enterovaginale fistler er en sammensatt gruppe (obstetriske skader, gynekologiske operasjonsskader, tarmkirurgi for godartede og ondartede tilstander, bestråling, tarminflammatoriske tilstander). Vi står til disposisjon særlig for obstetriske og gynekologiske oppståtte tilstander, men tilbyr også vår ekspertise der den synes spesielt egnet til å løse problemer oppstått med annen bakgrunn.

Den nasjonale behandlingstjenesten for gynekologiske fistler er presentert på egen nettside (<http://haukeland.no/omoss/avdelinger/kvinneklinikken/nasjonalt-senter-for-gynekologiske-fistler/Sider/side.aspx>). Her finnes enkel informasjon og opplysninger om kontaktmuligheter. Vi har spesielt hatt nytte og glede av å kontakte henviste pasienter umiddelbart etter å ha fått henvisningen. Det har gitt mulighet for å knytte pasienten til en lege med personlig ansvar for hennes behandlingsløp allerede før hun er innkalt til første undersøkelse, tilpasse informasjonen i takt med

pasientens egen sykdomstilstand, og tidlig tilrettelegge en individuell plan for utredning og behandling. Slik får pasienten kontroll på behandlingen sin.

Referansegruppen som har en representant fra hver helseregion, har betydd mye i arbeidet for å få alle regioner med i henvisningsnettverket. Det har resultert i flere henvisninger med en sammenlignbar fordeling i forhold til befolkningsgrunnet.

Vi har planer for ytterligere kontakt med alle helseregioner for å videre tilpasse informasjonen og kjennskapen til vår behandlingskompetanse, indikasjoner for kontakt og henvisning, og mulige samarbeidsformer i utredning og behandling. Mens gynekologiske miljøer er rimelig kjent med behandlingstilbudet, er det fortsatt behov for dialog med urologiske, gastrokirurgiske og gastromedisinske miljøer i andre regioner som ikke er like fortrolige med slikt samarbeid som vår egen region er. Det vil naturlig nok være varierende kompetanse på fistelutredning og behandling i landet. Erfaringene med henvisningene og de mange telefoner og rådslagninger, er at denne aktiviteten høyner innsikten, gjør kommunikasjonen enklere og behandlingen mer tilpasset pasientbehovene og lokale kompetansenivå.

Når en prospektiv randomisert studie som enda er under planlegging, kommer i gang, regner vi med ytterligere strukturering av pasienthenvisning og lokal kompetanseheving da pasienter blir rekruttert fra hele landet. Påtenkte registerforskning (kvalitetsregister og Norsk pasient register) vil også føre til mer tilgjengelig informasjon om fisteltilstander og deres behandling rundt omkring i landet.

Vi har planlagt 2 seminarer om fistelbehandling i 2014 med tanke på deltagelse fra alle helseregioner.

Etter tildeling av nasjonal behandlingstjeneste har vi arbeidet med vår tidligere registreringssystem for å tilpasse det til nåværende behov og få det godkjent som et kvalitetsregister. Vi regner med godkjenning i løpet av januar-februar 2014. Her ønsker vi å holde kontinuerlig oversikt over individuelle pasientløp med geografisk fordeling, kontakttid, ventetid, diagnostikk, behandlingsmetoder, behandlingsresultat, avsluttende undersøkelse, ev etterundersøkelse, brukerundersøkelse, og hvor mye utredning/behandling kunne utnytte hjemme-sykehusets ressurser. Vi er forberedt på eventuelle justeringer av disse målene under veis. Foreløpig er våre tall små for selve nasjonal funksjonstid (2012-13) og vi regner med mer utførlig og fullstendig dokumentasjon i kommende periode.

Geografisk fordeling:

Vesikovaginale fistler. Med bakgrunn i befolkningsstørrelsen i de 4 helseregionene kan en anslå forventet antall pasienter dersom indikasjon og henvisningspraksis er lik den vi har i Helse Vest. Av totalt 12 henviste Helse Sør-Øst 1 (forventet 6), Helse Vest 3 (forventet 3), Helse Midt 2 (forventet 2), Helse Nord 2 (forventet 1). Tallene må ansees som anslag med en viss usikkerhet.

Andre urogenitale fistler utgjør en mye mindre og usikker gruppe (5 i 2013). To av disse er oppstått som komplikasjon til behandling bånd og nett og vi antar at kanskje ytterligere 2-3 er behandlet av urolog andre steder. Også i denne gruppen regner vi med en mer inngående forståelse av hvilken kompetanse som finnes i helseforetakene og hvor mye behandling som kan legges til slike miljøer i 2014.

Rektovaginale fistler. Dersom en forventer samme henvisningsbehov for alle helseregioner og kalkulerer forventet antall henvisninger i henhold til befolkningsstørrelse, vil tallene se slik ut: Av totalt 19 henviste Helse Sør-Øst 11 (forventet 12,4), Helse Vest 6 (forventet 6), Helse Midt 0 (forventet 3,9), Helse Nord 2 (forventet 2,7). Med forbehold om at lav insidens øker usikkerheten av slik kalkulering, gir tallene oss en pekepinn om relativ fordeling i landet, i hvilken grad vi lykkes, og hvor vi må rette mer oppmerksomhet.

Kontakttid (tid fra henvisning er mottatt til pasienten er blitt kontaktet av oss):

Pasienten er blitt kontaktet per telefon/sms innen 1 dag – 1 uke etter mottatt henvisning, unntaksvis kontakt per post når telefonnummer ikke var å oppdrive. Erfaringene med dette har vært udelt gode og har sikret at pasienten har kunnet ringe oss om nye momenter kom til eller hun ønsket ytterligere informasjon eller hjelp i ventetiden.

Ventetid (tid fra henvisning er mottatt til undersøkelse eller behandling er iverksatt):

Avdelingen har strukket seg langt for å prioritere denne pasientgruppen. I akutte skadesituasjoner eller når symptomene og plagene er uttalte har vi tatt imot pasienter for øyeblikkelig hjelp. For pasienter der

tilstanden krever forbehandling og en planlagt operasjon på optimalt tidspunkt for å lykkes, vil alle pasienter ha kunnet iverksette forbehandling (eks. hormonbehandling, antibakteriell behandling, kateterbehandling, avlastende stomi, hyperbar oksygenering) og eventuelt tilleggsundersøkelser (billed-diagnostikk, funksjonsundersøkelser, utredning av andre underliggende helseproblem) innen dager og få uker, gjerne i samarbeid med lokalt helsevesen.

Behandlingsresultat:

Også her får vi mer komplette tall i takt med kvalitetsregister-oppbyggingen. Urovaginale fistler har oftest en kortere behandlingsperiode til avslutning mens enterovaginale fistler har en stor variasjon i årsaker og grunnlidelser som gjør at behandlingen i noen tilfeller kan strekke seg over mange måneder og noen ganger år.

Alle urovaginale fistler henvist i 2013 og som ikke var bestrålt, ble vellykket lukket operativt, men én pasient venter på avsluttende undersøkelse i 2014 og ytterligere én pasient venter på en etterbehandling for sin opprinnelige stressinkontinens. Dette samstemmer med våre tall fra mer enn 80 pasienter gjennom de siste årene: dersom ikke bestråling eller annen alvorlig grunnlidelse hindrer lokal operasjon, vil urovaginale fistler kunne helbredes, nesten uten unntak ved vaginal operasjonstilgang.

Enterovaginale fistler vil vi få komme tilbake til når vi har fått mer fullstendig oversikt over forløp i henhold til fistel-årsak.

Nøkkeltall 2013

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Annen tilhørighet: 1
 - Helse Sør-Øst RHF: 12
 - Helse Vest RHF: 12
 - Helse Midt-Norge RHF: 2
 - Helse Nord RHF: 4

Oversikten ovenfor viser bare pasienter vurdert til å trenge nasjonal behandlingstjeneste (31). Totalt henviste/behandlede pasienter er høyere (37) fordi senteret også i tillegg tar imot enkelte entero-fistler (for eksempel perinealfistler) fra egent foretak som andre steder gjerne behandles av gastrokirurg. Disse er holdt utenfor også i det følgende.

Totalt sett er det en økning av henviste pasienter sammenlignet med 2012, hovedsakelig pga. økt henvisning av rektovaginale fistler fra Helse Sør-Øst.

Pasientene kommer med to hovedtilstander:

A. Urovaginale fistler 12 (Helse Sør-Øst 1, Helse Vest 6, Helse Midt 2, Helse Nord 2, Asyl/gjest, 1): 9 vesiko-/ureterovaginale og 3 urethravaginale.

B. Enterovaginale fistler 19 (Helse Sør-Øst 11, Helse Vest 6, Helse Midt 0, Helse Nord 2).

ICD-10 koder: N32.1, N82.0, N82.1, N82.3, 82.8, T83.8, L73.8

Utdanning av helsepersonell

Alle regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 2 timer
 Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 1 timer
 Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 2 timer
 Alle regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 2 timer
 Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 3 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 1,50
- 3 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden: <http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1282>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

- Anny Spydslaug (anny.spydslaug@gmail.no), Helse Sør-Øst RHF, Referansegruppens leder
- Margareta Verelst (margareta.verelst@unn.no), Helse Nord RHF, Regional representant
- Merete Myklebost (merete.myklebost@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF, Regional representant
- Jannicke Frugård (jannicke.frugard@helse-bergen.no), Helse Vest RHF, Brukerrepresentant
- Astrid Betten Rygh (astrid.rygh@sus.no), Helse Vest RHF, Regional representant

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

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

Nasjonal behandlingstjeneste L-HB7:

Nasjonal behandlingstjeneste for vestibularisschwannom

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

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

www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/nevroklinikken/nasjonal-behandlingstjeneste-for-vestibularisschwannomer/Sider/side.aspx

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

Incidensen av vestibularisschwannom angis i litteraturen til ca. 20/mill./år.

Behandlingstjenesten yter helsehjelp til alle henviste pasienter fra hele landet. 61 pasienter ble behandlet i strålekniven, og 22 pasienter ble operert. Dette er temmelig lik aktiviteten i 2012. 266 pasienter ble vurdert på våre tverrfaglige "Acusticusmøter", av disse var 155 nyhenvisninger. Vi har god oversikt over våre behandlingsresultater, og kan f. eks angi risiko for komplikasjoner til kirurgisk inngrep og stråleknivsbehandling i prosent. Vi har formidlet våre behandlingsresultater og informert om den nasjonale behandlingstjenesten på høstmøtet for nevrokirurgi og ØNH. Vi har en utstrakt forskning som ofte siteres, og har etablert forskernetverk til Mayo-klinikken i USA. Vi holder mestringskurs for pasienter og pårørende.

Referansegruppe er etablert.

Behandlingstjenesten gir grundig og standardisert informasjon til pasienter og pårørende ved polikliniske kontroller, behandling, og på mestringskursene.

Vi har god kontroll på kompetansespredning til spesialisthelsetjenesten, og skal i vårsemesteret ha videokonferanse-undervisning for regionale ØNH-leger. Dessuten har vi jevnlig innlegg på høstmøtet for nevrokirurger og ØNH-leger. Primærhelsetjenesten er vanskeligere å treffe siden de kun unntaksvis kommer i kontakt med pasienter med vestibularisschwannom som hovedproblem. Vi sendte imidlertid inn en artikkel til "tidsskriftet" for å informere om vår virksomhet og nyetablerte behandlingstjeneste, men fikk den dessverre ikke på trykk.

Behandlingstjenesten har tilstrekkelig kapasitet til å behandle samtlige pasienter med vestibularisschwannom i Norge innen medisinsk tidsfrist. Det er imidlertid usikkert om vi får alle pasienter fra Helse Sør-Øst idet vi vet at det er blitt foretatt operasjon for denne tilstanden ved OUS siste året.

Kvaliteten på behandlingen er god både for kirurgi og stråleknivsbehandling, og holder internasjonal standard. De andre universitetssykehusene i Norge har ikke publisert sine behandlingsresultater for denne pasientkategorien før etableringen av den nasjonale behandlingstjenesten ved Helse Bergen, så det blir vanskelig å dokumentere en forbedring relatert til opprettelsen av behandlingstjenesten. All erfaring tilsier imidlertid at høyt volum på en komplisert behandling bedrer kvaliteten. Miljøet ved Helse Bergen har nå erfaring med totalt ca. 350 operert pasienter, 700 stråleknivsbehandlede pasienter, og noen hundre ubehandlede pasienter med vestibularisschwannom.

Nøkkeltall 2013

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Helse Vest RHF: 10
 - Helse Sør-Øst RHF: 39
 - Helse Midt-Norge RHF: 5
 - Helse Nord RHF: 7
 - Helse Vest RHF: 4
 - Helse Sør-Øst RHF: 12
 - Helse Midt-Norge RHF: 4
 - Helse Nord RHF: 2

De 4 øverste registreringene er pasienter som er behandlet i strålekniven, de 4 nederste registreringene er pasienter som er operert.

61 pasienter ble behandlet i strålekniven, 22 ble operert.

Antall pasienter er fordelt som forventet etter regionenes befolkningsgrunnlag i både operasjonsgruppen og stråleknivgruppen. 4 av 12 pasienter i operasjonsgruppen fra Helse Sør-Øst er henvist fra nevrokirurgisk avdeling Oslo universitetssykehus (OUS), de andre fra ØNH-leger på andre sykehus eller i privat praksis.

Det er holdt 13 tverrfaglige møter (nevrokirurger, ØNH-leger, radiolog, sykepleier, hjelpepleier, sekretær) hvor vi har vurdert tilsendte radiologiske undersøkelser på i alt 266 pasienter (155 nyhenviste og 111 kontroller). Nesten alle nyhenviste pasienter har vært til en poliklinisk kontroll, og en rekke behandlede pasienter har vært til oppfølgingskontroll.

Alle pasientene fra egen region ville blitt behandlet dersom de var henvist fra en annen region.

ICD-10 koder: D 33,3

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 2 timer

Alle regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 2 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 4,50
- 2 vitenskapelige artikler
- 1 forskningspublikasjon i 2013
- 1 forskningsprosjekter
- 2 kvalitetsverktøy
- 1 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

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

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1283>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

- Haakon Arnesen (haakon.arnesen@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF, Referansegruppens leder
- Roar Kloster (roar.kloster@unn.no), Helse Nord RHF, Regional representant
- Greg Jablonski (greg.jablonski@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF, Regional representant
- Morten Lund-Johansen (mljo@helse-bergen.no), Helse Vest RHF, Representant for tjenesten
- Ella Gjølme (ella.gjolme@nav.no), Annen tilhørighet, Brukerrepresentant

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

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

Nasjonal behandlingstjeneste L-HB8:

Nasjonal behandlingstjeneste for funksjonsforbedrende kirurgi på tetraplegi

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

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

www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/ortopedisk-klinikk/tetrahand/Sider/side.aspx

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

Første halvår av 2013 hadde vi fortsatt ikke egne operasjonsstuer for virksomheten og måtte bytte til oss ledige stuer. Da den nye operasjonsavdelingen ble åpnet etter sommeren 2013, fikk vi faste operasjonsstue-dager. Dette har naturlig nok vært gunstig for planlegging av virksomheten. Staben på Sentraloperasjonsavdelingen (SOP) har meget god kompetanse for de spesielle utfordringer denne pasientgruppen representerer som f.eks. redusert lungekapasitet og fare for trykksår. Denne staben inngår i Ortopedisk avdelings faste stab og er ansatt på SOP og ikke medregnet i de 1.5 årsverk nevnt overfor.

Det samme gjelder sykepleierne på sengeposten hvor tre har fått spesialopplæring for denne pasientgruppen og en er ansatt i 10 % stilling som fagutviklingssykepleier.

I løpet av året fikk vi ansatt en LIS-lege i legegruppen som derved består av fire kirurger. LIS-legen, Truls Rokne Hanestad, er ferdig med tre år av sin spesialistutdannelse i generell ortopedisk kirurgi, og blir nå øremerket for denne spesialvirksomheten i tillegg til sin ordinære rotasjon som spesialistkandidat. Dette sikrer den fremtidige stabiliteten vedr kompetanse på legesiden. I høst fikk vi også ansatt pasientkoordinator/sykepleier i 30 % stilling, delt med avdelingens andre nasjonale tjeneste, Sarcomsenteret. Blant hennes gjøremål er koordinering av alle innleggelse og overflyttinger til de regionale ryggmargskadeavdelingene på Sunnaas og St Olav. I tillegg følger hun opp pasientene med personlig telefonisk kontakt. Dette tilbudet har i betydelig grad bedret pasientenes opplevelse av å bli godt ivaretatt.

Nytt av året er at vi inkluderte en ny pasientgruppe i tilbudet. Tidligere har vi stort sett operert komplette ryggmargskader for å rekonstruere funksjon i albue og hånd. I 2013 opererte vi de første pasientene med inkomplette skader med stort sett bevart funksjon i armer og hender, men med feilstillinger som følge av spastisitet og kontrakturer. Resultatene for disse pasientene ble meget gode med stor funksjonsforbedring.

Vårt fagfelt utvikler seg. Nye operative teknikker blir utviklet. Vi har derfor kunnet gjøre korrigeringer og forbedringer på pasienter som vi opererte for 5 og 10 år siden med mer "primitiv teknikk". Resultatene har vært gode og pasientene har fått ytterligere funksjonsforbedring.

Staben på HUS består nå i alt av 10 personer knyttet til denne nasjonale behandlingstjenesten. I tillegg har vi knyttet til oss nøkkelpersonell med spesiell kompetanse på postoperativ rehabilitering med tre personer (fysioterapeut, ergoterapeut, lege) på hver av de regionale spinalenhetene. Det betyr at vi nå på landsbasis har en stab på omlag 20 personer som alle er dedikert til denne virksomheten og har spesiell kompetanse for dette. Denne ekspertgruppen har bidratt med kompetansespredning og veiledning i en rekke fora.

Bl.a. har overlegene Strandenes og Gudmundsdottir holdt foredrag på interne møter for Fysioterapiavdelingen og andre avdelinger på HUS. Overlege Gudmundsdottir har holdt foredrag på kurs under legers videre- og etterutdannelse for spesialistkandidater i ortopedisk kirurgi og plastikkirurgi. Professor Hove har holdt foredrag på TV-overført nettmøte som del av internundervisningen for ortopedkirurger for ca. 15 sykehus i Sør Norge. Videre foredrag på spesialistkurs i perifer nervekirurgi ved UiO/Rh. Dessuten foredrag på den første landskonferansen for nasjonale tjenester i spesialisthelsetjenesten arrangert av Helsedirektoratet.

Staben ved St Olav har på forbilledlig måte presentert videofilm på nasjonalt møte for ergoterapeuter med demonstrasjon av pasient som gjennomførte definerte tester av daglige aktiviteter før og etter funksjonsforbedrende kirurgi.

Den viktigste aktiviteten innen kompetansespredning i løpet av 2013 var utvilsomt innslaget i Schrødingers katt på NRK-TV. Vi ble bedt om å være med i serien "Den fantastiske medisinen". Staben fra TV var på Ortopedisk avdeling HUS i tre dager og fulgte en pasient fra innleggelse, preoperativ undersøkelse, filmet hele operasjonen og utpakkingen dagen etter operasjonen. Det fine øyeblikket da pasienten igjen kunne bevege fingre, og vise TV-seerne sitt nye håndgrep, ble meget effektivt vist på skjermen. Filmen lå på NRKs nettsider i et halvt års tid og kan fortsatt ses på HUS sine hjemmesider og på vår hjemmeside tetrahand.no. Innslaget ble kommentert positivt i et tyvetalls aviser som info-avdelingen på HUS regelmessig henter informasjon fra.

Legegruppen laget på anmodning fra redaksjonen i tidsskriftet Kirurgen en oversiktsartikkel til et temanummer som ble distribuert til alle landets kirurger i forbindelse med Kirurgisk høstmøte i Oslo.

Staben på Tetra-senteret var vertskap for det andre nordiske nettverksmøte for kirurger, fysio- og ergoterapeuter som er involverte i operativ behandling og postoperativ rehabilitering (NORTH), 5-6 september. Møtet samlet deltakere fra alle de nordiske land og var meget vellykket.

Bergens Tidende presenterte virksomheten ved Tetra-senteret i sin serie «Helseheltene».

Professor Hove var i mars opposent ved Nordens første doktordisputas om tetraplegikirurgi ved Gøteborgs universitet. Forskergruppen som avhandlingen utgikk fra, hadde utviklet et nytt behandlingskonsept med forbedret operasjonsteknikk og veiledet, tidlig aktiv mobilisering etter operasjon. Basert på de klart forbedrede resultatene gruppen kunne vise til, innførte vi i 2013 også samme regime. Dette medførte, at isteden for at pasientene ble sendt hjem med hånd eller arm i gips, ble de nå overflyttet til de regionale spinalenhetene etter en uke, for tidlig aktiv mobilisering. Dette stiller større krav til våre terapeuter og til nøkkelpersonell ved de samarbeidende spinalenhetene.

Det tidligere postoperative behandlingsopplegget med langvarig immobilisering var helt klart en tilleggsbelastning for pasientene. Med tidlige aktiv mobilisering er pasientene i fremgang og aktivitet hele tiden. At de så overføres direkte til en entusiastisk stab ved de regionale spinalenhetene, er også et positivt element i det nye behandlingsopplegget som gjør det mindre "kviafullt" å gjennomgå store operasjoner. Denne typen positive tilbakemeldinger fra pasientene, smitter også over på våre nye pasienter som har innhentet "opplevelsesberetninger" fra pasienter som allerede har gjennomgått operasjoner.

Da vi startet denne virksomheten for ca. 15 år siden, hadde hele opplegget et visst "dugnadspreg", i det det hele var knyttet opp mot kun en person som drev "pionerkirurgi". Nå har vi fått utviklet en profesjonell organisasjon både når det gjelder å organisere reiser og selve oppholdet på sykehusene. Den flotte staben inngir tillit hos pasientene og har helt klart løftet kvaliteten på tilbudet. At også de regionale spinalenhetene har definert eget nøkkelpersonell som er en del av teamet, er helt klart en viktig kvalitetsindikator.

Vår nye pasientkoordinator som er en erfaren sykepleier, har også bidratt til den positive opplevelsen pasienten har til innleggelse og operasjon og oppfølging etterpå. Dette har bl.a. ført til at en rekke andre seksjoner ved avdelingen ser behovet for en slik "ny yrkesgruppe" innen sin enhet.

På sengeposten på HUS har vi i løpet av 2013 fått ombygd pasientrom spesielt for disse pasientene. Det samme gjelder badeværelser i tilknytning til dette spesialrommet. Vi har fått TV og videoutstyr i gave fra pasientorganisasjonen LARS-Hordaland.

At St Olavs hospital med sin helt nye avdeling, også er kommet med "på laget", har helt klart vært en positiv tilvekst. Med sin entusiasme og positiv holdning som en del av denne nasjonale tjenesten, har det også vært svært stimulerende for "oss gamle travere" som har drevet på noen år. De har utnyttet godt deres første operasjonspasienter som informasjonsspredere overfor andre pasienter fra Helse Midt og Helse Nord, slik at vi nå har fått en strøm av henvisninger derfra.

Nøkkeltall 2013

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Helse Sør-Øst RHF: 8
 - Helse Vest RHF: 2

I tillegg til disse 10 pasientene har vi hatt heldags spesialistpoliklinikker ved hhv Sunnaas og St Olav, tre dager på Sunnaas og to dager på St Olav. Tilsammen har vi sett på ca. 40 pasienter på disse fem besøkene samt ved internhenvisninger fra Spinalenheten HUS. Pasientene som ses på ved Sunnaas og St Olav er 4-6 nye hver gang og 2-4 pasienter som vi nylig har operert. Det samme antallet pasienter fra egen region ville blitt operert.

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

Utdanning av helsepersonell

Alle regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 25 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 4 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 1,50
- 1 forskningspublikasjon i 2013
- 2 forskningsprosjekter
- 2 kvalitetsverktøy
- 5 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden: <http://forskingsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1284>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

- Ingebjørg Irgens, overlege Sunnaas, koordinator Helse Sør-Øst (ingebjorg.irgens@sunnaas.no), Helse Sør-Øst RHF, Referansegruppens leder
- Annette Halvorsen, overlege St Olav (annette.halvorsen@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF, Regional representant
- Jana Midelfart Hoff, overlege HUS (jana.midelfart.hoff@helse-bergen.no), Helse Vest RHF, Regional representant
- Roy Helge Aaberg (rulleroy@hotmail.com), Annen tilhørighet, Brukerrepresentant

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

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

Flerregional behandlingstjeneste F-HB2:

Flerregional behandlingstjeneste for episkleral brachyterapi

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

Behandlingstjenesten episkleral brachyterapi deles mellom Helse Bergen HF og Oslo universitetssykehus HF og omfatter diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med intraokulære maligne svulster (kreft i øyet). Episkleral brachyterapi er en form for strålebehandling av øyet. Metoden benyttes hyppigst for uveale maligne melanomer, men også for melanomer i conjunctiva, metastaser og andre øyesvulster. Stråleplatene inneholder radioaktivt jod eller ruthenium og festes til sklera der svulsten er lokalisert i øyet. Stråledosen beregnes med et dataprogram og er avhengig av svulstens størrelse og beliggenhet. Etter noen dager fjernes platen fra øyet. Deretter kontrolleres pasientene regelmessig for tumorregresjon, kantresidiv, strålerelaterte komplikasjoner og metastasering.

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

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

I 2013 har til sammen 27 nyhenviste pasienter blitt behandlet for malignt melanom ved Øyeavdelingen, Haukeland universitetssykehus. Etter utredning og doseplanlegging fikk 18 av disse pasientene utført episkleral brachyterapi og 9 pasienter ble operert med enukleasjon (kirurgisk fjerning av øyet). I tillegg har 2 pasienter blitt behandlet med episkleral brachyterapi for henholdsvis intraokulær metastase og retinalt hemangiom. Et stort antall pasienter har også blitt henvist fra ulike helseregioner for diagnostikk og behandling av andre benigne og maligne svulster i øyet. Noen av disse pasientene har fått utført transvitreal biopsi, intravitreal cytostatika behandling, transpupillær termoterapi (TTT) eller fotodynamisk terapi (PDT), og de fleste følges videre med forskjellige behandlingsformer eller regelmessig observasjon. I løpet av 2013 ble det utført 168 polikliniske konsultasjoner av pasienter som vi tidligere har behandlet for malignt melanom i øyet. I samme periode har vi også utredet mange nyhenviste, polikliniske pasienter pga. mistanke om malignt melanom eller andre former for intraokulære svulster.

Med støtte fra Helse Vest RHF, Universitetet i Bergen og Kreftforeningen har vi gjennomført flere studier av pasienter med uvealt malignt melanom. Dette har gitt informasjon om våre behandlingsresultater samt generelle og epidemiologiske data når det gjelder forekomsten av uveale maligne melanomer i Norge. I løpet av de siste årene har vi startet mange forskningsprosjekter bl.a. "Spektroskopi av okulære svulster", hvor vi sammen med forskere fra Biophotonics Group ved Lunds Universitet i Sverige har utviklet såkalt transskleral optisk spektroskopi til en non-invasiv metode for diagnostikk av øyesvulster. Denne metoden benyttes nå til utredning og oppfølging av pasienter ved Øyeavdelingen. Videre pågår det aktiv forskning når det gjelder transilluminasjon og fotografisk dokumentasjon av intraokulære svulster, utvikling av nye teknikker for korrekt plassering av strålekilden ved episkleral brachyterapi og genetiske analyser av uveale maligne melanomer for å bedømme hvordan ulike genmutasjoner påvirker prognose og overlevelse. I henhold til Helsedirektoratets anbefalinger om forløpstider for kreftpasienter, har vi også utviklet et kvalitetssystem med elektronisk monitorering av pasientforløpet for denne pasientgruppen.

Vi underviser regelmessig ulike grupper av helsepersonell (medisinstudenter, leger, sykepleiere og fysikere) når det gjelder episkleral brachyterapi og behandling av maligne øyesvulster generelt. Vår målsetting er at det til enhver tid skal være tilgjengelig personale ved sykehuset som har kunnskap og erfaring til å gjennomføre episkleral brachyterapi. Pasienter og deres pårørende får nøye informasjon når det gjelder prognose, ulike behandlingsalternativer og den praktiske gjennomføringen av behandlingen. De siste årene har vi benyttet et internettbasert informasjonsskriv, "Kreft i øyet (uvealt malignt melanom)", som er lett tilgjengelig på Helse Bergen sine nettsider med kontaktinformasjon og direkte telefonnummer til de ansvarlige leger (www.helse-bergen.no/kreftiauget). Vi er også representert i "The Eye Cancer Network" og «The Ophthalmic Oncology Group» som har

internettbasert informasjon til pasienter og pårørende om behandling av øyekreft, og hvor det er direkte lenker til våre e-postadresser og Helse Bergen sine hjemmesider.

Den flerregionale behandlingstjenesten episklral brachyterapi har siden 2010 hatt en felles referansegruppe med representanter fra alle de fire helseregionene, hvor lederen av gruppen representerer Helse Midt-Norge RHF. Det er ingen relevant brukerorganisasjon og referansegruppen har foreløpig ikke funnet behov for å inkludere brukerrepresentant. De to behandlingssentrene, Helse Bergen HF og Oslo universitetssykehus HF, samarbeider for å sikre kostnadseffektivitet og likeverdig tilgjengelighet for behandlingstjenesten. Vi vil også organisere regelmessige møter for å diskutere behandlingsprinsipper og spesielle sykdomstilfeller.

Vi har etablert følgende resultatmål for behandlingstjenesten:

1. Likeverdig tilgjengelighet (ved å registrere pasientenes fylkesvise og regionale tilhørighet).
2. Høy kvalitet på behandlingen (ved fortløpende å dokumentere diagnoser, behandlingsparametere/dosimetri, synsfunksjon, komplikasjoner og overlevelse).
3. Kostnadseffektivitet (ved å etablere gode rutiner for innkjøp og gjenbruk av strålekilder).
4. Kunnskapsformidling (ved å informere om behandlingstjenesten i forbindelse med videre- og etterutdanning av helsepersonell, samt å presentere egne forskningsresultater på nasjonale og internasjonale konferanser).

Behandling og resultatmål blir fortløpende evaluert og kvalitetssikret, og vi har dokumentert gode behandlingsresultater. Vi har effektive rutiner for pasientinformasjon, behandling og oppfølging, og det er et godt samarbeid mellom de involverte avdelingene. Det gjøres regelmessig kunnskapsoppsummering og metodevurdering, og vi bidrar til kompetansespredning både nasjonalt og internasjonalt.

Nøkkeltall 2013

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Helse Vest RHF: 12
 - Helse Midt-Norge RHF: 8

I løpet av 2013 ble det påvist malignt melanom hos i alt 27 nyhenviste pasienter. Av disse var 9 pasienter henvist fra Helse Midt-Norge RHF og de øvrige 18 pasientene var fra Helse Vest RHF (hvorav 6 var bosatt i Rogaland, 9 i Hordaland og 3 i Sogn og Fjordane). 18 pasienter fikk utført episklral brachyterapi og 9 pasienter ble enukleert fordi svulstenes størrelse og lokalisasjon gjorde at bestråling var kontraindisert. I tillegg har episklral brachyterapi blitt utført på 1 pasient fra Helse Midt-Norge RHF pga. intraokulær metastase og 1 pasient fra Helse Vest RHF pga. retinalt hemangiom. Et stort antall pasienter har også blitt henvist fra egen helseregion og Helse Midt-Norge RHF for utredning og behandling av andre former for benigne og maligne øyesvulster. Alle pasienter som har blitt henvist til Øyeavdelingen, Haukeland universitetssykehus, har fått tilbud om rask utredning og behandling uavhengig av hvilken helseregion de er bosatt i. Alle pasienter fra vår egen region ville også ha blitt behandlet dersom de var henvist fra en annen helseregion. For 2013 har behandlingsforløpet til samtlige pasienter vært godt innenfor Helsedirektoratets anbefalinger om forløpstider for kreftpasienter. Ingen pasienter har hatt behov for fornyet vurdering.

ICD-10 koder: C69.0, C69.2, C69.3, C69.4, C69.9, C 79.8, D 31.2, D31.3, D 31.4, D 31.9, D 48.7

Utdanning av helsepersonell

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

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 1,50
- 2 vitenskapelige artikler
- 1 forskningspublikasjon i 2013
- 1 doktorgrad er avlagt i 2013
- 4 forskningsprosjekter
- 5 kvalitetsverktøy
- 7 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1258>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

- Kjell-Morten Møen (kjell-morten.moen@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF, Referansegruppens leder
- Kristian Fossen (kristian.fossen@unn.no), Helse Nord RHF, Regional representant
- Nils Eide (UXEIDN@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF, Representant for tjenesten
- Jørgen Krohn (jorgen.krohn@helse-bergen.no), Helse Vest RHF, Representant for tjenesten

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

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

Flerregional behandlingstjeneste F-HB4:

Flerregional behandlingstjeneste for usikker somatisk kjønnsutvikling

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

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

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

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

Hoveddelen av virksomheten i 2013 har som de siste år vært klinisk virksomhet, men også noe undervisningsvirksomhet, kvalitetssikringsarbeid og deltagelse et forskningsprosjekt inngår. Endelig har flere av behandlingsteamets medlemmer hospitert ved andre behandlingstinstitusjoner og deltatt på internasjonale kongresser som ledd i kompetanseoppbygging.

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

Det har vært til sammen rundt 145 konsultasjoner (nyhenviste og kontroller) i 2013 der pasienter er behandlet ved innleggelse eller poliklinisk. Mange av disse gjelder pasienter som følges over mange år. Utredning av nyfødte med usikkert kjønn utføres som en øyeblikkelig hjelp-tjeneste, og for andre henvisninger er det i praksis ingen ventetid. Det er etablert månedlige tverrfaglige polikliniske fellesklinikker, og i tillegg tilbys innleggelse (pasienthotell eller sykehusavdeling) dersom det er medisinsk eller praktisk nødvendig.

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 som nevnt organisert i et DSD-team bestående av de nødvendige fagpersoner og etter internasjonal modell, og det er over lang tid etablert meget gode samarbeidsrelasjoner med DSD-teamet på Rikshospitalet og med tunge internasjonale fagmiljø. Dette mener vi sikrer god kvalitet på arbeidet som blir gjort. Kapasiteten på tilbudet som tilbys vurderes som god (se også under). Kontroller etter nyfødt/spedbarnsalder og fram til pubertet foregår i samarbeid med lokal barneavdeling. Dermed kan informasjon utveksles mellom fagfolk, og pasient og familie kun reise til Bergen når det er nødvendig. Det er et meget godt samarbeid med de andre avdelingene.

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.

Behandlingsteamet bidrar hvert år på kurs og møter med forelesninger og spredning av kunnskap om DSD-tilstander. Det er etablerte nasjonale retningslinjer og disse revideres med jevne mellomrom - sist i 2012. Retningslinjene er publiserte som kapitler i veiledere i pediatri som er lett tilgjengelige på nettet, bl.a. gjennom Helsebiblioteket og nettsiden til Norsk Barnelegeforening.

Kompetanseoverføring i DSD-kirurgi til samarbeidende miljøer i Etiopia (Addis Abeba) og Russland er videreført i 2013. Tidsbruken med dette kompetanseoverføringsprogrammet er ikke rapportert.

Det anses som en utfordring å gjøre behandlingstjenesten like kjent over hele landet. De to behandlingsteamene vil diskutere dette på sitt fellesmøte i mars, 2014. Dette forhold ble også diskutert på referansegruppemøtet i januar 2014.

Det kliniske tilbudet gis gjennom et tverrfaglig team som er bredt sammensatt og som har spesialkompetanse i tråd med internasjonale anbefalinger. Det betyr at ambisjonen er at utredningen skal ha som mål å etablere en sikker medisinsk diagnose (fortrinnsvis også på molekylærgenetisk nivå) og avklare de samlede utfordringer barn og unge og deres pårørende har i tilknytningen til tilstanden - det være seg alt knyttet til den medisinske tilstanden, praktiske forhold og familien livskvalitet i videste forstand). Pasientene følges videre opp systematisk helt til inn i voksen alder.

Siden tilstandene det dreier seg om er sjeldne og til dels lite kjent både for helsepersonell og folk flest, praktiseres behandlingstjenesten som et "lavterskeltilbud" i den forstand at det er definert en ansvarlig for koordineringen i teamet, at fagpersonene er lett tilgjengelige telefonisk og at det er etablert nettside i Helse Bergen som informerer om teamets arbeid. Vi besvarer en rekke spørsmål gjennom året fra helsepersonell og andre fra hele landet. Alle som ønsker et tilbud får det, og det er ikke ventetid på teamets tjenester ut over det som anses medisinsk forsvarlig. Som nevnt over tilbys utredning av nyfødte med usikkert kjønn som en øyeblikkelig hjelp-tjeneste.

I samråd med teamet i Helse Sør-Øst har vi vurdert det lite tjenlig å opprette eget register. Dette har særlig sammenheng med den store spredningen i underliggende diagnose og lav antall pasienter innen de ulike gruppene. Teamene vurderer imidlertid om vi skal videreføre de kontakter våre fagmiljøer har hatt rundt etableringen av et Europeisk forskningsnettverk innen DSD.

Nøkkeltall 2013

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Helse Midt-Norge RHF: 1
 - Helse Vest RHF: 18
 - Helse Sør-Øst RHF: 1

Antall nyhenviste pasienter er 20 innenfor de diagnosekoder som er spesifisert under. Den polikliniske virksomheten er i hovedsak tverrfaglige konsultasjoner. Alle pasienter fra egen region ville trolig blitt behandlet om de var henvist fra annen region. Tilstandene har som tidligere vært spredt over hele diagnosespekteret, mens alvorlige hypospadietilstander dominerer innenfor den kirurgiske virksomheten. Som tidligere år har vi heller ikke rapportert penile og glandulære hypospadiier (hhv. Q54.0 og Q54.1) uten kjent årsak og behandlingen av disse som en del av virksomheten, selv om milde former for f.eks. androgensinsensitivitet og gonadedysgenesier kan presentere seg slik. For testisretensjon er det bare rapportert bilateral testisretensjon (Q53) med relevant underliggende årsak inkl. uavklart underviriliseringsstilstand.

Diagnosene det rapporteres på er fra 2013 samordnet mellom de to behandlingsteamene i Vest og SørØst.

ICD-10 koder: E25.0-9, E29.1, E34.5, Q50, Q51, Q52.0, Q52.1, Q52.4, Q52.6-9, Q53, Q54.2-3, Q55, Q56, Q64.1, Q96.3-4, Q97, Q98.2-3, Q99.0-

Utdanning av helsepersonell

Alle regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 5 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 1 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 1,00
- 1 forskningsprosjekter
- 3 kvalitetsverktøy
- 1 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1259>.

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

- Torstein Baade Rø (torstein.baade.ro@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF, Referansegruppens leder
- Arild Leknessund (arild.leknessund@unn.no), Helse Nord RHF, Regional representant
- Anne Grethe Myhre (amyhre@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF, Representant for tjenesten
- Ingjerd Linnebo Eriksen (linneboeriksen@gmail.com), Helse Sør-Øst RHF, Regional representant
- Robert Bjerknes (robert.bjerknes@helse-bergen.no), Helse Vest RHF, Representant for tjenesten
- Heiko Bratke (heiko.bratke@helse-fonna.no), Helse Vest RHF, Regional representant
- Stig Arve Sæther (stig.arve.sather@svt.ntnu.no), Annen tilhørighet, Brukerrepresentant

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

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

Flerregional behandlingstjeneste F-HB5:

Flerregional behandlingstjeneste for leppe-kjeve-ganespalte

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

Den flerregionale behandlingstjenesten, som deles med Helse Vest RHF/Helse Sør-Øst RHF, omfatter kirurgi og andre behandlingstiltak knyttet til bl.a. ernæring, tannstilling, tale og hørsel for barn født med leppe- og ganespalte (LG). LG er en av de vanligste medfødte misdannelsene, og den opptrer hos ca. 2 per 1000 levende fødte. Behandlingen er sentralisert til Norsk behandlingssenter for leppe- og ganespalte - Oslo og Bergen. Barn henvist til behandling for LG blir innkalt innen første to levemåneder. Foreldre får informasjon av plastikkirurg, kjeveortoped, logoped og øre-nese-hals lege. Barna blir undersøkt, og plastikkirurg lager en individuell behandlingsplan for hvert barn. Behandlingen følger internasjonalt anerkjente behandlingsprotokoller. Resultatene registreres, og det gjennomføres en tverrfaglig evaluering til faste tider. Kliniske studier gjennomføres, og behandlingsprotokoller endres, når det totale resultatet kan forbedres.

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

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

Spalteteamet behandler barn med LKG, skjulte ganespalter og barn med talevansker som kan ha behov for kirurgi. Behandling av pasienter med andre deformiteter i munn og kjeve-region som eksempelvis barn med Beckwith-Widemann syndrom behandles også i spalteteamet etter internasjonalt aksepterte retningslinjer. Vi bruker behandlingsprotokoll ad modum Jeffery March for denne pasientgruppen. Behandling av pasienter med LKG er tverrfaglig og foregår for de fleste fra nyfødtperioden og til om lag 20 års alder. For barn med Beckwith-Widemann forandringer i munn og kjeve-region er behandlingsoppfølgingen på samme måte langvarig fra diagnostikk til personen er utvokst.

Arbeidet med etablering av LKG-registeret har vært tidkrevende både med utforming av registreringsskjema og etablering av IT-funksjoner. Det gjenstår fortsatt etablering av kontakt mellom Helsenett og Statped. Det arbeides med å få disse datatekniske løsningene etablert.

Primærkirurgi for leppeoperasjoner ble utført hos 19 barn, og 6 av disse hadde dobbeltsidig spalte slik at det ble gjennomført 25 primæroperasjoner i Sentraloperasjonsavdeling (SOP). Det ble gjennomført 5 ganelukninger ved 6 mnd. alder, disse pasientene var innlagt i Barneklubben. 5 pasienter fikk gjennomført sekundær nese-leppe korreksjon som ledd i totalbehandlingen og 36 barn fikk utført bentransplantasjon til kjevenerne. 48 andre pasienter med LKG fikk gjort ganelukninger samt andre gane og svelgoperasjoner. Det ble operert 32 pasienter som dagkirurgiske prosedyrer. Spalteteamet i Bergen er med i Scandcleft studien. Både kjeveortopeder, logopeder og kirurger samarbeider for å evaluere resultatene etter disse behandlingene som startet i 1997. En rekke resultater fra denne prospektive, randomiserte studien ble lagt frem på internasjonal LKG konferanse i Orlando i mai. Se under publikasjoner. Timing of primary surgery (TOPS) startet opp i 2012. Dette er en internasjonal studie der en ønsker å se om talen blir best ved operasjon av ganespalten ved 6 mnd. alder eller ved 12 mnd. alder.

Det er sentra fra England, Scandinavia og Bauru i Brasil som skal gjennomføre denne prospektive, randomiserte kliniske studien. Endepunktet for studien er å evaluere talen ved 5 års alder. Studien er startet opp og følger internasjonalt og nasjonalt godkjent protokoll.

Spalteteamet i Bergen har startet studien Maxillo 2 i REBORNE som er en del av European Commission 7th Framework Program. Godkjenning av studien i Regional Etisk komite foreligger og første operasjoner ble gjennomført i desember. Målsetningen er å vurdere om beinerstatning i form av (Beta-tri calciumfosfat) er likeverdig med autologt benvev fra barna med hensyn til vekst av kjeve og feste av tenner.

Helsedirektoratet hadde møte i januar om akseptabel ventetid innen de forskjellige behandlingsseansene for LKG pasienter. Det ble opp til de behandlende helseforetak å følge disse anbefalingene. Det arbeides med å innfri disse ventetidsforslagene for barna.

Økt tid i operasjonsavdeling er nødvendig for å tilfredsstille oppgaven med flerregional funksjon og innfri de anbefalingene som ble gitt i møtet i Helsedirektoratet 30.januar 2013. For spalteteamet i Bergen sitt vedkommende gjelder dette den avsluttende behandling for å rette opp nesetetthet/neseskjevhet og ujevnheter på leppe. Pasienter med slike medfødte forandringer trenger denne behandlingen til rett tid i ungdomstiden.

Plastikkirurgene hadde 3,1 legestilling knyttet til oppgaven med LKG behandling. En sekretær i 50 % stilling er knyttet til funksjonen. Nyhenviste pasienter registreres, fastlege og helsestasjon føres opp og informasjonsmøter organiseres. Informasjonsmøter til nye foreldre som har fått barn med LKG holdes på Barneklubben. Deltagere i spalteteamet kalles inn og behandlingsplan for videre pasientforløp legges opp. Kjeveortopedene som hører til Folketannrøkta i Hordaland Fylkeskommune hadde i 2013 to spesialtannleger i 60 % stilling hver. To tannlegesekretærer en i 60 % til og med 30. april og en i 100 % fra og med 1. februar. Logopedene fra Statped Vest hadde 2 stillinger i 100 %, en stilling i 50% og i november og desember en 100% logoped under opplæring. En lege fra ØNH avdelingen er knyttet til LKG behandlingen på deltid. Spalteteamet i Bergen har ikke psykolog knyttet til behandlingssfunksjonen. Det arbeides med å løse den oppgaven.

Aktiviteten i Spalteteamet i Bergen er knyttet opp mot kompetansespredning på følgende måter:

1: Spesialsykepleier fra Barneklubben.

Hun har som oppgave å formidle kunnskap til foreldre som har fått beskjed om at de venter barn med leppe-kjeve-ganespalte. Når der kommer en henvisning fra fødeavdelinger tar hun kontakt med foreldre på telefon og avtaler eventuelt et møte for å gi nærmere informasjon.

2: På informasjonsmøter som holdes regelmessig til foreldre som har fått barn med spalter blir det gitt tverrfaglig informasjon. Samtidig blir barna undersøkt og det legges en behandlingsplan.

3: På Fellesklinikker som foregår ved 6 og 16 år blir det gitt tverrfaglig informasjon til foreldre, og behandling videre blir planlagt.

4: Deltakere i spalteteamet holdt foredrag på LG-foreningens årsmøte og informerte om behandling og nye behandlingsutfordringer.

5: Behandlingsdeltagere holder undervisning innen egne fagprofesjoner for å spre kunnskap. Det er gjort både for logopeder, plastikkirurger og kjeveortopeder.

6: Spalteteamet i Bergen og Oslo hadde fellesmøte på Geilo i november og utvekslet kunnskap og erfaringer.

7: 3 plastikkirurger deltok på internasjonalt kurs i Utrecht vedrørende behandling av barn med Lg-spalter. Erfaring med organisering av behandlingsopplegg ble utvekslet.

Kjeveortopedene hadde 1522 pasienter til undersøkelse/behandling. Det ble gjennomført veiledning av videreutdanningskandidater i fagområdet kjeveortopedi. Utredning av pasienter og oppfølging av tidligere vurderte pasienter ble gjennomført.

Logopedene hadde 396 klienter til utredning, rådgiving og /eller konsultasjoner. Utredning ble ofte gjennomført i Spalteteamet på Haukeland universitetssjukehus sammen med ØNH-leger og/ eller plastikkirurger dette gjaldt 31 pasienter.

Det ble gjennomført 8 dagskurs for foreldre med barn som har LKG. En del foreldre hadde også adoptert barn med LKG og deltok på informasjonsmøtene. Det ble holdt Fellesklinikker for 6 åringer og 16 åringer i til sammen 6 hele dager. Fiberoscopiundersøkelser ble gjennomført 4 hele dager i samarbeid med ØNH-leger og plastikkirurger Det ble gjennomført 2 videofluoroscopiundersøkelse i samarbeid med røntgenlege ved Barneklubben. Resultatene brukes som supplement til fiberoscopiundersøkelse for å utrede nasaleringsproblemer. Dette er en tverrfaglig undersøkelse der

røntgenlege og logoped er til stede når barna gjennomfører svelge- og taleøvelser. Resultatene av undersøkelsen sammenholdes med fiberoscopiundersøkelser. Behandlingsplan blir lagt. Operasjonstid blir bestilt, eller andre tiltak som f. eks. logopeditrening ved PPT tjeneste på hjemsted eller spesialtrening på Statped Vest blir bestilt.

Behandling av barn med LKG i Bergen følger internasjonalt aksepterte retningslinjer. Det er standardiserte tidsintervaller for de forskjellige operasjonene. Behandlingsresultatene evalueres i fellesundersøkelser ved 6 og 16 år og for noen spaltetyper 25 år etter første operasjon. På internasjonale LKG møter er resultatene fra Bergensteamet bedømt til å være gode. Slik vi ser det må funksjonen med flerregionsoppgave for behandling av barn med LKG fortsette i Bergen. Det foreligger et godt fungerende samarbeid mellom Statped Vest (logopedi), Fylkestannlegen i Hordaland (kjeveortopedi) og Helse Bergen (sykehusoppgaver).

Resultatmålene er å gjennomføre behandling etter internasjonalt og nasjonalt akseptert protokoll for LKG behandling.

- 1: Leppeoperasjoner ved 3-4 mnd. alder.
- 2: Ganelukning ved enten 6 mnd. eller 12 mnd. alder konf forskningsprotokoll eller i alle fall ved 12 mnd. alder.
- 3: Beinerstatning i kjevespalte når kjeveortoped i teamet bestemmer tidspunkt for operasjon. Dette varierer fra 7-11 år.
- 4: Svelglappoperasjoner når fellesvurdering med logoped, ØNH-lege og plastikkirurg finner at det er rett tidspunkt.
- 5: Sekundæroperasjoner på leppe og i munnhule når kjeveortoped, plastikkirurger, pasient i samarbeid med foreldre finner at det er nødvendig for behandlingsresultatet på lang sikt og barnas velvære.
- 6: Avsluttende behandling enten i form av å flytte på overkjeve-underkjeve, eller en kombinasjon av dette og sekundær nese-leppe-operasjon.

Ut i fra det aktivitet og datagrunnlag viser oppfylles de 4 første punktene.

Det er for noen pasienter venting for å innfri punkt 5, og der er mange pasienter som venter for å få innfridd punkt 6 i behandlingsmålene. Det arbeides aktivt for at også dette målet skal innfris enten at det kan skaffes mer operasjonskapasitet i Sentraloperasjonsavdeling eller som dagkirurgiske operasjonsprosedyrer.

Nøkkeltall 2013

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Helse Vest RHF: 32
 - Helse Midt-Norge RHF: 3
 - Helse Nord RHF: 1

Alle nye pasienter med LKG som er henvist til spalteteamet i Bergen fra andre helseregioner har fått sin primærbehandling her. Det vil si at de har fått operert leppespalten ved 3-4 mnd. alder og fått gjennomført ganeoperasjon ved 12 mnd. alder. Dersom de hadde vært inkludert i forskningsprosjektet timing of primary surgery (TOPS) kunne barn med spalte i bløte eller også spalte inn i den harde gane fått operasjon enten ved 6 mnd. alder eller ved 12 mnd. alder. Det er ved rapportering tatt med nyhenviste pasienter som er kommet til Norge enten som adopterte eller asylsøkere og det utgjør 13 av de nyhenviste pasientene 2013. Disse er på forskjellig alderstrinn, har forskjellig behandlingsbakgrunn, og derfor også forskjellig behandlingsbehov i forhold til norske barn på tilsvarende aldersnivå.

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

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 40 timer
 Alle regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 5 timer
 Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 6 timer
 Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 10 timer
 Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 10 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 7,20
- 14 forskningspublikasjoner i 2013
- 8 forskningsprosjekter
- 2 kvalitetsverktøy
- 5 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

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

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1260>.

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

- Erling Bjordal (Erling.Bjordal@unn.no), Helse Nord RHF, Referansegruppens leder
- Elisabeth Sætnan (elisabeth.valio.setnan@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF, Andre
- Cathrine Wold Knudsen (cathrine.wold.knudsen@vestreviken.no), Helse Sør-Øst RHF, Regional representant
- Pål Kruger (pal.kroger@sus.no), Helse Vest RHF, Regional representant
- Gabriella Ottesen (gabottes@online.no), Annen tilhørighet, Brukerrepresentant

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

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

Flerregional behandlingstjeneste F-HB7:

Flerregional behandlingstjeneste for allogene stamcelletransplantasjon

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

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

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

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

Aktiviteten gjennom året har variert svært mye med en opphopning av pasienter i de 4 første og 3 siste månedene, og med omtrent ingen pasienter i mellom. Dette henger sammen med pasienttilstrømmingen. Vi har dermed ikke fått utnyttet vår kapasitet slik som ønskelig unntatt i de 3 siste månedene da 7 av de 13 pasientene er behandlet. Dette ser ut til å være opp mot det maksimale vi kan klare på 3 mnd. dersom vi skal kunne ivareta de andre funksjonene seksjonen har ansvaret for og med de ressursene vi er tildelt. Samtlige av pasientene er blitt tatt i mot uten unødvendig venting når behovet har foreligget. Mht. behandlingsresultater er disse sammenlignbare med andre sentra. I 2013 har transplantasjonsrelatert mortalitet ligget på i underkant av 25 % (3 av 13 pas.). Dette vil naturlig nok variere fra år til år. I rapporter fra andre sentra, studier etc. varierer transplantasjonsrel.mortalitet mellom 20 - 40 %.

Når det gjelder forskning har vi vært leverandør av materiale til lokal biobank som danner grunnlag for en god del basalforskning som ledd i pågående eller fremtidig doktorgradsarbeid. Vi leverer også kliniske data til EBMT som både danner grunnlag for statistikk og forskning og dessuten bidrar til å knytte internasjonale kontakter. Undervisning i emnet har hovedsakelig blitt ivaretatt innenfor interne undervisningsprogrammer ved seksjonen som løper kontinuerlig og som varierer fra semester til semester. Undervisning av eksterne aktører (andre sykehus, allmennleger etc.) skjer hovedsakelig ved veiledning vedrørende hver enkelt pasient og ved kontakter etter utskrivning i relasjon til bestemte problemer. Brukerne får informasjon og undervisning før, under og etter oppholdet både ved direkte konsultasjoner, via brev og via telefon. Med det systemet vi for tiden arbeider etter hvor alle pasienter som er aktuelle for behandling søkes inn til en felles gruppe med representanter for alle regioner mener en at en så langt det er mulig er sikret likeverdig behandling uavhengig av regiontilhørighet. Vi følger vedtatte evidensbaserte retningslinjer godtatt av HD når det gjelder indikasjoner (kfr. "Etablerte kvalitetsverktøy").

Årlige rapporter vedrørende tjenesten er sendt i henhold til retningslinjer. Det er utarbeidet fylldig skriftlig informasjon til pasientene som sendes pr. post når det er bestemt at pasienten skal tilbys behandlingen og når og hvor dette skal skje. Dette skjer via transplantasjonskoordinator.

Når det gjelder kompetansespredning til de ulike nivåer i helsetjenesten er det vanskelig å lage rigide planer for dette da behovene er svært forskjellige avhengig av hvor i systemet en befinner seg. En har derfor funnet det mest hensiktsmessig i hvert fall foreløpig, å basere undervisning og veiledning på problemer som oppstår med hver enkelt pasient og ha en svært åpen linje inn til behandlerne ved sykehuset her. I tillegg bidrar det med innlegg i fora hvor det finnes hensiktsmessig, f.eks. ved hematologiske kurs ved regionsentrene. I tillegg inviteres det til hospitering ved avdelingen både for leger og sykepleier og evt. annet personell som er involvert.

Målet ved årets begynnelse var å tilby behandlingen til ca. 20 pasienter som regnes som det vi har kapasitet til. Det så også ut til å begynne bra, men på midten av året stanset pasienttilførselen opp hvilket hovedsakelig har med at vi kun utfører transplantasjoner med beslektet donor, mens pasienter

med ubeslektet donor utgjør den største gruppen av allogen transplanterte. Da pasienttilstrømmingen tok seg opp mot slutten av året (3 siste måneder) viser det seg at vi klarer å utnytte kapasiteten som forutsatt (ca. 2 pasienter pr. mnd.) på tross av at en i perioden hadde mange utfordrende pasienter innenfor andre hematologiske pasientgrupper. Målet om 20 pasienter pr. år er således med våre ressurser et realistisk mål.

Nøkkeltall 2013

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Helse Vest RHF: 6
 - Helse Sør-Øst RHF: 1
 - Helse Midt-Norge RHF: 2
 - Helse Nord RHF: 4

Pasienten er tatt imot for transplantasjon så snart den formelle godkjenningen fra Norsk gruppe for allogen stamcelletransplantasjon foreligger og pasientens medisinske tilstand er bra nok samt egnet donor er klargjort. Alle pasienter uansett hvilken region de tilhører, er således vurdert etter de samme retningslinjer både når det gjelder indikasjon og hastegrad slik at regionstilhørighet ikke har betydning noe for om eller når de vil bli behandlet.

ICD-10 koder: C92.0 , D46 , C91.0 , D47.1 , D61.3

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 2 timer
 Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 8 timer
 Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 0 timer
 Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 0 timer
 Flere regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 0 timer
 Alle regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 0 timer
 Alle regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 1 timer
 Alle regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 10 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 13,00
- 3 vitenskapelige artikler
- 3 kvalitetsverktøy
- 2 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1264>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

- Tobias Gedde-Dahl DY (tgeddeda@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF, Referansegruppens leder
- Anders Vik (anders.vik@unn.no), Helse Nord RHF, Regional representant
- Anders waage (anders.waage@medisin.ntnu.no), Helse Midt-Norge RHF, Regional representant
- Geir Tjønnfjord (gtjonnfj@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF, Representant for tjenesten
- Torstein Egeland (tegeland@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF, Representant for tjenesten
- Anders Glomstein (aglomste@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF, Representant for tjenesten
- Aymen Bushra Ahmed (aymen.bushra.ahmed@helse-bergen.no), Helse Vest RHF, Representant for tjenesten
- Malvin Sjo (malvin.sjo@helse-bergen.no), Helse Vest RHF, Regional representant
- Øystein Bruserud (oystein.bruserud@helse-bergen.no), Helse Vest RHF, Universitetsrepresentant
- Peter Albert Meyer (peter.albert.meyer@sus.no), Helse Vest RHF, Universitetsrepresentant

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

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

Flerregional behandlingstjeneste F-HB8:

Flerregional behandlingstjeneste for kirurgi ved bensarkom

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

Den flerregionale behandlingstjenesten deles mellom Helse Sør-Øst og Helse Vest, og omfatter kirurgi av bensarkomer, samt tilknyttet virksomhet som preoperativ diagnostikk, tverrfaglig vurdering i medisinsk miljø med spisskompetanse om bensarkomer innenfor patologi, radiologi, onkologi og kirurgi, og nødvendig oppfølging av pasienter med komplekse skjelettrekonstruksjoner. Kirurgi for bensarkomer innebærer som regel fjerning av større deler av knokler eller ledd, ofte med tilgrensende muskulatur og andre strukturer. De fleste pasientene kan unngå amputasjon. Korrekt primær kirurgisk behandling av bensarkomer har stor betydning for både overlevelse og funksjon hos disse pasientene. Rekonstruktiv kirurgi etter fjerning av bensvulster er krevende, spesielt hos barn i vekst.

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

• *Sørge for veiledning, kunnskaps- og kompetansespredning til helsetjenesten, andre tjenesteytere og brukere:* I år var det største løftet å arrangere en "Sarkomdag" beregnet på tidligere pasienter og deres pårørende. Tiltaket ble gjennomført på "Troldhaugen" i september 2013 med 110 deltagere. Fordragsholdere/Innslag ved tidligere pasienter og sarkomsenterets leger og sykepleiere. Pasientforeningen for sarkomer var representert. Mange positive tilbakemeldinger og nytt arrangement i 2015

• *Iverksette tiltak for å sikre likeverdig tilgang til nasjonale og flerregionale behandlingstjenester. Yte helsehjelp til alle pasienter som har behov for den aktuelle høyspesialiserte behandlingen:* Vi fikk ca. 200 henvendelser med radiologiske forandringer i skjelettet til vurdering med tanke på beinsarkom. Ca. 10 % av disse kom fra regioner utenom Vestlandet. Vi vurderte ca. 90 pasienter med tanke på kirurgisk behandling for metastaser til skjelettet. I de fleste tilfeller kom disse pasientene fra Bergensregionen. I samråd med lokale leger ekstra og intraregionalt ble det beste behandlingsstedet avgjort. Ventetid for vurdering lå 1 74 % av tilfellene innenfor de nasjonale anbefalinger om maksimale ventetider for kreftutredning og behandling.

• *Overvåke og formidle behandlingsresultater:* Alle pasienter blir registrert i "Skandinavisk sarkomgruppes (SSG) Sentralregister" Analysearbeid og formidling basert på dette register har for flere prosjekt også i år vært ledet fra Bergen

• *Delta i forskning og etablering av forskernettverk:* I tillegg til SSG-samarbeidet fortsetter vi vårt samarbeid med Finseninstituttet i København. Vår tidligere sjefspatolog har nå en forskerstilling ved instituttet og meget lovende basalforskningsresultat vedrørende spredning og invasivitet for sarkomceller er under publisering.

Dette fremgår av aktivitetslisten ovenfor der vi har deltatt i flere nasjonale undervisningsinstitusjoner og gitt råd om enkeltpasienter i samtaler med behandlende leger.

Målene er gjennomdiskutert med vår samarbeidssykehus i Oslo og er som følger:

1. Alle pasienter med bensarkomer vurderes og behandles innenfor høytspesialisert tverrfaglig gruppe med spisskompetanse innenfor patologi, radiologi samt kirurgisk og onkologisk behandling av bensarkomer.
2. Ingen pasienter med bensarkomer diagnostiseres med uplanlagt biopsi, eller får kirurgisk behandling utenfor den flerregionale behandlingstjeneste.
3. Alle pasienter med bensarkomer registreres i et Kvalitetsregister for sarkomer.

Nøkkeltall 2013

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Helse Vest RHF: 9
 - Helse Midt-Norge RHF: 1
 - Helse Nord RHF: 1

De 11 pasientene er beinsarkompasienter, og faller inn under behandlingsforløpet som skal være en del av den flerregionale tjenestens nasjonale ansvarsområde.

Kirurgisk behandling av bensarkomer baserer seg på tverrfaglig utredning og vurdering i høyspesialisert medisinsk miljø med spisskompetanse innenfor patologi, radiologi samt kirurgisk og onkologisk behandling av bensarkomer. Dette medfører at pasienter med mistenkt bensarkom må henvises til utredning ved institusjonen med behandlingstjenesten. Dette innebærer at antall pasienter som skal henvises og vurderes ved flerregional behandlingstjeneste er større enn antall pasienter med bensarkomer som faktisk blir operert. Flerregional behandlingstjeneste mottar henvisninger på pasienter med mistenkt bensarkom fra både spesialisthelsetjeneste og primærhelsetjeneste. Det kan ofte være hensiktsmessig at henvisningen ved reel mistanke om bensarkom sendes direkte til flerregional behandlingstjeneste uten å gå omveien om andre institusjoner. Flerregional behandlingstjeneste vurderer om pasienten kan utredes og behandles i de øvrige delene av helsetjenesten eller om det er påkrevet utredning og behandling ved behandlingstjenesten. Mange pasienter med initialt mistenkt bensarkom får endelig ikke-sarkom diagnose (f. eks. annen krefttype i ben eller godartet bensvulst). Disse pasientene blir som regel ikke registrert i kvalitetsregister. Selv om det er vanskelig å rapportere eksakt antall nyhenviste pasienter med mistenkt bensarkom, vurdering av disse pasientene ved flerregional behandlingstjenesten utgjør en betydelig andel av det totale aktivitetsvolumet. Det er ingen formell funksjonsfordeling innen den flerregionale behandlingstjenesten, men det er etablert rutiner om faglig samarbeid om de mest kompliserte pasientene.

ICD-10 koder: C40.0,C40.2,c41.0c41.3,c41.4

Utdanning av helsepersonell

Alle regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 6 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 4 timer
Alle regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 10 timer
Alle regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 8 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 2,50
- 3 kvalitetsverktøy
- 3 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden: <http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1285>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

- Martinus Bråten (Martinus.braten@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF, Referansegruppens leder
- Odd Inge Solem (Odd.Inge.Solem@unn.no), Helse Nord RHF, Regional representant
- Eivind Smeland (eivind.smeland@unn.no), Helse Nord RHF, Regional representant
- Heidi Knobel (Heidi.Knobel@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF, Regional representant
- Olga Zaikova (OLGAZ@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF, Representant for tjenesten
- Kirsten Sundby-Hall (KSH@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF, Regional representant
- Clement Trovik (cstr@haukeland.no), Helse Vest RHF, Regional representant
- Nina Louise Jebsen (nina.louise.jebsen@helse-bergen.no), Helse Vest RHF, Regional representant
- Pål Nedrelid (paned@hotmail.no), Annen tilhørighet, Brukerrepresentant

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

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

Nasjonal kompetansetjeneste NK-HB2:

Nasjonal kompetansetjeneste for hjemmerespiratorbehandling

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

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

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

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

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

1. Veileder og retningslinje for langtidsmekanisk ventilasjon (LTMV)

I 2012 ble veileder og retningslinjer for LTMV publisert. Arbeidet med implementering av dette er videreført gjennom undervisning, veiledning, praksisprosedyrer og planarbeid i 2013. Regionale handlingsplaner er utarbeidet med utgangspunkt i nasjonale retningslinjer og beskriver status, utfordringer samt løsninger i forhold til kvalitetsforbedring på det regionale plan.

2. Regionale ressursgruppers rolle

Omstruktureringen av NKH i 2011 med etablering av regionale ressursgrupper hadde som mål å styrke tjenestetilbudet for LTMV og fasilitere implementeringen av nasjonale anbefalinger. Gruppene er tverrfaglige sammensatt med kompetanse innen barne-, lunge-, nevrologisk- og primærhelsetjenesteperspektivet. Det er også en målsetting å forankre handlingsplanene i det regionale helseforetakets planarbeid for kvalitetsforbedring. Både i Helse Sør-Øst, Helse Vest og Helse Nord har de regionale handlingsplanene vært forelagt fagdirektører og funnet aksept.

3. NKH Registerdata

I 2012 ble nasjonalt register for LTMV oppgradert til nasjonal status. Det ble avholdt 1 møte i styringsgruppen for registeret i 2013 med fokus på forskningsprosjekter og samarbeid med vårt svenske søsterregister. Elektronisk registerløsning i OpenQreg basert på vårt svenske søsterregisters er utarbeidet og skal lanseres januar 2014. Pga. dette har vi ikke oppdaterte prevalenstall for 2013. Forekomsten ved siste årsrapport var 26,5/ 100 000. Prevalens barn og ungdom under 18 år var 8,1 / 100 000. Andelen av trakeostomerte var stabil på omkring 7 %. Hovedgrupper av pasientkategorier er beskrevet tidligere i rapporten.

4. Utdanning av helsepersonell

Det er avholdt omkring 190 faglige undervisningsmøter i 2013, alt fra kurs eller dagseminar og temadager, til enkeltstående presentasjoner. I tillegg kommer hospitering med grupper eller enkeltpersoner i varierende målestokk samt veiledning pr tlf. og e-post. Senteret har for fjerde år på rad organisert og gjennomført obligatorisk grunnkurs for lungespesialiteten: «Intensiv lungemedisin inkludert respiratorbehandling - akutt og kronisk respirasjonssvikt» med meget god evaluering. Kurset er obligatorisk for lungespesialister. NKH har fra 2013 også fast bidrag til utdanning av spesialister i nevrologi innenfor kategoriene ALS, muskelsykdommer og ryggmargsskadete.

5. Forskning

Stipendmidler ble utlyst nasjonalt i 2012 det ble tildelt 3 stipender i 50 % over 2 år. Prosjekttitler og veiledere er oppgitt i rapporten. Hovedtema har vært 1,- livskvalitet med hjemmerespirator; 2, Larynxfunksjon og sekretmoblisering hos ALS pasienter; 3, Monitorering ved non-invasiv ventilasjon. Hittil er 2 artikler i internasjonale tidsskrift publisert på bakgrunn av dette forskningsarbeidet. Det er også sikret finansiering til doktorgradsstipendiat for den ene stipendmottager i løpet av 2013. I tillegg har NKH bidratt med veiledning av 2 doktorgradsstipendiater. Det nasjonale registeret utgjør en viktig ressurs for forskning og kvalitetsmål vedrørende hjemmerespirator. To artikler er publisert tidligere på bakgrunn av data fra registeret i 2011 og 1 artikkel i 2012. Forskningssamarbeid med det svenske søsterregisteret Swedevox er sikret gjennom at leder for dette registeret er medlem av registerets styringsgruppe og at den elektroniske utgaven av det norske registeret inkluderer sammenlignbare variabler. NKH har også tilknyttet og finansierer en 20 % 1.amanuensis stilling ved institutt for indremedisin UiB med hovedansvar for veiledning av forskningsprosjekter tilknyttet senteret.

6. Undervisning og opplæring av pasienter og pårørende

Senteret har vært engasjert i opplæring av pasient og pårørende i avdeling, poliklinikk, hjemmesituasjon samt på kurs og seminarer, ofte sammen med grupper av helsepersonell eller team av pleiere eller brukerorganisasjoner. Totalt estimert har omkring 250 nyhenviste pasienter med et stort antall pårørende eller hjelpere vært i kontakt med nettverksmedarbeidere i løpet av året. I samarbeid med 2 nasjonale kompetansetjenester lokalisert i Tromsø, Nevromuskulært kompetansetjeneste (NMK), samt Nasjonalt senter for samhandling og Telemedisin (NST) har vi startet prosjekt «Pust» som er et e-læringsprogram om bruk av LTMV for helsepersonell, brukere og pårørende.

Vår organisering i regionale ressursgrupper og et tverrfaglig, landsomfattende nettverk av prosjektmedarbeidere medfører at vi har gode forutsetninger for å spre kompetanse nasjonalt til helsepersonell, pasienter og pårørende. Vi har opprettholdt høy aktivitet på dette feltet, som dokumentert under del 2 A, selv om hovedmålsetting med prosjektmedarbeiderens arbeidsoppgaver i 2013 har vært knyttet til å ferdigstille regionale handlingsplaner og starte implementering av disse. Antall konferanser og undervisningstimer er likevel høyere enn fjoråret. Plan for kompetansespredning innen de enkelte helseregioner er et element i de regionale handlingsplanene. Pasientinformasjon vedrørende tjenestens innhold og ansvarsområde er beskrevet i elektronisk og trykket utgave – sistnevnte utarbeidet i samarbeid med pasientorganisasjoner. På NKHs hjemmeside finnes pasientinformasjon. I tillegg vil e-lærings program for pasient og pårørende i prosjekt "Pust" publiseres på server som administreres av Nasjonalt senter for telemedisin i Tromsø (NMK).

A. Beskrivelse av resultatmål

1. Tilbud om utredning og behandling med LTMV skal være uavhengig av geografisk tilhørighet. Virkemidler herunder: kompetanseoppbygging gjennom kurs, konferanse, veiledning og informasjonsmateriale. Andre virkemidler som ligger utenfor vårt mandat men som beskrives i de regionale handlingsplaner handler også om organisering av tjenestetilbud og ressursbehov bl.a.
2. Behandlingsindikasjoner og metoder skal være i samsvar med nasjonale retningslinjer. Derved sikre rett prioritering og kostnadseffektiv drift i helseforetakene. Virkemidler herunder: utarbeide statusrapport for tjenestetilbudet pr region og plan for kvalitetsforbedring med utgangspunkt i nasjonal veileder – sammenstilt i en regional handlingsplan med målbare resultater.
3. Etablere og drifte elektronisk register LTMV med høy dekningsgrad og standardiserte rapportgeneratorer. Inkludere målbare parametre for pasienttilfredshet.
4. Initiere og drive forskning og kvalitetsutvikling innen fagfeltet. Herunder delfinansiere eller fremme prosjektsøknader, gi veiledning til stipendiater. Delta i forskningsprosjekter internasjonalt, Samarbeide med Svenske Swedevoxregister og den europeiske og amerikanske organisasjon for «Respiratory care» - hhv ERCA og AARC.

B. System for å dokumentere resultatoppnåelse

1. Nasjonalt register for LTMV. Herunder årsrapport og standardiserte rapportgeneratorer.
2. Årsrapport for prosjektmedarbeidere NKH – sammenfatning av dette inngår i årsrapport for NKH.
3. Sharepoint dokumentasjon – fagprosedyrer – elektronisk kvalitetshåndbok
4. Regionale handlingsplaner med sjekklister. Beskriver status for fagfeltet i den enkelte region og plan for implementering av veileder for fagfeltet med agenda/ sjekklister for resultatoppnåelse.

C. Status for resultatoppnåelse

1. Regionale handlingsplaner foreligger i alle regioner og implementering av disse er påbegynt i Helse Sør-Øst og Helse Vest. Undervisning dokumenteres, men kunnskapsmål i form av formelle tester eller sertifiseringsattester benyttes i for liten grad.

2. Register for LTMV har fått godkjent nasjonal status og elektronisk løsning skal lanseres i januar 2014. Det er nærmere 2500 skjema siden registeroppstart i 2002 som må legges inn på ny i løpet av våren 2014, mens 2013 har gått med til å utvikle og teste løsningen som er basert på det svenske søsterregisteret, Swedevox. Vi har pr dags dato ikke oppdatert sammenligning mellom regioner siden 1.1.2011 og status da var at det hadde skjedd en viss utjevning i forhold til tidligere når det gjelder neuromuskulære pasienter og en reduksjon av andel KOLS pasienter. Begge deler ansees som tegn på kvalitetsforbedring i hht. resultatmål(A1 og A2). Årsrapport for nasjonalt register for LTMV 2013 (B1) er tilgjengelig på web – hjemmeside for NKH. Fortløpende mål på dette vil være mulig fra 2014.

3. Pålitelige tall er fortsatt ikke tilgjengelig før elektronisk registerløsning er ajour. Estimert for dekningsgrad vil da kunne utarbeides i løpet av første halvår 2014. NKH nettverksmodellen innebærer at de fleste fagmiljøene som rapporterer inn pasienter har mulighet for å sammenholde tallmateriale fra den regionale enhet for behandlingshjelpemidler med registerdata. Vi samarbeider også med nasjonal nettverksgruppe for behandlingshjelpemidler om å forbedre rutiner for innrapportering til registeret (A3). Pasienttilfredshetsmål er innført i det elektroniske rapporteringsskjemaet, men har ikke tidligere vært registrert. Til forskningsformål er anerkjente instrumenter for måling av livskvalitet (SRI) oversatt og validert.

4. Stigende antall forskningspublikasjoner. 3 x 50 % 2 års stipendier tildelt for 2013-2014. 20% 1.am. Ved UiB. Prosjekt «Pust» - elektronisk opplæring i LTMV, samarbeidsprosjekt mellom NKH, NMK og Nasjonalt senter for telemedisin(NST)påbegynt. NKH er representert i styringsgruppe for ERCA (European respiratory care association) som planlegger og gjennomfører regelmessige europeiske kongresser samt i AARC (American association of respiratory care) hvor to av våre prosjektmedarbeidere ble utnevnt til internasjonal ambassadører (governors) i 2013.

5. Statusrapporter og regionale handlingsplaner er utarbeidet i alle 4 helseregioner og implementering av disse er påbegynt. Dette ser vi på som verktøy for implementering av nasjonal veileder og kvalitetsforbedring. (A2, B4) Utfordringene er litt ulik innen de enkelte helseregioner og de regionale handlingsplanene reflekterer dette. Viser til NKH webside.

Nøkkeltall 2013

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Helse Nord RHF: 51
 - Helse Midt-Norge RHF: 39
 - Helse Sør-Øst RHF: 84
 - Helse Vest RHF: 72

Antall nye hjemmerespiratorpasienter har de siste årene ligget omkring 200 pr år nasjonalt. Regionale forskjeller i forekomst av behandlingstilbudet er blitt mindre de siste årene, særlig gjelder det neuromuskulære pasienter. Størst forskjell har det vært i behandling av KOLS og adipøs hypoventilasjon. 4 av 10 pasienter har en nevrologisk grunnsykdom. 2 av 10 er lungesyk men tilveksten av KOLS pasienter har avtatt de siste par årene. 1 av 4 pasienter har adipøs hypoventilasjon. Nasjonale retningslinjer ble publisert i 2012 og regionale handlingsplaner utarbeidet av NKH har som hovedmålsetting å oppnå geografisk utjevning og likeverd i tilgang på behandling for befolkningen. En grunntanke i den nettverksbaserte kompetansesentermodellen er å overføre også mest mulig av spisskompetanse til regionale sentra. 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.

ICD-10 koder: J96.1,J44.9,E66.2,G71.0,G71.1,G71.2,G71.3,G71.8,G12.0,G12.1,G12.2,G12.9,S14.1 ,E84.0,M41.2,M41.4,M41.5,B90.9,B91

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 48 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 40 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 44 timer
Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 19 timer
Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 16 timer
Flere regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 17 timer
Alle regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 125 timer
Alle regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 103 timer
Alle regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 113 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 7,40
- 4 vitenskapelige artikler
- 2 forskningspublikasjoner i 2013
- 5 forskningsprosjekter
- 4 kvalitetsverktøy
- 224 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1261>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

- Vasvija Lejlic (Vasvija.Lejlic@sshf.no), Helse Sør-Øst RHF, Referansegruppens leder
- Knut Dybwik (kdybwik@gmail.com), Helse Nord RHF, Regional representant
- Randi Birgitte Solheim Salvesen (randi.salvesen@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF, Regional representant
- Johnny Johansen (johgut@online.no), Helse Sør-Øst RHF, Brukerrepresentant
- Asbjørg Kleiveland (asbjorg_kleiveland@hotmail.com), Helse Vest RHF, Brukerrepresentant
- Britt T. Skadberg (britt.skadberg@helse-bergen.no), Helse Vest RHF, Regional representant

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

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

Nasjonal kompetansetjeneste NK-HB8:

Nasjonal kompetansetjeneste i vestibulære sykdommer

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

Vestibulære sykdommer er sykdommer i balanseorganet i det indre øret, balansenerven og dens forbindelser til hjernen. Vestibulære sykdommer er en viktig årsak til svimmelhet og balanseforstyrrelser, symptomer som er svært vanlige og som fører til redusert livskvalitet, tap av arbeidsevne og store samfunnsutgifter. Det er et stort tverrfaglig behov i de forskjellige fagmiljøene i Norge for å utbygge og styrke et nettverk av forskning og skaffe til veie realkunnskap for behandling av denne viktige pasientgruppen. Nasjonal kompetansetjeneste for vestibulære sykdommer driver forskning i samarbeid med andre sentra i Norge i og utenfor sykehusmiljøer og kunnskapsformidling til hele landet. Tjenesten tilbyr i dag landets mest omfattende kunnskapssenter med egen internettportal for både pasienter og terapeuter (www.balanselaboratoriet.no). Tjenesten er en viktig del av det dykkermedisinske fagmiljøet i Norge og har nært samarbeid med de nasjonale behandlingstjenestene for yrkesdykkere og for vestibularisschwannomer. Kompetansetjenesten samarbeider også med Balanselaboratoriet ved ØNH avdelingen på Haukeland universitetssykehus som er den seksjonen ved ØNH avdelingen som er ansvarlig for utredning og behandling av vertigopasienter.

www.balanselaboratoriet.no

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

Nasjonal kompetansetjeneste i vestibulære sykdommer bygger opp og formidler kompetanse på mange måter og ved hjelp av flere type medier (internett, læringsportal, nettundervisning, lærebøker, brukermøter, etc.).

Vi tilbyr i dag landets mest omfattende kunnskapssenter med egen internettportal for både pasienter og terapeuter (www.balanselaboratoriet.no). Vi formidler kurs / opplæring over hele landet. Vi sørger for veiledning, kunnskaps- og kompetansespredning til helsetjenesten, andre tjenesteytere og brukere fra alle helseregioner. I 2013 var vi med på å avholde 4 mestringkurs for pasienter med Vestibulær schwannoma.

Vi overvåker og formidler behandlingsresultater i samarbeid med et av de største balanselaboratoriene i Norge / Norden, lokalisert ved Haukeland universitetssykehus. Ved å benytte oss av vårt nasjonale nettverk og referansegruppen søker vi å sikre likeverdig tilgang til nasjonale kompetansetjenester over hele landet. Vi bidrar til implementering av nasjonale retningslinjer og kunnskapsbasert praksis ved hjelp av etablering av et eget medisinsk kvalitetsregister for vestibulære sykdommer.

Vi deltar i forskning og etablering av forskernettverk over flere helseregioner.

Vi har i 2013 fått tilknyttet flere nye forskere som nå er i oppstartsfasen av sine ulike prosjekter: Camilla Martens har fått godkjenning fra REK til sitt doktorgradsprosjekt som omhandler behandling av BPPV i biaksial rotasjonsstol i samarbeid med RH / Helse Sør-Øst.

Kathrin Skorpa Nilsen har medvirket til oppstarten i januar 2013 av kompetansetjenestens kvalitetsregister. Fra april 2014 vil hun starte opp planlagt doktorgradsprosjekt som omhandler sammenheng mellom symptomer og vestibulær funksjon hos pasienter med vestibularisschwannom.

Berit Holmeslet ved NTNU arbeider med doktorgradsprosjekt som omhandler okulære vestibulære myogene potensialer (oVEMP). Hun har publisert artikkel og en som snart er klar for innsending. Frederik Goplen har vært medveileder i hennes prosjekt fra 2013.

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

Vi har i 2013 hatt en stor aktivitet innen undervisning. Vi har avholdt en rekke kurs, hovedsakelig landsdekkende, men vi har også deltatt i mange andre konferanse og kurs på tvers av fagfelt og regioner.

Vi har bidratt med innlegg på 4 lærings- og mestringskurs organisert/avholdt av ACU tjenesten for pasienter med vestibularisschwannomer fra hele landet, i tillegg har vi gitt utdanning / opplæring og hospitering av helsepersonell fra hele landet. Vi har undervist fire kull av medisinske studenter, holdt foredrag for pasienter, leger i utdanning, legespesialister og annet helsepersonell på kurs over hele Norge.

Vi avholdt bl.a.:

-To dagers etterutdanningskurs for øre-nese-halsleger i vertigoutredning og -behandling. Bergen april 2013.

-To dagers etterutdanningskurs for allmennleger. Bergen november 2013.

Bidrag til kurs (landsdekkende)

-To dagers etterutdanningskurs for fysioterapeuter. Oslo mars 2013. Bidrag fra lege og fysioterapeut.

-To dagers kurs nasjonalt for Manuell terapeuter, Trondheim

Tjenesten har utarbeidet spesifikke og omfattende pasientinformasjon om tjenestens innhold og ansvarsområde både på nett: www.balanselaboratoriet.no og ved egne informasjonsfoldere om flere temaer (Tinnitus, BPPV, svimmelhet, Vestibular neuronitt, mv)

Vi utarbeider hvert år vår egen plan for nasjonal kompetansespredning som implementeres ut fra foregående års erfaringer og ønsker fra brukere, helsepersonell og institusjoner

Vi jobber med å få til et delprosjekt med Rikshospitalet i Oslo om VEMP (Vestibulært utløst Myogent Potensial).

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

Vi har tidligere publisert nasjonale retningslinjer for Menière sykdom og arbeider nå med revidering av disse.

Vi regner med å bli ferdig med Norges første lærebok om svimmelhet i 2014/15.

Forskning på svimmelhet drives i liten grad utenom det vi har satt i gang i samarbeid med forskningsmiljøer både i Oslo (RH og Fysioterapi Høyskolen) og i Trondheim (St. Olav).

Det er i Norge fortsatt et sterkt behov for en ekspansiv kompetansetjeneste innen fagområdet.

Tjenesten er nært knyttet opp mot Nevrokirurgisk avdeling, Yrkesmedisinsk avdeling og Nevrologisk avdeling. Kompetansetjenesten har tilknyttet 2 ørekirurger og 2 ass. leger med forskningsprosjekter.

Tjenesten kan vise til at vi jobber aktivt og målrettet med å få til de resultatmål som fremkommer i forskriftene om Nasjonale tjenester. Vi har etablert kompetanseoppbygging, ikke bare på undervisning og veiledning, men også når det gjelder etablering av et omfattende forskningsnettverk med prosjekter over flere regioner.

Vi er også deltakere i internasjonale forskernettverk sammen med fysioterapeututdanningen ved HiB og "Doctor of physical therapy program" ved Duke University gjennom prosjektet Building Capacity in Physiotherapy through a Global Educational Partnership: A Norway-Canada-United States Consortium. Prosjektet er finansiert av SIU (NNA 2012-2015 - Partnership program for North America) og fysioterapeut PhD Kjersti Wilhelmsen er prosjektleder fra Norge.

Vi formidler kunnskap over flere portaler, medier og former til hele helsetjenesten.

Vi mener av vi ved dokumentasjon på vår utadrettede virksomhet gir en klar merverdi i forhold til pasientbehandling/behandlingskjeden i Norge. Dette gir mulighet for en bedre nasjonal

kostnadseffektivitet. Vårt nettverk og måten vi formidler tjenestekunnskap på er derved med på å sikre en likeverdig tilgjengelighet til kompetanse for pasienter, brukere, forskere og behandlere over hele landet.

Nøkkeltall 2013

Nasjonal kompetansetjeneste for vestibulære sykdommer utfører ingen selvstendig utredning eller behandling av pasienter, men har som oppgave å øke kunnskapsnivået om vestibulære sykdommer i Norge gjennom forskning, utvikling og undervisning i henhold til departementets forskrifter. Kompetansetjenesten har egen leder som svarer for en styringsgruppe og referansegruppe.

Kompetansetjenesten samarbeider med Balanselaboratoriet på Haukeland Universitetssykehus som er et av Nordens største og Norges største vestibular senter. Balanselaboratoriet er en selvstendig klinisk seksjon ved ØNH avdelingen ved Haukeland universitetssykehus og er ansvarlig for utredning og behandling av pasienter med vestibulære sykdommer. I 2013 behandlet Balanselaboratoriet 954 pasienter hvorav 268 var fra andre regioner.

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

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 33 timer
 Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 44 timer
 Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 16 timer
 Flere regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 16 timer
 Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 42 timer
 Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 26 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 3,00
- 2 vitenskapelige artikler
- 13 forskningspublikasjoner i 2013
- 11 forskningsprosjekter
- 1 kvalitetsverktøy
- 12 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden: <http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1263>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

- Otto Inge Mølvær (oim@marinmed.com), Helse Vest RHF, Referansegruppens leder
- Niels Christian Stenklev (Niels.Christian.Stenklev@unn.no), Helse Nord RHF, Regional representant
- Dag Sunde (sunde.dag@gmail.com), Helse Midt-Norge RHF, Regional representant
- Karl Fredrik Nordfalk (Karl.Fredrik.Nordfalk@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF, Regional representant
- Inge Bossen Thorsen (inge.bossen.thorsen@statped.no), Annen tilhørighet, Brukerrepresentant
- Siri Skollerud (siri.skollerud@statped.no), Annen tilhørighet, Brukerrepresentant

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

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

Nasjonal kompetansetjeneste NK-HB4:

Nasjonal kompetansetjeneste for Multipel sklerose

Ansvarlig: **Lars Bø** (lars.bo@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

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

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

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

Aktivitet opp mot oppgavespekter:

A. Å bygge opp og formidle kompetanse, samt å bidra i relevant undervisning.

Nasjonal kompetansetjeneste for MS arbeider med kompetansebygging og formidling gjennom inkluderende og effektive fag- og forskernettverk.

MS-Forskning og forskningsnettverk gir betydelig kompetansebygging og forskningsproduksjon. Kompetansetjenesten arrangerer og deltar i relevant undervisning for helsepersonell, andre tjenesteytere, brukere/brukerorganisasjon og pårørende.

B. Overvåke og formidle behandlingsresultater.

Et viktig instrument for dette er Norsk MS-register og biobank, som ledes av Nasjonal kompetansetjeneste for MS. Registeret har siste par år arbeidet med ny elektronisk versjon av MS-registeret. Denne nye versjonen forventes satt ut i full klinisk bruk primo 2014 og vil gjøre registreringen enklere, og den forventes å anvendes i det daglige kliniske arbeid med MS-pasienter. Dette vil gjøre muligheten til god overvåking av kvaliteten på det kliniske arbeidet på alle nivå, fra lokalt til nasjonalt, betydelig bedre.

C. Delta i forskning og etablering av forskernettverk.

MS-kompetansetjenesten driver utstrakt MS-forskning innen ulike forskningsområder, inkludert epidemiologi, behandling, patologi, dyremodeller, immunologi, MRI og biomarkører. Denne forskningen skjer som del av nasjonale og internasjonale nettverk.

D. Sørge for veiledning, kunnskaps- og kompetansespredning til helsetjenesten, andre tjenesteytere og brukere, samt sikre likeverdig tilgang til nasjonal kompetansetjeneste.

En betydelig del av arbeidet ved MS-kompetansetjenesten er rettet mot veiledning, kunnskaps- og kompetansespredning. Se senere avsnitt, vedrørende aktiviteten opp mot krav om kompetansespredning.

F. Bidra til implementering av nasjonale retningslinjer og kunnskapsbasert praksis.

Faglige retningslinjer for diagnostikk og sykdomsmodulerende behandling er etablert og implementert i samarbeid med Helsedirektoratet. Det vil komme en oppdatering av disse retningslinjene i 2014. Vi har startet et arbeid sammen med, og under ledelse av, Helsedirektoratet, på en MS-veileder for MS-pasienter og deres nærmeste, samt for helsepersonell i kommunen. Denne veilederen vil gi informasjon for målgruppen om MS generelt, symptomer, forløp, diagnostikk, behandling og rehabilitering av MS. Veilederen skal bli tilgjengelig på internett og vil holdes oppdatert under ledelse av Helsedirektoratet.

G. Etablere faglige referansegrupper.

MS-kompetansetjenesten har en referansegruppe med representanter for alle 4 helseregioner, og bruker-representant. Vi har vurdert deltagelse også fra primærhelsetjenesten, men har foreløpig ikke gjennomført dette.

Kompetansetjenesten bidrar i utdanningen av helsepersonell, og med informasjon rettet mot helsetjenesten, helsepersonell, pasienter, pårørende og publikum. Plan for kompetansespredning i 2014 inkluderer kurs i videre- og etterutdanning for leger, bidrag på «MS-konferansen» som er årlige arrangement i regi av MS-forbundet, deltakelse på årsmøtet i Norsk Nevrologisk Forening, samt bidrag på lokale, regionale og nasjonale kurs/seminar. Det vil også tilbys opplæring og informasjonsmøter i forbindelse med omlegging av Norsk MS-register til web-basert registrering. Likeverdig tilgang til kompetansetjenesten sikres gjennom kurs, seminar og web-baserte tjenester, informasjonsbrosjyrer og -filmer for brukerne. Mye av arbeidet mot brukerne og allmennheten gjøres i samarbeid med MS-forbundet. I 2012 var vi med å produsere informasjonsfilmer om ulike aspekter ved å leve med MS-sykdommen, ulike symptomer og deres behandling for brukerne. Disse filmene er fortsatt aktuelle, og link er lagt ut på våre og MS-forbundets sine hjemmesider. Vi har tidligere utarbeidet en informasjonsbrosjyre for pasientene om avføringsforstyrrelse ved MS, og har i 2013 utarbeidet en ny pasientbrosjyre om vannlatningsforstyrrelse ved MS.

Ved MS-kompetansetjenesten har vi et pågående prosjekt for etablering av modeller for pasientforløp i samhandling mellom spesialist- og kommunehelsetjenesten. I dette prosjektet har vi registrert tilbakemeldinger ifra helsepersonell og pasienter i kommunene Bergen og Fusa, om erfaringen med sykehusets/nevrologisk avdeling sin samhandling med kommunehelsetjenesten, og om pasientenes erfaringer fra møtet med spesialisthelsetjenesten. Disse tilbakemeldingene har blitt brukt til å utarbeide endringer i forløpet ved MS-atakkbehandling og kommunal rehabilitering i Helse Bergen som vil bli tatt i bruk i 2014. Resultatet av denne endringen vil systematisk studeres og publiseres, og vil dermed ha nasjonal verdi for utviklingen av kompetansen vedrørende hva som vil være et optimalt forløp i denne sykdomsfasen. Det vil også tilbys opplæring og informasjonsmøter i forbindelse med omlegging av Norsk MS-register til web-basert registrering.

Vi definerer overordnet resultatmål for MS-kompetansetjenesten slik: At de som arbeider i helsetjenesten i Norge har den ut i fra forutsetningene best mulige kompetansen til å gi pasientene en god og oppdatert behandling for sin MS-sykdom, og at dette er uavhengig av bosted og behandlingssted. Kompetansen skal gi grunnlaget for at MS-pasienter får en god og fulldekkende informasjon, videre at det gis immunmodulerende behandling, MS-atakkbehandling, annen symptombehandling samt rehabilitering og pleie som er godt tilpasset behovene til den enkelte pasient og i tråd med oppdatert medisinsk kunnskap.

Resultatmålene vil enklere kunne måles når web-basert MS-register er etablert i 2014. En vil da systematisk kunne følge lokale/regionale forskjeller i klinisk praksis. Pasientenes opplevelse av måloppnåelse vil kunne følges ved fortsatt tett samarbeid med pasientforeningen: MS-Forbundet. Informasjon om oppnåelse av disse målene vil også komme fram ved de ulike epidemiologiske studier hvor MS-kompetansetjenesten bidrar. På grunn av at MS-behandlingen er i stadig utvikling og forandring vurderer vi at behovet for oppbygging og -spredning av MS-kompetanse vil være vedvarende de kommende årene.

Status for resultatoppnåelse

Norsk MS Register og Biobank er etablert og vil bidra til å sikre kvaliteten i klinisk arbeid, overvåking av lokal/regional/nasjonal behandlingspraksis og som viktig grunnlag for klinisk og paraklinisk forskning. Det har vært et omfattende arbeid de siste få år å utvikle en internettversjon av MS-registeret med et grensesnitt som er både brukervennlig, tjenlig for forskningsformål og nyttig i klinisk praksis. Dette arbeidet har foregått ved samarbeid med HEMIT, Helse Midt-Norge IT. Sammen med kompetansetjenestens referansegruppe arbeider vi for at det skal etableres et nasjonalt behandlingstilbud for autolog hematopoietisk stamcelleransplantasjon ved særlig aktiv MS. I Norge er slik behandling så langt gitt kun i Helse Vest. Det arbeides med nasjonale retningslinjer for slik behandling, samt å avklare hvilke helseregioner som ønsker å tilby slik behandling. Nasjonale og internasjonale forskernettsverk er sentrale bidragsytere i pågående prosjekter innen både basal- og klinisk forskning. Dette inkluderer biomarkørstudier i ryggmargsvæske, dyremodeller og hjernevev, samt deltakelse i genetikk-prosjekter. Det er tidligere gjennomført intervensjonsstudier innen rehabilitering (CIOPIMS) og flerumettede fettstoffer (OFAMS). Dette har generert vellykkede

nasjonale forskernettverk med deltakelse fra et stort antall nevrologiske og radiologiske avdelinger. Andre og pågående samarbeids-studier over flere regioner er av søvnforstyrrelser ved multippel sklerose, og MS-epidemiologi i Vest-Norge. Forskernettverkene er sentrale i klinisk kompetansebygging og effektive for kompetansespredning i fagmiljøene. Nasjonal kompetansetjeneste for MS, og Norsk MS Register og Biobank (MS-senteret) har fast ansatt overlege (100 %), daglig leder (100 %), statistiker (100 %), to sykepleiere (100 %), laboratorieingeniør (60 %), og i tillegg en seniorforsker/ statistiker (20 %) og en sykepleier i bistilling (20 %). Senteret har knyttet til seg en rekke forskere i eksterntfinansierte prosjekter. I løpet av 2013 har senteret gjennom pågående prosjekter hatt hovedveilederansvar for 7 stipendiater, 2 forskerlinjestudenter og medveilederansvar for ytterligere 2 stipendiater. Disse er finansiert via Helse Vest, Helse-Bergen, Innovest, Universitetet i Bergen/KG Jebsen og annet helseforetak. I tillegg har kompetansesenteret gjennom eksternt finansiering (Helse Vest/UiB/KG Jebsen) tilknyttet 6 post doc/forsker-stillinger, 1 laboratorie-tekniker (Helse Bergen), samt en seniorforsker i bistilling (20 %).

Nøkkeltall 2013

Nasjonal kompetansetjeneste for MS har ikke behandlingsansvar for pasienter. Senterets leger og sykepleiere er imidlertid involvert i pasientbehandling, både for kompetansebygging og deltakelse i klinisk rettede forskningsprosjekt. Aktiviteten omfatter i all vesentlig grad pasienter fra eget helseforetak/region med noen «second opinion» vurderinger, og omfatter diagnostikk, informasjon og behandling. Totalt dreier det seg om lag 360 konsultasjoner (MS-sykepleier + nevrolog). I tillegg har MS-sykepleierne en nasjonal telefontjeneste som omfatter om lag 1800 konsultasjoner, hvorav 500 av disse er fra annen helseregion. Kompetansetjenesten bidrar også via MS-forbundet med web-basert svartjeneste (nevrolog og MS-sykepleier) – som omfatter om lag 60 «e-post-konsultasjoner». LABORATORIUMTJENESTER: Nasjonalt kompetansetjeneste for MS har nasjonal service for analyser av nøytraliserende antistoffer (NAB) mot interferon-beta (Avonex®, Betaferon®, Extavia® og Rebif®) og natalizumab (Tysabri®). For 2013 utgjorde dette om lag 620 analyser for NAB mot interferon-beta og 603 analyser for NAB mot natalizumab.

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 20 timer
 Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 67 timer
 Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 9 timer
 Alle regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 16 timer
 Alle regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 8 timer
 Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 6 timer
 Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 1 timer
 Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 3 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 6,20
- 32 vitenskapelige artikler
- 33 forskningspublikasjoner i 2013
- 2 doktorgrader er avlagt i 2013
- 52 forskningsprosjekter
- 3 kvalitetsverktøy
- 119 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden: <http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1265>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

- Rune Midgard (Rune.Midgard@helse-mr.no), Helse Midt-Norge RHF, Referansegruppens leder
- Margitta Kampman (margitta.kampman@unn.no), Helse Nord RHF, Regional representant
- Trygve Holmøy (trygve.holmoy@medisin.uio.no), Helse Sør-Øst RHF, Regional representant
- Elisabeth Gulowsen Celius (uxelgu@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF, Regional representant
- Christian Vedeler (christian.alexander.vedeler@helse-bergen.no), Helse Vest RHF, Representant for tjenesten
- Elisabeth Farbu (elisabeth.farbu@sus.no), Helse Vest RHF, Regional representant
- Antonie Beiske (tone.beiske@mssenteret.no), Annen tilhørighet, Andre
- Mona Enstad (mona@ms.no), Annen tilhørighet, Brukerrepresentant

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

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

Nasjonal kompetansetjeneste NK-HB7:

Nasjonal kompetansetjeneste for tropiske infeksjonssykdommer

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

Den nasjonale tjenestens oppgave er å bygge opp og spre kompetanse i Norge innenfor diagnostikk, monitorering, behandling og forebygging av tropiske infeksjonssykdommer. For å spre kompetanse drives forskning, fagutvikling, undervisning og veiledning i samarbeid med andre helseregioner i Norge og med land i Sør. Nasjonal kompetansebygging skjer i form av kurs, publisering av vitenskapelige artikler og etablering av nasjonale faglige retningslinjer. Kompetansetjenesten driver ikke pasientbehandling, men medarbeidere ved senteret som også arbeider som spesialister i infeksjonssykdommer, eller har kompetanse innenfor molekylærbiologisk diagnostikk, gir veiledning til annet helsepersonell i Norge ved behov. Tjenestens hjemmeside har kontaktinformasjon og informasjon om virksomheten.

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

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

Tjenesten bygger kompetanse ved egen forskning og deltakelse i nasjonale og internasjonale forskernetter innenfor feltene etiologi ved tropisk febersykdom inkludert malaria og sepsis, diareysykdom inkludert giardiasis og viral gastroenteritt, tuberkulose og antibiotikaresistens. Spredning av kompetansen skjer via publisering av forskningsresultater i nasjonale og internasjonale tidsskrifter og ved samarbeid med andre helseregioner i Norge og land i Sør. Molekylærbiologisk metodeutvikling innenfor parasittologisk diagnostikk som f.eks. malaria, giardiasis og leishmaniasis inngår i forskningsprosjekter men også som tilleggsdiagnostikk nasjonalt ved spesielle kompliserte tilfeller. Tjenesten driver undervisning om tropiske infeksjonssykdommer i form av kurs nasjonalt og internasjonalt, som eksempel har vi siden 2007 årlig arrangert et to ukers CME akkreditert kurs i samarbeid med Christian Medical College i India for norske og indiske leger, der minimum 10 norske leger har deltatt årlig. Kurset har internasjonale eksperter som forelesere og holder høy faglig standard, og bidrar til en unik mulighet for kompetanseheving for norske leger. Kurset har også bidratt til å gjøre kompetansetjenesten kjent blant norske leger som kan kontakte oss ved behov for råd om konkrete pasienter. Videre har vi støttet utstasjonering av leger under utdanning fra egen region og spesialist i infeksjonssykdommer fra Helse Sør Øst til sykehus i Tanzania for å få erfaring med tropiske infeksjonssykdommer. Vi har et mangeårig samarbeid innenfor forskning og undervisning med land i Sør, spesielt India og Tanzania, som vi mener er en viktig forutsetning for å få erfaring med sykdommene som er sjeldne i Norge. Vi har også en hjemmeside med kontaktinformasjon som skal sikre lik tilgang til kontakt med oss fra hele landet, og hjemmesiden inneholder også informasjon om vår virksomhet og linker til våre forskningspublikasjoner samt annonsering av kurs. Da vårt mandat er å øke nasjonal kompetanse innenfor diagnostikk og behandling av tropiske infeksjonssykdommer, med andre ord en spesialisert del av infeksjonsmedisin, vil vår målgruppe hovedsakelig være infeksjonsmedisinere og mikrobiologer i Norge, og hoveddel av virksomheten er derfor kurs og undervisning rettet mot denne gruppen samt tilgjengelighet for dem for diskusjon om konkrete pasienter. Den faglige referansegruppen med representanter fra alle helseregioner består av spesialister i infeksjonssykdommer og/eller mikrobiologi, og representerer dermed også den viktigste brukergruppen for kompetansetjenesten.

Tjenesten har opprettet kvalitetsregister lokalt, og arbeider med å utvikle dette til et nasjonalt register for overvåking og formidling av resultater av behandling ved tropiske infeksjonssykdommer, men å utvide til nasjonalt register er foreløpig på planleggingsstadiet på grunn av ressursene det krever å implementere og drifte dette.

Kompetansetjenesten har bidratt til implementering av nasjonale retningslinjer ved å forfatte kapitler om tropiske infeksjonssykdommer i "Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus", en elektronisk åpent tilgjengelig publikasjon rettet mot leger i sykehus i regi av Helsedirektoratet, og har ansvar for kontinuerlig oppdatering og kvalitetssikring av disse.

Kompetansetjenestens plan for kompetansespredning er i størst mulig grad å bidra med kunnskapsformidling, undervisning og veiledning til leger som behandler pasienter med tropiske infeksjoner i Norge, eller som skal behandle denne pasientgruppen ved utstasjonering i tropiske områder. I hver helseregion vil primærleger og andre helsearbeidere kontakte infeksjonslege eller mikrobiolog ved sitt referansesykehus for råd ved behov, så kompetansetjenestens plan for kompetansespredning retter seg derfor først og fremst mot leger i spesialisthelsetjenesten i Norge, og består i kurs og undervisning som omtalt over, samt støtte til hospitering eller arbeid ved sykehus i land i Sør for norske leger, i tillegg til å være tilgjengelig for veiledning og råd nasjonalt. Bakgrunnen for behov for en kompetansetjeneste i tropiske infeksjonssykdommer er at det er sjeldne sykdommer med potensielt alvorlig forløp, der de fleste leger i Norge ikke vil få erfaring med å behandle sykdommene. Vi bidrar i form av kurs i tropiske land og støtte til utstasjonering for norske leger til at norske leger får erfaring med å diagnostisere og behandle tropiske infeksjoner både i Norge og i utviklingsland.

Det overordnede mål for kompetansetjenestens arbeid er å sikre optimal og kunnskapsbasert diagnostikk og behandling for norske pasienter med tropiske infeksjonssykdommer. Resultater som er målbare og som indirekte er uttrykk for dette, vil være antall forskningspublikasjoner og annen kunnskapsformidling til leger som behandler tropiske infeksjonssykdommer. Vi vurderer det slik at kompetansetjenesten også i 2013 oppnådde ønsket resultatmål ved å ha publisert 10 artikler i norske og internasjonale tidsskrifter samt har undervist og arrangert kurs for leger i alle helseregioner slik det fremgår over.

Nøkkeltall 2013

Utdanning av helsepersonell

Alle regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 50 timer

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 24 timer

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 14 timer

Alle regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 110 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 3,00
- 10 vitenskapelige artikler
- 11 forskningsprosjekter
- 2 kvalitetsverktøy
- 14 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

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

<http://forskningprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1266>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

Tore Lier (Tore.Lier@unn.no), Helse Nord RHF, Referansegruppens leder

Raisa Hannula (Raisa.Hannula@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF, Regional representant

Even Reinertsen (Even.Reinertsen@sykehuset-innlandet.no), Helse Sør-Øst RHF, Regional representant

Ottar Hope (Ottar.Hope@HARALDSPASS.NO), Helse Vest RHF, Regional representant

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

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

Nasjonal kompetansetjeneste NK-HB9:

Nasjonal kompetansetjeneste i gastroenterologisk ultralyd

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

Den nasjonale tjenestens formål er oppbygging og spredning av ultralydkompetanse innen gastroenterologi, herunder ultralyd i forhold til endoskopi og radiologiske metoder. Ultralyd har et stort potensiale hos pasienter med fordøyelsessykdommer og er for lite brukt i Norge. Ny ultralydteknologi med små håndholdte enheter gjør at undersøkelsen nå kan gjøres ved sykesengen og inkluderes i legens første møte med pasienten. Dette medfører et stort behov for opplæring og undervisning i ultrasonografi. Kompetansetjenesten skal gjennom forskning og internasjonalt samarbeid fortløpende studere og evaluere nytten av ultralyd, og bidra aktivt til spredning av kunnskap og ferdigheter til andre sykehus i Norge.

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

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

Også 2013 var et godt år for oppbygging av kompetanse ved NSGU med 49 publikasjoner og 2 disputaser. Vi har 5 pågående doktorgradsprosjekter og 3 forskerlinjestudenter. Vi har 4 post-docs: Mette Vesterhus, Spiros Kotopoulos, Kim Nylund og Roald F. Havre. Det veiledes i tillegg 4 leger med ultralydprosjekter i regi av NSGU samt noen særoppgaver og masteroppgaver for studenter. Formidling av den kompetansen vi bygger opp lokalt spres ut gjennom tallrike publikasjoner, seminarer, kurs og foredrag.

NSGU er aktive på den internasjonale arena og har deltatt i utformingen av 2 store europeiske guidelines innen kontrastforsterket ultralyd og elastografi. Begge disse guidelines arbeider vi med å spre ut til lokalmiljøene ved norske sykehus. Vår publikasjonsliste tilsier at vi er meget aktive innen forskning både med mange nasjonale og internasjonale publikasjoner. Vi har startet arbeidet med den første multisenterstudien i gastro-UL i Norge innen pancreascyster. Her er alle helseregioner med og den omfatter både ekstern og endoskopisk ultralyd. Her vil vi intensivere innsatsen i de nærmeste årene. Vi lykkes bra med rekruttering og har god tilgang på nye studenter og doktorgradskandidater. NSGU er sentral partner i nettverket MedViz (www.medviz.uib.no) hvor vi samarbeider tett med ingeniører, fysikere, matematikere og informatikere innen medisinsk bildebehandling og visualisering. NSGU er også aktive i den nasjonale forskerskolen i medisinsk avbildning (MedIm).

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

Ultralydundervisning av medisinske studenter har vi i starten og ved slutten av studiet i 3 bolker per år. Hvert år arrangerer vi grunnkurs i ultralyd og hvert annet år spesialkurs i endoskopisk ultralyd for leger under spesialisering og overleger i etterutdanning. I 2013 har vi hatt 4 leger fra andre helseregioner til UL-hospitering ved NSGU. Vi ser et stigende behov for desentralisert opplæring innen ultralyd og har i samråd med vår referansegruppe lagt planer for mer omfattende spredning av kompetanse.

For å sørge for veiledning, kunnskaps- og kompetansespredning til helsetjenesten og sikre likeverdig tilgang til nasjonale kompetansetjenester, har vi etablert en webportal. NSGU arbeider kontinuerlig med å fornye og oppdatere websidene <http://www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/gastroenterologisk-ultrasonografi/Sider/enhet.aspx>.

Vi har bl.a. etablert en kursweb, hvor man også finner PDF-filene av foredrag som er holdt på kurs. I tillegg informerer om senterets aktivitet og tilbud ved årsmøtene til NGF og NFUD og ved foredrag i andre sykehusavdelinger. I år har vi også bidratt svært aktivt i 2 sentrale nasjonale utgivelser i «NGF-

nytt» og i «Indremedisinen», som begge når ut til vår primære målgruppe. Dr. Havre er leder i Norsk forening for ultralyd-diagnostikk og leder for ultralydgruppen i Norsk gastroenterologisk forening og gjennom dette arbeidet sprer NSGU informasjon og opplæring i gastroenterologisk ultralyd. Vi har etablert faglig referansegruppe med representasjon fra alle helseregioner. Vi har hvert år rapportert til helsedirektoratet.

Plan for kompetansespredning:

En av hovedoppgavene til Nasjonal kompetansetjeneste for Gastroenterologisk Ultrasonografi (NSGU) er å være en nasjonal kompetansetjeneste for forskning, undervisning, utdanning og informasjon innen gastroenterologisk ultralyd. I en kartlegging av ultralydkompetanse ved gastromedisinske avdelinger i landet i 2013, kommer det frem at rundt 50 % av avdelingene, som har svart på undersøkelsen, har leger som bruker ultralyd i behandling av pasienter. 25 av 30 spurte (83 %) ønsket kurs i regi av NSGU, både lokalt (25/29) og regionalt (20/29).

I den kommende perioden vil NSGU i større grad enn tidligere fokusere på å nå ut til hele landet med kompetanse og ferdigheter i ultralyd.

Faglige møter / seminarer

Vi vil ha som mål å arrangere 2-4 faglige møter eller seminarer årlig med deltagelse fra andre helseregioner.

Kurs og kongresser:

NSGU vil holde nasjonale kurs i gastroenterologisk ultralyd ved Haukeland Universitetssykehus i Bergen: Årlig grunnkurs i gastroenterologisk ultralyd, og annethvert år kurs i endoskopisk ultralyd (EUS).

I tillegg vil vi øke kursaktiviteten i andre byer. I 2013 ble det for første gang arrangert kurs i abdominal ultralyd i Ålesund, og for 2014 planlegges 2-dagers kurs både i Harstad og Tromsø.

Representanter fra NSGU vil som tidligere delta som kursarrangører og forelesere på internasjonale kongresser og kurs. Dette gjelder for eksempel UEGW, Euroson kongress, Euroson Schools, EFSUMB endorsed courses og kurs i Afrika. Ved alle disse kursene deltar også norske leger.

Nettverk for gastro-ultralyd:

I første omgang har vi som mål at der skal opprettes kontaktpersoner for gastroenterologisk ultralyd ved hvert helseforetak. Dette ønsker vi å få på plass i løpet av 2014. På lengre sikt er det ønskelig å få en kontaktperson på de fleste sykehus. Slik kan vi lettere nå ut til avdelingene i hele landet.

Multisenterstudier:

Vi har initiert en multisenterstudie for pancreascyster med deltagelse fra alle helseregioner. Videre er det naturlig å vurdere andre multisenterstudier for inflammatoriske tarmsykdommer og evt senere funksjonelle mage/tarmlidelser.

Strategisk arbeid gjennom faglige foreninger:

Sist vil vi nevne arbeidet som gjøres gjennom foreningsarbeid i Norsk Gastroenterologisk Forening NGF, Norsk Forening for Ultralyd-Diagnostikk NFUD. NSGU vil også fremover samarbeide med disse miljøene for styrke implementeringen av ultralydkompetanse og ferdigheter ved norske sykehus.

Vi har ikke utarbeidet en egen spesifikk pasientinformasjon idet NSGU retter seg spesielt mot legespesialister og sykehusavdelinger

Tjenestens resultatmål og målbar resultatoppnåelse:

Kompetanseoppbygging innen gastroenterologisk ultralyd.

- Målbare resultater:
- Antall norske publikasjoner (32)
- Antall internasjonale publikasjoner (17)
- Antall mastergrader (1)
- Antall doktorgrader (2)
- Antall under veiledning
- LIS (3)
- Mastergradsstudenter (3)
- Forskerlinjestudenter (4)

- PhD (5)
- Post-Docs (4)
- Deltagelse i internasjonale prosjekter (4)

Formidling av kunnskap og ferdigheter i ultralyd til gastroenterologer

- Antall faglige møter (4)
- Antall seminarer (6)
- Antall kurs (4)
- Antall leger på hospitering (4)

Likeverdig tilgjengelighet til kompetanse.

- Etablering av nasjonalt nettverk (Pågående)
- Web-portal for ultralyd (1)

Det er ikke etablert et system for å dokumentere resultatoppnåelse annet enn for antall publikasjoner og doktorgrader, som offentliggjøres på våre websider.

Nøkkeltall 2013

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 55 timer

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 60 timer

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 100 timer

Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 60 timer

Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 30 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 1,60
- 14 vitenskapelige artikler
- 35 forskningspublikasjoner i 2013
- 2 doktorgrader er avlagt i 2013
- 17 forskningsprosjekter
- 1 kvalitetsverktøy
- 12 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

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

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visning/prosjektrapport.aspx?reportId=1267>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

- Knut Brabrand (knut.brabrand@rikshospitalet.no), Helse Sør-Øst RHF, Referansegruppens leder
- Jan Magnus Kvamme (Jan.Magnus.Kvamme@unn.no), Helse Nord RHF, Regional representant
- Toril Hernes (toril.hernes@ntnu.no), Helse Midt-Norge RHF, Universitetsrepresentant
- Ragnar Eriksen (Ragnar.Eriksen@helse-mr.no), Helse Midt-Norge RHF, Regional representant
- Truls Hauge (truls.hauge@medisin.uio.no), Helse Sør-Øst RHF, Brukerrepresentant
- Karen Rosendahl (karen.rosendahl@helse-bergen.no), Helse Vest RHF, Regional representant
- Odd Helge Gilja (odhg@helse-begen.no), Helse Vest RHF, Representant for tjenesten

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

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

Nasjonal kompetansetjeneste NK-HB10:

Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd

Ansvarlig: **Leif Ivar Havelin** (leif.ivar.havelin@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Den nasjonale tjenesten bygger opp og formidler kompetanse på leddproteser, hoftebrudd og korsbåndskader for å øke kvaliteten og kostnadseffektiviteten av behandlingen. Behandlingsresultatene overvåkes med tre nasjonale kvalitetsregistre der kirurgene rapporterer inn alle operasjoner og reoperasjoner. Pasienter med hoftebrudd eller korsbåndskader rapporterer inn mål på livskvalitet og funksjon. Resultater publiseres i årlige rapporter som sendes til alle ortopediske kirurger, den enkelte opererende enhet og helsemyndighetene. Forskningsresultater publiseres i fagtidsskrifter og formidles til fagmiljøet på kongresser, møter og utdanningskurs for leger. Alle årsrapporter og forskningsresultater er offentlig tilgjengelig på internett. Med økt kompetanse i fagmiljøet, og overvåking av effekten av implantater og operasjonsteknikker, forventes kvaliteten på behandlingen å øke.

<http://nrlweb.ihelse.net>

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

Vi vurderer aktiviteten å samsvare med oppgavespekteret:

Kompetansetjenesten arbeider kontinuerlig med oppbygging av egen kompetanse og med å formidle kompetanse. Registermedarbeidere deltar i og bidrar på internasjonale konferanser og møter i de relevante fagfeltene. Behandlingsresultatene i Norge overvåkes med våre registre, hvor vi har hovedfokus på resultatene av de implantater og operasjonsmetoder som brukes i de aktuelle typene behandling i Norge. Vi overvåker også resultatene på hvert enkelt sykehus hvor slik kirurgi drives i Norge, og formidler resultatene tilbake til sykehusene slik at de kan sammenligne egne behandlingsresultater med andre sykehus og med landsgjennomsnittet.

Kompetansetjenesten driver aktiv forskning (se publikasjonsliste). Det er etablert forskningssamarbeid med andre forskningsmiljøer i Bergen (Artrittregisteret, Biomaterialer), flere enkeltsykehus i Norge, og vi er med i forskernetverk både i Norge og internasjonalt (Nordic Arthroplasty Register, International Society of Arthroplasty Registries (ISAR), ICOR (USA), Kaiser Permanente (USA), og det Australiske leddproteseregisteret). Kompetansetjenesten bidrar aktivt i undervisning av leger i spesialisering og av spesialister i fagfeltet på kurs og faglige møter, se Del 2. A.

Veiledning og kompetansespredning til brukere (pasienter) gjøres vanligvis per telefon, men enkeltpersoner besvares også i brevform. Videre er det pasientinformasjon på vår egen nettside (<http://nrlweb.ihelse.net>), og på nettsiden ([Kvalitetsregistre.no/](http://kvalitetsregistre.no/)) som publiseres av Nasjonalt servicemiljø for kvalitetsregistre (SKDE). Veiledning, kunnskaps- og kompetansespredning til helsetjenesten, andre tjenesteytere og brukere gjøres hovedsakelig med undervisning på kurs, faglige møter, seminarer, for ortopediske kirurger. Vi sender årlig vår rapport til alle ortopediske kirurger og alle sykehus i Norge, og våre forskningsresultater publiseres på kongresser og møter for ortopediske kirurger, samt i internasjonal faglitteratur (PubMed).

For å sikre likeverdig tilgang til den nasjonale kompetansetjenesten formidles resultatene hovedsakelig på nasjonale faglige møter der fagpersoner og ledere fra alle regioner og sykehus deltar, og vi er tilgjengelig for direkte kommunikasjon på telefon, brev, e-mail.

For å implementere nasjonale retningslinjer og kunnskapsbasert praksis bidro vi i 2002 til utarbeidelse av en SMM rapport om protesevalg ved hofteprotesekirurgi. Vi har sammen med Helsedirektoratet (i 2012) laget en anbefaling på oppfølging av pasienter med metall-på-metall hofteproteser. Helsedirektoratet vurderte å gjøre denne til en nasjonal retningslinje. Videre har fagpersoner fra Kompetansetjenesten bidratt til utarbeidelse av retningslinjer på antibiotikaproylaks og tromboseproylaks. Kompetansetjenesten har også utarbeidet en anbefaling på håndtering av de regionsvise anbudsprosessene for innkjøp av leddproteser, for å sikre at det kjøpes inn produkter med god kvalitet.

Kompetanstjenesten har etablert en flerregional faglig referansegruppe, med leder fra Helse-Nord. Vi sender årlig vår rapport til Helsedirektoratet og Departementet og rapporterer årlig også til Departementet via herværende rapport til Helse-Vest.

På nettsiden vår (<http://nrlweb.ihelse.net>) finnes pasientinformasjon om tjenestens innhold og ansvarsområde. Tjenesten følger hvert år en plan der vi som faste deltagere bidrar på regelmessige kurs og møter for utdanning av leger i spesialisering og spesialister. Vi har faste seminarer på Norsk ortopedisk forenings årlige høstmøte. På disse møtene legger vi også fram våre forskningsresultater (vitenskapelige foredrag). Hvert år publiseres våre rapporter med nasjonale og sykehusvise resultater, og resultatene fra vår forskning publiseres internasjonalt og nasjonalt. Kompetansesenteret vurderer årets aktivitet på kompetansespredning å være i tråd med våre oppgaver og mål, og forhold til de og ressurser vi har til rådighet.

Likeverdig tilgjengelighet er studert og publisert på form av studier på insidens av protesekirurgi i forskjellige fylker. Videre har vi publisert regionsvise sammenligninger av resultater på hofteprotese-, lårhals- og korbåndskirurgi i Norge (publisert på kvalitetsregistre.no).

Våre kvalitetsmål er: forbedring av proteseoverlevelse og pasientoverlevelse, redusert reoperasjonsrisiko og bedring over tid av pasientrapportert fornøydhets og funksjon. Det er publisert på disse mål i vår årlige rapport (<http://nrlweb.ihelse.net>). Vi finner bedring i noen av resultatene, og litt forverring av andre. Vi studerer derfor om endringene kan forklares av nye implantater og nye behandlingsmetoder, eller om endringene i pasientmaterialet forklarer funnene.

Vårt mål innen kunnskaps- og kompetansespredning er å øke antall publikasjoner, doktorgrader, kurs og foredrag. Der vurderer vi aktiviteten å være tilfredsstillende i forhold til målet.

Nøkkeltall 2013

Utdanning av helsepersonell

Alle regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 40 timer

Alle regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 120 timer

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 60 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 13,00
- 34 vitenskapelige artikler
- 1 forskningspublikasjon i 2013
- 7 doktorgrader er avlagt i 2013
- 28 forskningsprosjekter
- 5 kvalitetsverktøy
- 10 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

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

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1268>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

- Odd Inge Solem (odd.inge.solem@unn.no), Helse Nord RHF, Referansegruppens leder
- Otto Schnell Husby (otto.husby@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF, Regional representant
- Stephan Maximilian Röhrli (s.m.rohrli@medisin.uio.no), Helse Sør-Øst RHF, Regional representant
- Lars B. Engesæter (ars.birger.engeseter@helse-bergen.no), Helse Vest RHF, Representant for tjenesten
- Olav Asserson (olav.arnulv.asserson@sus.no), Helse Vest RHF, Regional representant

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

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

Nasjonal kompetansetjeneste NK-HS12:

Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB)

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

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

www.sus.no/nkb

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

NKB legger i sin virksomhet vekt på å være en nasjonal tjeneste som arbeider for å oppnå et godt og likt helsetilbud i hele landet til pasienter med Parkinsons sykdom, dystoni og tremor.

NKB har i 2013 etablert en plan for kompetansespredning og har i tråd med denne gjennomført bl.a. utgivelse av 2 utgaver av «Nyhetsbulletinen» i samarbeid med tjenestens referansegruppe. Denne sendes ut til 350 helsearbeidere over hele landet. Det har også vært gjennomført universitetskurs for leger i utdanning om bevegelsesforstyrrelser og nasjonalt nettverksmøte på Gardermoen for leger og sykepleiere med lokalt ansvar for bevegelsesforstyrrelser fra hele landet. For å oppnå videre kompetansespredning til sykehjem og fastleger vil medlemmer i nettverket drive lokale undervisningsaktiviteter. Videre har NKB i samarbeid med Parkinsonforbundet drevet nasjonal kompetansespredning til pasienter og pårørende. Gjennom den aktivitet som er gjennomført i 2013 mener vi at vi gjennom relevant undervisning og på andre måter har bidratt til kompetanse og kunnskapsspredning til helsetjenesten, andre tjenesteytere og brukere.

NKB har ikke etablert et nasjonalt kvalitetsregister. Å starte arbeidet med slik etablering har vært et hovedfokus for NKB i 2013. Det har vært gjennomført møter med bl.a. Parkinsonforbundet som også arbeider for dette. Disse har også hatt kontakter med både statsråd og Helsedirektoratet om slikt register. Videre har det vært kontakt med både regional og nasjonal kompetansetjeneste for kvalitetsregistre. Arbeidet med utarbeidelse av protokoll for register er godt i gang. Gjennom etablering av et nasjonalt kvalitetsregister for Parkinsons sykdom vil vi få mulighet for overvåking og formidling av kunnskap om denne viktige pasientgruppen.

NKB har i 2013 drevet et nasjonalt forskernettverk som omfatter sentra fra Helse Vest og helse Sør-Øst. Vi har også deltatt i et norsk/skandinavisk og flere internasjonale forskernettverk. NKBs forskningsgruppe har i 2013 publisert en rekke viktige artikler i internasjonale tidsskrifter. Denne forskningsaktiviteten er med å bygge opp og formidle viktig kompetanse både nasjonalt og internasjonalt. Videre har vår aktivitet bidratt til økt nasjonal forskningskompetanse.

Aktiviteten i tjenesten har som mål å sikre likeverdig tilgang til våre tjenester for hele landet. Tjenesten har ikke egen pasientbehandling, men utfører rådgivning om enkeltpasienter og gir generelle råd når spesielle problemstillinger oppstår. Dessuten søkes dette ivarettatt gjennom våre nasjonale publikasjoner og ett årlig nasjonalt møte for alle helseforetak i landet.

Det foreligger ikke utarbeidede nasjonale retningslinjer for våre sykdomsgrupper. Derimot har vi utarbeidet egne omfattende veiledere i diagnostikk og behandling av Parkinsons sykdom og dystoni. Disse er sent ut til alle landets nevrologiske avdelinger og blir reklamert for i forskjellige sammenhenger. Våre veiledere er tilgjengelig både i skriftlig versjon og på våre hjemmesider.

NKB har etablert en faglig referansegruppe som har møter to ganger i året.

Tjenesten har ikke utarbeidet spesifikk pasientinformasjon om tjenestens innhold og ansvarsområde. Tjenesten arbeider imidlertid kontinuerlig sammen med de aktuelle pasientforeninger for å spre slik kunnskap og også kunnskap om aktiviteter ved tjenesten. Dette formidles vesentlig gjennom informasjonsblader som publiseres av Norges Parkinsonforbund og Dystoniforeningen. Videre er det etablert et brukerforum der representanter for de to foreningene deltar i møter med tjenesten 2 ganger per år.

Tjenesten har utarbeidet en kompetansespredningsplan. Denne omfatter følgende hovedpunkter:

- Øke kunnskap i kommunehelsetjenesten
- LMS-kurs i samarbeid med nevrologisk avdeling for kommunehelsetjenesten
- NKB skal etablere og drive et nasjonalt nettverk for Parkinsons sykdom med representanter fra alle landets nevrologiske avdelinger og arrangere felles møter for nettverket
- NKB skal utgi tidsskrift på kompetansetjenestens fagområde og distribuere dette til helsepersonell rundt i hele landet som arbeider med pasientmålgruppene
- NKB skal årlig bidra med minst fem populærvitenskapelige artikler
- NKB skal arrangere universitetskurs på fagområdet i spesialistutdanningen av nevrologer
- NKB skal tydeliggjøre fastlegers funksjon og ansvar i utredning av de relevante pasientgruppene mht. tidlig diagnostikk
- NKB skal arbeide aktivt med å styrke kompetansen til helsepersonell som arbeider med pasienter med Parkinsons sykdom på sykehjem
- NKB skal på egen hjemmeside sørge for tilgjengelig informasjon for helsepersonell og andre tjenesteytere om pasientmålgruppene (www.sus.no/nkb)
- Undervisningssykehjem og undervisningssykepleie – mulig å kontakte disse for en dialog om å øke kunnskap – jobbe gjennom undervisningssykehjem
- Kursing/undervisning av fastleger – det nasjonale nettverket for PS bør oppfordres til å undervise fastleger i sin region – NKB vil utarbeidet en 'undervisningspakke' som kan være et utgangspunkt for et undervisningsopplegg – NELL og behandlingsplanen som utgangspunkt
- Hospitering
- Kunnskap om tremor og dystoni må styrkes
- Innføre klinisk stige om PS for PS-sykepleiere – synliggjøre dette som en mulighet – lage en pakke som kan videreføres andre steder

Tjenestens resultatmål

a) NKB skal drive nasjonal kompetanseoppbygging om Parkinsons sykdom, dystoni og tremor gjennom egen forskning og ved etablering av/deltakelse i nasjonale og internasjonale forskernettverk NKB skal tilrettelegge for at ansatte vedlikeholder og utvikler faglig kompetanse på høyt nivå. Utføres kontinuerlig

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

NKB skal drive egen forskning på høyt internasjonalt nivå og være en fremtredende forskningsgruppe som genererer ny og viktig kunnskap på sitt tjenesteområde innen pasient nær klinisk forskning og innen translasjons- og basalforskning som kommer pasientene, de pårørende og samfunnet til gode. NKB driver ett og deltar i ett nasjonalt forskernettverk. NKB deltar i 3 internasjonale nettverk NKB skal aktivt søke om ekstern finansiering til forskning. NKB har 2013 oppnådd ekstern støtte fra Helse Vest, Parkinsonforbundet og MJ Fox foundation

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

NKB skal etablere og drive et nasjonalt nettverk for Parkinsons sykdom med representanter fra alle landets nevrologiske avdelinger og arrangere felles møter for nettverket. Utført og avholdt et slikt møte 2013

NKB skal utgi tidsskrift på kompetansetjenestens fagområde og distribuere dette til helsepersonell rundt i hele landet som arbeider med pasientmålgruppene. To utgaver av slikt tidsskrift er publisert i 2013

NKB skal årlig bidra med minst fem populærvitenskapelige artikler. 3 er utført

NKB skal arrangere universitetskurs på fagområdet i spesialistutdanningen av nevrologer.

Gjennomført i 2013

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

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

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

Formidling rettet mot pasienter og pårørende

NKB skal gjennomføre foredrag i pasientforeninger nasjonalt og delta i regionale fagmøter. Utført

NKB skal bidra til etablering og gjennomføring av lærings- og mestringskurs om Parkinsons sykdom i hver helseregion. Ikke utført
NKB skal drifte brukerforumet som et samarbeidsorgan mellom pasientorganisasjonene og NKB.
Gjennomført 2 møter

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

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

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

e) NKB skal arbeide for likeverdig tilgjengelighet til kompetanse for pasientmålgruppene i hele landet
NKB arbeider for at alle landets nevrologiske avdelinger har parkinsonsykepleier. Pågår
NKB skal gjennom et nasjonalt lege- og sykepleiernettverk for Parkinsons sykdom sikre et godt pasienttilbud i hele landet. Er etablert

NKB skal drive overvåking av Parkinsons sykdom og dystoni ved etablering av et nasjonalt kvalitetsregister. Har startet arbeidet med nasjonalt register, men foreløpig ikke etablert
NKB skal utrede muligheten for et telemedisinsk tilbud for poliklinisk oppfølging av pasienter med Parkinsons sykdom. Ikke utført

NKB skal samarbeide med relevante pasientforeninger for å sikre disse målene. Pågår
NKB skal ha en oppdatert oversikt over rehabiliteringstilbud for pasientmålgruppene. Ikke utført

Nøkkeltall 2013

Utdanning av helsepersonell

Alle regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 15 timer

Alle regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 5 timer

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 31 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 4,50
- 14 vitenskapelige artikler
- 6 forskningspublikasjoner i 2013
- 2 doktorgrader er avlagt i 2013
- 18 forskningsprosjekter
- 3 kvalitetsverktøy
- 18 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

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

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1269>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

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

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning, og gruppens vurdering er tilgjengelig senest 1. mars på nettportalen for nasjonale tjenester. Helsedirektoratets vurdering av aktiviteten i rapporteringsåret er tilgjengelig på samme nettsted senest 1. mai.

Nasjonal kompetansetjeneste NK-HB13:

Nasjonal kompetansetjeneste for søvnsykdommer (SOVno)

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

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

www.sovno.no

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

SOVno bygger opp og formidler søvnkompetanse basert på utdanning av helsepersonell, undervisning av pasienter/pårørende og andre tjenesteytere/brukere, og forskning.

Utdanning av helsepersonell

Det undervises i grunn-, videre- og etterutdanning. I e-rapporten har vi kun rapportert undervisning utgått fra medlemmer av SOVno, noe som betyr at undervisning om søvn i grunnutdanning er hovedsakelig gitt i egen region. Flere i SOVno har stillinger ved Universitetet i Bergen, og er involvert i den vanlige studentundervisningen. SOVno har også stimulert til økt undervisning i de andre helseregionene, bl.a. gjennom undervisning gitt av referansegruppens medlemmer. I videre- og etterutdanningen bidrar SOVno i alle helseregioner. SOVno gir en rekke råd i forbindelse med henvendelser fra leger og annet helsepersonell. Henvendelsene fordeler seg relativt likt mellom de fire helseregionene. SOVno utgir tidsskriftet "SØVN" to ganger årlig. Tidsskriftet er et viktig formidlingsorgan for helsepersonell i alle helseregioner. "SØVN" formidles også til media og helsemyndigheter. Tidsskriftet er gratis. Det trykte opplaget er på 2.500 per nummer, i tillegg formidles "SØVN" i PDF-format på våre nettsider og til en abonnementsliste. SOVno har laget tre brosjyrer om søvn og søvnsykdommer. Disse formidles gratis til helsepersonell over hele landet, og er populære brosjyrer på legekontorer og sykehusavdelinger. 4.170 brosjyrer ble sendt ut i 2013. Disse brosjyrene formidles videre til pasienter og pårørende. Læreboken «Søvnsykdommer» ble utgitt i 2012, og leses av helsepersonell i hele landet. Det ble avholdt 2-dagers kurs for allmennleger/psykiatere/helsepersonell om søvnmedisin i november 2013. 44 personer deltok. Et 2-dagers kurs for sykehusleger om søvnmedisin ble avholdt i oktober 2013. I alt 7 deltok. To 2-dagers kurs (et avansert og et grunnleggende kurs) om polysomnografi-skåring av søvn ble avholdt, med til sammen 12 deltakere. Alle disse kursene har deltakelse fra flere helseregioner.

Undervisning av pasienter/pårørende og andre tjenesteytere/brukere

SOVno sine medlemmer er aktive formidlere gjennom foredrag, aviser, TV, radio etc, slik at vi når ut til personer i hele landet. Veiledning, kunnskaps- og kompetansespredning til publikum (og helsepersonell) skjer også i direkte kontakt med kompetansetjenesten på telefon, e-post eller gjennom søvnssidene til SOVno (www.sovno.no), tidsskriftet "SØVN" eller brosjyrene SOVno gir ut. Dette gir en likeverdig tilgang til kompetansetjenesten. SOVno har besvart en rekke henvendelser fra pasienter og pårørende fra alle helseregioner. Hjemmesidene våre er svært godt besøkt, og blant dem med flest treff i Helse Vest. Antall treff på hovedsiden var 9.460 i 2009, 15.722 treff i 2011 og 18.270 treff i 2013. I tillegg har vi mange treff på undersidene våre. Slike tall viser at SOVno sprer kompetanse til et stort antall personer rundt om i hele landet. En interaktiv spørreundersøkelse om de forskjellige søvnsykdommene ble lagt ut på hjemmesidene i februar 2012. I alt 58.910 personer har til nå deltatt i undersøkelsen, og det er svar fra hele landet. Her får deltakerne forslag til diagnose og råd om behandling. Resultater fra undersøkelsen ligger ute på hjemmesiden. Overvåking av

behandlingsresultater fra vitenskapelige studier skjer regelmessig og formidles på hjemmesiden. SOVno har bidratt til kunnskapsbasert praksis ved selvhjelpsboken «Bedre Søvn» som kom i ny utgave i 2013, en bok som når ut til pasienter med dårlig søvn i hele landet.

Forskning

Det er stor forskningsaktivitet. Vi har i e-rapporten kun rapportert publikasjoner hvor SOVno sine medlemmer er forfattere. Men SOVno stimulerer aktivt til økt forskningsaktivitet i alle helseregionene, bl.a. ved å bidra i flere forskernettverk. SOVno publiserer vitenskapelige arbeider innen mange ulike fagområder, fra forskning innen basalfag, klinikk, epidemiologi og forskning av translasjonell karakter. Det gis veiledning på doktorgrads-, mastergrads- og bachelorgradsnivå. 6 PhD-kandidater med veiledning av SOVno-medlemmer disputerte med søvnrelaterte emner i 2013. Mange PhD-kandidater er under veiledning av SOVno-medlemmer. Flere mastergrads-, medisins- og psykologistudenter er under veiledning. Det avholdes månedlige forskningsmøter for alle interesserte. SOVno har bidratt til opprettelse av et kvalitetsregister (Søvnregisteret) og biobank ved Senter for Søvnmedisin, Haukeland sykehus. Et narkolepsiregister er under etablering.

VURDER SPESIELT AKTIVITETEN OPP MOT KRAV OM KOMPETANSESPREDNING

SOVno bidrar til kompetansespredning gjennom undervisning, veiledning, kurs, foredrag, medieoppslag, egenproduserte brosjyrer, tidsskriftet SØVN (utgis av SOVno), bøker og vitenskapelige publikasjoner. I fjor arrangerte SOVno åpent møte for publikum (om narkolepsi), noe vi vil videreføre i 2014. I tillegg sørger hjemmesiden vår for oppdatert informasjon om hele søvnfeltet til hele landet. Hjemmesidene våre oppdateres ukentlig. På sovno.no finner man blant annet 30 tekster om ulike aspekter av søvnmedisinen, tilrettelagt for pasienter. I tillegg ligger det en liste over aktuelle behandlingssteder rundt om i landet, aktuelle spørreskjemaer (i alt 40 forskjellige skjemaer er beskrevet), gode fagartikler innen hele søvnfeltet, en oversikt over pågående forskningsprosjekter, aktuelle kurs og kongresser, og en liste over publikasjoner skrevet av SOVno-medlemmer. Det ligger også en oversikt over nyttige adresser og nettsider om søvn (med lenker). Med tanke på antall treff (over 18.000) på hovedsiden vår (www.sovno.no) i 2013 når vi ut til mange mennesker i hele landet. I 2012 lanserte vi en interaktiv spørreundersøkelse. Nesten 60.000 personer (per 1.1.2014) har deltatt, noe som også tyder på at vi når ut med informasjon om søvn til hele landet. Denne undersøkelsen viser stor deltakelse fra alle fylker.

Som beskrevet over har SOVno utarbeidet spesifikk pasientinformasjon om tjenestens innhold og ansvarsområde. Tjenesten har også utarbeidet en plan for kompetansespredning, noe som redegjøres for i neste punkt av del 3. Denne planen gjennomgås og bearbeides årlig sammen med den faglige referansegruppen. Vi oppnådde alle målene våre for 2013.

Vi har etablert aktive forskernettverk med Helse Midt, Helse Nord og Helse Sør-Øst, noe publikasjonslisten vår viser.

BESKRIV TJENESTENS RESULTATMÅL OG VURDER AKTIVITETEN OPP MOT MÅLENE

SOVno har utviklet en plan for forskning og kompetansespredning, som fungerer som resultatmål. Denne ble utviklet i samarbeid med referansegruppen i januar 2013. Vi redegjør for resultatmålene her, og kommenterer om disse er innfridd eller ikke:

Plan for forskning og kompetansespredning 2013:

Nasjonal telefon og e-posttjeneste minst 3 dager per uke

2013: innfridd. Vi hadde åpen telefon og e-posttjeneste 5 dager per uke; mandag til fredag.

Oppdatere liste over utrednings- og behandlingstilbud i Norge

2013: innfridd. Dette ble gjort regelmessig på hjemmesidene våre.

Ha minst 10.000 treff på kompetansetjenesten sine nettsider

2013: innfridd. Vi hadde 18.270 treff på www.sovno.no.

Kontinuerlig oppdatering av nettsiden

2013: innfridd. Nettsiden ble oppdatert hver 1-2 uker med nyheter evt annen info. Vi oppdaterte informasjonssidene om de ulike søvn sykdommene i løpet av 2013. Informasjon om kurs og kongresser ble lagt ut fortløpende.

Øversette aktuelle spørreskjema om søvn fra engelsk til norsk til nedlastning på nettsidene
2013: innfridd. Nye aktuelle spørreskjema med anbefaling om hvordan disse kan brukes ble fortløpende lagt ut.

Publisere 2 nye nummer av tidsskriftet "SØVN" med et opplag på minst 2.000 for hvert nummer som distribueres nasjonalt

2013: innfridd. To numre med et opplag på 2.500 per nummer ble publisert i 2013. Disse ble sendt ut til helsepersonell og andre over hele landet.

Nasjonalt distribuere minst 3.000 informasjonsbrosjyrer om søvn

2013: innfridd. 4.170 brosjyrer ble sendt ut til legesentre, DPS, og andre i 2013. I tillegg ble brosjyrer delt ut i forbindelse med kurs og foredrag. Dette betyr at det totalt ble distribuert ca 6.000 brosjyrer.

Publisere minst 20 søvnrelaterte artikler i internasjonale fagfelleurderte tidsskrift

2013: innfridd. 41 artikler (Pubmed) ble publisert. Flere publikasjoner er et resultat av forskernettverk. I tillegg har SOVno støttet forskningsprosjekter i de andre helseregionene økonomisk (uten at SOVno medlemmer selv deltar). Disse prosjektene kommer ikke fram i e-rapporten, siden her rapporteres kun forskning hvor SOVno medlemmer er forfattere.

Bidra til sammen med minst 80 timer undervisning om søvn i alle helseregioner

2013: innfridd. 140 timer undervisning ble gitt (hvor alle helseregioner var målgruppe). Det gis undervisning til helsepersonell, pasienter/pårørende, allmennheten, og til andre fagpersoner.

Lokalt møte med info om SOVno i minst to av de tre andre helseregionene årlig

2013: innfridd. Representant fra SOVno deltok på møte i Helse Sør-Øst (Oslo) og Helse Midt (Trondheim), hvor SOVno ble presentert.

Avholde årsmøte med invitasjon til referansegruppedlemmer i alle helseregioner

2013: innfridd. Årsmøte ble avholdt i januar 2013.

SOVno ble kåret til den beste kompetansetjenesten i Helse Vest i 2012, som i 2011. Vi var på topp på alle tre evalueringsparameterne. Dette er vi stolte av. Vi har stor aktivitet innen forskning, undervisning og formidling. Vi dekker hele søvnfeltet. I NFRs evaluering i 2011 ble vi gradert til "Very good". Vi har månedlige møter i arbeidsgruppen og årlige møter med referansegruppen. Hjemmesidene oppdateres regelmessig. Hovedpunkter på www.sovno.no er interaktiv spørreundersøkelse (nesten 60.000 deltakere), informasjonssider om søvn/søvnlidelser, forskningsnyheter, aktuelle spørreskjemaer, kurs/kongresser, publikasjonsliste og en liste over behandlingssteder. www.sovno.no er blant de hyppigst besøkte hjemmesidene i Helse Bergen med over 18.000 treff (fra hele landet) i 2013. Søvnmedisin er et ungt fagfelt, og mange ulike disipliner er involvert i håndteringen av pasientene. Det er lange ventelister på sykehusene (enkelte steder flere år) for utredning av alvorlige søvn sykdommer. Kapasiteten innen søvnutredning er således for dårlig i Norge i dag. Flere av søvn sykdommene (f.eks. insomni) har lite eller ikke tilbud om utredning/behandling innen andrelinjetjenesten. SOVno jobber for å bedre denne situasjonen. Med tanke på antall stillinger og bevilgning til SOVno mener vi at kostnadseffektiviteten er høy i forhold til resultater/aktivitet. SOVno sprer kunnskap til alle helseregioner, men for å være i front kreves det kontinuerlig overvåking av fagfeltet. En videreføring av SOVno vil sørge for det.

Nøkkeltall 2013

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 83 timer
Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 40 timer
Alle regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 140 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 27 timer
Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 40 timer
Alle regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 140 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 24 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 1,90
- 41 vitenskapelige artikler
- 89 forskningspublikasjoner i 2013
- 6 doktorgrader er avlagt i 2013
- 58 forskningsprosjekter
- 12 kvalitetsverktøy
- 63 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskingsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1270>.

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

- Hanne Berdal (hanne.berdal@lds.no), Helse Sør-Øst RHF, Referansegruppens leder
- Trond Bratlid (trond.bratlid@unn.no), Helse Nord RHF, Regional representant
- Trond Sand (trond.sand@ntnu.no), Helse Midt-Norge RHF, Universitetsrepresentant
- Per Monstad (per.monstad@sshf.no), Helse Sør-Øst RHF, Regional representant
- Michaela Dreetz Gjerstad (gjmi@sus.no), Helse Vest RHF, Regional representant
- Margaret Ramberg (stramber@online.no), Annen tilhørighet, Brukerrepresentant

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

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

Nasjonal kompetansetjeneste NK-HB14:

Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten

Ansvarlig: **Per Espen Akselsen** (per.akselsen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

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

www.helse-bergen.no/antibiotika

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

Kompetansetjenesten har oppklart og tatt hensyn til referansegruppens kritiske bemerkninger for årsrapport 2012. Midler som har vært ubrukt pga. lav aktivitet i 2011 og til dels 2012 er overført til senere år og benyttes når aktiviteten nå trappes opp.

KOMPETANSE. Vi besitter god kompetanse innen infeksjonsmedisin, antibiotikabruk, antibiotikaresistens, epidemiologi, samt overvåking og rapportering av antibiotikabruk, men arbeider kontinuerlig med vedlikehold og utvikling av denne kompetansen. Vi har aktiviteter for å øke kompetansen når det gjelder implementering, og har ansatt en ny medarbeider med spesialkompetanse innen implementering/sosial markedsføring. Forskningskompetanse er økt både når det gjelder veiledning og aktive forskere.

OVERVÅKING OG RAPPORTERING. Møte med Folkehelseinstituttet og møte med ressurspersoner i Helse Sør-Øst om overvåking og rapportering av antibiotikabruk. Dialog med NPR slik at det nå kan framskaffes aktivitetsdata for foretakene, foreløpig ned til avdelingsnivå.. Det arbeides med kvalitetssikring av datagrunnlaget i «antibiotikakuben». Det er utarbeidet forslag til mal for rapportering av antibiotikabruk innen det enkelte helseforetak (sykehus, avdeling og post). Vi har tatt initiativ til et nasjonalt samarbeid om felles kravspesifikasjoner for elektronisk kurve, og leder arbeidsgruppe som skal lage et utkast til kravspesifikasjoner som skal diskuteres med ressurspersoner fra alle 4 RHFene.

FORSKNING OG ETABLERING AV FORSKERNETTVERK. Tre egne forskningsprosjekter (PhD), foreløpig ikke fullfinansiert. Alle tre er relatert til hvordan vi kan hjelpe legene til bedre forskrivningspraksis: Prosjekt I: hva påvirker legene ved forskrivning av antibiotika? I samarbeid med Institutt for helsefag, UiS, som har kompetanse på kvalitative forskningsmetoder. Det er rekruttert leger fra alle deler av landet. Prosjekt II: hvordan påvirker forskjellige intervensjoner forskrivning av antibiotika? I første studie begrenset til Helse Vest, men vil i senere studier med utprøving av elektronisk medisinkurve inkludere HF fra alle 4 RHFene. Prosjekt III: hvordan kan sykepleiere bidra for å bedre forskrivningspraksis blant legene? I samarbeid med Helse Sør-Øst, foruten Senter for kunnskapsbasert praksis ved Høyskolen i Bergen. Besøk ved Imperial College, London, UK og inngått avtale om samarbeid rundt utforming av overordnet forskningsprotokoll for implementering av nasjonalt styringsprogram for antibiotikabruk i sykehus. Deltakelse på Indo-Norwegian workshop i Tromsø mht. samarbeid med indiske forskere om prosjekter vedrørende antibiotikaresistens og antibiotikabruk. Deltakelse på JPI-AMR møter mht. europeiske samarbeidsprosjekter om forskning på antibiotikaresistens og antibiotikabruk.

UNDERVISNING. Utstrakt formidlingsarbeid om antibiotikabruk, ny nasjonal retningslinje, rasjonell forskriving, antibiotikaresistens og styring av antibiotikabruk på videre- og etterutdanningsmøter med nasjonal deltakelse. Forelesninger på nasjonale kurs i legers videre- og etterutdanning.

KUNNSKAPS- OG KOMPETANSESPREDNING. Medansvarlig for «Fagdag antibiotika» i Oslo 18/11 (arrangert av Helsedirektoratet i samarbeid med en rekke andre). Planlagt felles nasjonale fagdager om antibiotika høsten 2014. Utvidet samarbeid med ASP bl.a. med gjensidig bruk av ressurspersoner, utvikling av www.antibiotika.no som felles portal. Deltaker AFA - arbeidsgruppen for antibiotikasørsmål.

LIKEVERDIG TILGANG. Kartlegge og etablere et nettverk for videre arbeid i helseforetakene. I september avholdt vi et nasjonalt møte om overvåking og rapportering av antibiotikabruk, samt implementering av ny nasjonal retningslinje i spesialisthelsetjenesten. Ca. 60 deltakere fra 18 av landets helseforetak fra målgruppene smittevernleger, farmasøyter, infeksjonsmedisinere og mikrobiologer med delansvar for disse oppgavene. Forventningsavklaring mht. hvordan kompetansetjenesten kan være nyttig for helseforetakene. I januar 2014 er det sendt ut brev til alle helseforetakene for nærmere kartlegging av behovene for bistand ved det enkelte foretak. Besøkt regionale smittevernemøter i tre regioner (vest, midt og nord), foruten besøk til to helseforetak (Sykehuset Telemark og Sørlandet sykehus), og har avtale om besøk i Helse Møre og Romsdal tidlig i 2014.

IMPLEMENTERING. Tiltak for implementering av antibiotikaretningslinjen henger nøye sammen med plan for kompetansespredning, og er nærmere beskrevet i det kapitlet. Vi har innledet samarbeid med Kommunikasjonsavdelingen i Helsedirektoratet (Hdir) både når det gjelder systematisk tilnærming til implementeringskunnskap, og digitaliseringsprosjektet for retningslinjer. Vi har også formalisert samarbeidet med Hdir om oppdatering og revisjon av retningslinjen, slik at kompetansetjenesten her får en sekretariatfunksjon, og også får tilført noe midler. På oppdrag fra Hdir har vi utviklet en kortversjon av retningslinjen. Dette arbeidet er nesten slutført og kortversjonen vil bli trykket ila første halvår 2014.

Målet er å øke kompetansen om antibiotikabruk, og betydningen av korrekt forskriving hos den enkelte lege som forskriver antibiotika. Dette henger nøye sammen med implementering av ny Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i sykehus som ble publisert 1.7.2013. Det er også et mål å øke kompetansen når det gjelder overvåking og styring av antibiotikabruken ved norske sykehus.

Plan for kompetansespredning:

1. Øke kompetanse hos forskrivende leger og annet relevant helsepersonell
 - a. Ferdigstille kortversjon av retningslinjen (1. kvartal 2014). Kortversjonen som vil komme i trykt lommeutgave er sterkt etterspurt fra klinisk personell i helseforetakene. Den vil være nyttig for leger i vanlig klinisk hverdag, og fungere som en introduksjon til fullversjonen av retningslinjen.
 - b. Besøk ved helseforetakene, undervisning om antibiotikaresistens og markedsføring av retningslinjen foruten møter og diskusjon med foretakets leger om antibiotikabruk.
 - c. Samarbeid med digitaliseringsprosjektet i Helsedirektoratet om ny nettoutgave av retningslinjen (forventes ferdigstilt 3. kvartal 2014). En mer brukervennlig utgave av retningslinjen på nett er svært viktig for at leger skal benytte retningslinjen
 - d. Bidra til, eller ta ansvar for utvikling av «App» for retningslinjen. Det er foreløpig ikke avklart om digitaliseringsprosjektet også innebærer utvikling av App, men innholdet i retningslinjen vil struktureres slik at produksjon av en «App» vil være vesentlig forenklet. En alternativ mulighet til App er en forbedret nettverson av retningslinjen som er tilpasset lesing på smarttelefon eller nettbrett (kontekst-sensitiv).
 - e. Utvikling av E-læringsprogram om rasjonell antibiotikabruk i samarbeid med Seksjon for fag og kompetanse, Helse Bergen. E-læringskurs kan øke kompetansen hos den enkelte forskriver, og være med på å sette korrekt antibiotikabruk på agendaen. Det kan også brukes som styringsverktøy f.eks. kan ledelsen stille krav til legene i sykehuset eller avdelingen om at det skal gjennomføres. Det er en forutsetning at E-læringskurset blir tilgjengelig i alle helseregioner.
 - f. Undervisning av utenlandsstudenter i medisin (i samarbeid med ASP, planlagt case: Pesc, Ungarn, 1. kvartal 2014.)
 - g. Videreutvikling av [antibiotika.no](http://www.antibiotika.no) som en felles portal for kompetansetjenestene for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten og spesialisthelsetjenesten, og nasjonale retningslinjer. Det arbeides også med

ny, evt. felles, grafisk profil med tanke på større synlighet mot leger, annet helsepersonell, befolkningen og helsemyndighetene.

2. Øke kompetanse både i kompetansetjenesten, og hos personell ved helseforetakene om implementering av retningslinjer, med særlig vekt på forskningsbasert kunnskap.
 - a. De tre aktuelle forskningsprosjektene ved kompetansetjenesten
 - b. I februar 2014 arrangerer vi et 3-dagers kurs om implementering av retningslinjer med internasjonale kapasiteter. Målgruppe er helsepersonell fra hele landet som arbeider med eller har ansvar for implementering. Implementering av antibiotikaretningslinjen vil bli brukt som case på kurset.
3. Øke kompetansen ved det enkelte helseforetak mht. overvåking og styring av antibiotikabruk.
 - a. Samarbeide med ressurspersoner som smittevernpersonell, farmasøyter, infeksjonsspesialister, mikrobiologer ved alle helseforetak
 - b. Fasilitering av bruk av antibiotikakuben og utarbeidelse av mal for rapporter med tilbakemeldinger til forskrivere/kliniske avdelinger

Tjenesten startet opp i 2011, og det har ikke vært utarbeidet resultatmål tidligere.

Overordnet resultatmål er at antibiotikaresistens i Norge ikke skal øke. Dette påvirkes imidlertid også av en rekke andre forhold enn antibiotikabruk i sykehus. Kompetansetjenesten har i 2013 arbeidet med å operasjonalisere dette i delmål, men dette arbeidet er ikke ferdig og vil fortsette i 2014. I og med at delmålene ikke er endelig bestemt er det heller ikke bestemt tidsfrister for oppnåelse av delmålene, men noen mål vil være langsiktige. Aktuelle delmål kan være:

- Forskriving i henhold til Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i sykehus skal bedres
- Totalforbruk av antibiotika i sykehus skal ikke øke
- Andelen behandlinger med bredspektrede midler skal ikke øke
- Redusert bruk av visse bredspektrede midler, f.eks. 3. generasjons cefalosporiner, karbapenemer og kinoloner

Vi har også satt noen mål som vi velger å kalle prosessmål, og som er knyttet til plan for kompetansespredning, (se over)

- Ha besøkt minst 75 % av helseforetakene i løpet av 2013 og 2014 (undervisning om antibiotikaresistens, markedsføring av retningslinjen, bistand til overvåking av rapportering av antibiotikabruk, og styring av antibiotikabruk).
- I løpet av første halvår 2014 ha utviklet minst 3 moduler i E-læringskurs om rasjonell antibiotikabruk.
- Utvikle mal/systemer for sammenlignbar rapportering av antibiotikabruk fra helseforetakene.

Nøkkeltall 2013

Kompetansetjenesten har ikke behandlingsfunksjon, dette er derfor ikke aktuelt

Utdanning av helsepersonell

Alle regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 22 timer
 Alle regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 6 timer
 Alle regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 3 timer
 Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 10 timer
 Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 3 timer
 Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 1 timer
 Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 9 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 3,70
- 5 vitenskapelige artikler
- 3 forskningsprosjekter
- 2 kvalitetsverktøy
- 1 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden: <http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1281>.

Referansegruppe - faglig forankring

Referansegruppen har bestått av:

- Gunnar Skov Simonsen (Gunnar.Skov.Simonsen@unn.no), Helse Nord RHF, Referansegruppens leder
- Andreas Radtke (Andreas.Radtke@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF, Regional representant
- Jon Birger Haug (jobhau57@gmail.com), Helse Sør-Øst RHF, Regional representant
- Jon Sundal (jon.sundal@sus.no), Helse Vest RHF, Regional representant
- Morten Lindbæk (morten.lindbak@medisin.uio.no), Annen tilhørighet, Andre

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

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

Regionalt kompetansesenter RK-HB1:

Regionalt kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri

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

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

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

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

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

Kompetansesenteret har ansatte med bakgrunn fra blant annet fagområdene psykiatri, psykologi, sykepleie, kriminologi og juss.

Det er et tett samarbeid med Universitetet i Bergen hvor seks professor-II stillinger ved finansieres av kompetansesenteret. Ved psykologisk fakultet bidrar 5 med undervisning og deltakelse i forskningsgruppen "The Forensic Research Group". Det er også en professor-II stilling knyttet til juridisk fakultet. Kompetansesenteret samarbeider også med forskningsavdelingen i Divisjon psykisk helsevern, Helse Bergen HF, og Høgskolen i Bergen.

Det er fire pågående PhD-prosjekt ved kompetansesenteret.

Kompetansesenteret hadde flere fagdager og kurs for regionen. Det ble holdt flere arbeidsseminar om risikovurdering og psykopati. Det har i 2013 blitt fullført instruktørutdanning i TERMA i helseregion vest, med deltakere fra andre helseregioner i tillegg. Det har også blitt videreført instruktørutdanning i Sverige. Kompetansesenteret bidrar i det pågående arbeidet rundt c-kursene i rettspsykiatri.

Kompetansesenteret i Bergen deltar sammen med de to andre regionale kompetansesentrene i et nasjonalt kompetansenettverk og har felles nettsider på www.SIFER.no.

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

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

Nasjonale og internasjonale forskningsmiljø innen for fagfeltet i SIFER samt bl.a. i Sverige, Storbritannia, Canada, USA.

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

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

Kompetansesenteret har flere pågående prosjekter innen fengselspsykiatri:

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

Kompetansesenteret har arrangert flere arbeidsseminar i 2013 enn tidligere år. Dette i samsvar med en strategi om å holde flere seminar for helsepersonell i regionen.

Det ble startet opp et nytt nettverk for risikovurdering i regionen. Dette i samsvar med en strategi om å bygge flere faglige nettverk i regionen.

Rammetilskuddet har vært det samme i 2013 som foregående år. Tilskudd til forskning og kompetansehevende tiltak bevilget direkte over statsbudsjettet var i 2013 ca. 1,9 millioner fordelt på videreføring og igangsetting av nye tiltak. Til sammen var den økonomiske rammen for Kompetansesenteret på ca. 10 millioner.

Det har i 2013 vært høy aktivitet på undervisning og kompetansehevende tiltak. Økt aktivitet på forskningsområdet de siste årene har ført til flere publikasjoner enn tidligere. Flere publikasjoner er i tillegg In Press og innsendt. Tre doktorgrader forventes å bli slutført i 2014.

Innsamling av data til flere store prosjekt pågår. Arbeid med å analysere og tilrettelegge data til skriveprosjekt har vært gjennomført. Flere skriveprosjekt er pågående. Det forventes derfor en fortsatt økning i forskningsproduksjonen for 2014.

Nøkkeltall 2013

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 48 timer

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 4 timer

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 62 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 11,70
- 8 vitenskapelige artikler
- 9 forskningspublikasjoner i 2013
- 9 forskningsprosjekter
- 19 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden: <http://forskingsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1271>.

Regionalt kompetansesenter RK-HB2:

Regionalt kompetansesenter i lindrende behandling

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

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

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

www.helse-bergen.no/palliasjon

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

Forskning og prosjektarbeid

I 2013 har KLB deltatt i både regionale, nasjonale og internasjonale forskningsprosjekter. Vi samarbeider i flere prosjekter med Kompetansesenter for lindrende behandling Helseregion Sør-Øst og European Palliative Care Research Centre (PRC) ved NTNU. Overlege Katrin Sigurdardottir er i slutfasen av sitt ph.d.-prosjekt ved PRC.

Sammen med Utviklingssenter for sykehjem og hjemmetjenester (USHT) i Hordaland har vi fått prosjektmidler fra Helsedirektoratet til nettverkskoordinator for Liverpool Care Pathway (LCP). Nettverkskoordinator gir støtte til brukersteder og samarbeider med lokale kontaktpersoner over hele landet. Prosjektet er organisert med en nasjonal arbeidsgruppe og referansegruppe, og er en del av International Collaborative for Best Care for the Dying Patient. Både den nasjonale og internasjonale gruppen har hatt møter i 2013. Det er sendt ut nyhetsbrev til alle kontaktpersoner, nettsidene er oppdatert og det er arrangert flere regionale LCP-fagdager. Per 31.12.2013 er det 302 registrerte brukersteder for LCP i Norge, fordelt på 17 fylker og 106 kommuner.

Nettverksarbeid

Nettverk i kreftomsorg og lindrende behandling i Helseregion Vest omfatter 415 sykepleiere og 93 fysioterapeuter og ergoterapeuter, fordelt på 23 lokale nettverksgrupper. I 2013 er fysioterapeuter i Helse Fonna-området inkludert i nettverket. Nettverksarbeidet omfatter klinisk virksomhet, systemarbeid og kompetanseheving, og er et samarbeid mellom helseforetak/sykehus, kommuner, høyskoler, Kreftforeningen og KLB. Nettverket er forankret i avtaleverket under samhandlingsreformen.

KLB deltar også i nasjonalt nettverk for åndelig omsorg i palliasjon, samt i forskningsnettverk for palliativ kardiologi og for livets slutt i sykehjem.

Kontakt med kommunene

Utenom nettverksarbeidet er kontakten med kommunene knyttet til undervisning, plan- og prosjektarbeid, rådgiving og hjelp til tilrettelegging rundt enkeltpasienter. Mange kommuner har lindrende senger og/eller tverrfaglige ressursgrupper for palliasjon. KLB har i 2013 besøkt lindrende sykehjemsenheter i Hordaland. KLB har også deltatt i en arbeidsgruppe som har laget plan for et dagtilbud for palliative pasienter i Bergen kommune.

Ni kommuner i vår region fikk i 2013 statlige midler til palliative prosjekt. KLB har arrangert en samling for prosjektlederne og er involvert i flere prosjekt via styrings- eller referansegruppe. Vi har også arrangert kurs i søknadsskriving.

Samarbeid med palliative team og enheter:

Alle helseforetak i Helse Vest har palliativt team og Sunniva senter og Helse Førde har også palliativ enhet. KLB er knyttet opp mot alle teamene gjennom felles ansatte, og arrangerer et årlig dagsseminar for teamene. På oppdrag fra Helsedirektoratet skal KLB delta i oppfølgingen av godkjente utdanningssteder for Kompetanseområde palliativ medisin.

Samarbeid nasjonalt og internasjonalt

KLB samarbeider med de andre kompetansesentrene for lindrende behandling om PallReg og ulike prosjekter. Sentrene hadde i 2013 sitt årlige fellesmøte i Bergen.

Ansatte i KLB var i 2013 med på oppdateringen av de nasjonale handlingsprogrammene for kreft og i skrive- og referansegruppen for ny kreftstrategi. Tone-Lise Frantzen er medlem av Helsedirektoratets arbeidsgruppe for veileder for fysioterapi ved kreft. Dagny F. Haugen og Katrin Sigurdardottir er medlemmer av Helsedirektoratets prosjektgruppe for Kompetanseområde palliativ medisin og Dagny F. Haugen leder arbeidsgruppen som vurderer søknader. Sebastian von Hofacker har vært med i utvalget som har revidert Legeforeningens retningslinjer for lindrende sedering i livets slutfase. Dagny F. Haugen og Sebastian von Hofacker er medlemmer av styringsgruppen og kursledere for Nordic Specialist Course in Palliative Medicine. Dagny F. Haugen har i 2010-13 vært ekstern sensor i palliativ medisin ved University College Dublin.

Tone-Lise Frantzen er medlem av EAPC Physiotherapy Task Force. Rae F. Bell er en av redaktørene i Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Collaborative Review Group, samt medlem av ACTINPAIN Writing Group for klinisk metodologi i International Association for the Study of Pain. Som nevnt over deltar KLB i International Collaborative for Best Care for the Dying Patient, koordinert fra Marie Curie Palliative Care Institute i Liverpool.

I 2013 har KLB nådd målene i virksomhetsplanen innen undervisning og formidling, med høy aktivitet. I løpet av året hadde vi i alt 161 undervisningsoppdrag, med i alt ca. 5000 deltakere. I tillegg kommer 288 etterutdanningstimer i nettverkene (se også nøkkeltall). Som regionalt senter er det naturlig at hovedinnsatsen innen undervisning foregår i egen region, og med hovedvekt på videre- og etterutdanning. I 2013 har vi gjennomført to nye kurs: grunnkurs i palliasjon for turnusleger i Helse Bergen, og kurs i avansert symptomlindring for sykepleiere med videreutdanning. Begge kurs har tydelig fylt et behov, og vil bli videreført.

I sin landsfunksjon har nettverkskoordinator for LCP også hatt undervisning i andre regioner samt et par oppdrag i Danmark.

KLB har i 2013 utviklet flere e-læringskurs, og ønsker å arbeide videre med dette.

Våre nettsider er fortsatt blant Helse Bergens best besøkte. Særlig har sidene om symptomlindring til døende mange treff.

Det er stor etterspørsel etter etterlattermappene til sykehus og kommuner. I 2013 er mappene oppdatert og trykket i nye opplag. Kompetansesentrene i lindrende behandling drifter www.pallreg.no, et åpent register over palliative virksomheter.

KLBs ansatte blir jevnlig kontaktet for råd og veiledning. Sentral enhet registrerte i 2013 980 løpende henvendelser. I tillegg besvarte nettverkskoordinator for LCP 890 henvendelser, hovedsakelig på e-post.

I 2013 var det 16 medieoppslag om eller med henvisning til KLB.

Beskrivelse av tjenestens resultatmål og vurdering av aktiviteten opp mot målene

Helse Vest gjennomførte i 2013 en evaluering av alle sine regionale kompetansesentre.

Evalueringsrapporten kommer med to anbefalinger for virksomheten videre i KLB. Den ene anbefalingen er å styrke forskningssamarbeidet med Universitetet i Bergen. Dette er helt i tråd med senterets egen målsetting om å få en tettere tilknytning til universitetsmiljøet i regionen. I 2014 vil vi styrke innsatsen for å få dette til.

Den andre anbefalingen er å utvide kompetansenettverkene til andre profesjonsgrupper, herunder fastlegene. Utover nettverkene for sykepleiere, fysioterapeuter og ergoterapeuter har vi tatt initiativ til nettverk for sosionomer og for farmasøyter med interesse for palliasjon. Nå vil vi undersøke fastlegenes interesse for dette nærmere, og hvilken form for nettverk som eventuelt vil være mest hensiktsmessig.

Hovedkonklusjonen etter evalueringen av KLB er at senteret har oppnådd gode resultater i forhold til alle Helse Vests kriterier for regionale kompetansesentre, og at det er god grunn til å videreføre senterets virksomhet uten store endringer.

Nøkkeltall 2013

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 459 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 9 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 59 timer
Alle regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 8 timer
Alle regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 12 timer
Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 19 timer
Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 15 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 6,80
- 6 vitenskapelige artikler
- 18 forskningspublikasjoner i 2013
- 1 doktorgrad er avlagt i 2013
- 12 forskningsprosjekter
- 6 kvalitetsverktøy
- 33 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1272>.

Regionalt kompetansesenter RK-HB4:

Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft

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

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

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

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

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

Pasienthåndtering og gentesting er fremdeles viktige oppgaver for kompetansesenteret, men de senere årene har det i tillegg vært satset betydelig på mer rendyrkede kompetansesenteroppgaver, særlig det å styrke den akademiske kompetansen for i sterkere grad å bidra med egen forskning.

Forskning. Vi har valgt å prioritere pasient-nær forskning som skal bidra til å forbedre diagnostikk, oppfølging og ressursbruk (f.eks. endring av kliniske retningslinjer). Vi er nå midt inne i datainnsamlingsfasen for to store forskningsprosjekter utgående fra RKAK. I det ene store prosjektet, «DNA-BONus», har vi innført tilbud om gentesting på diagnosetidspunktet hos alle pasienter med påvist brystkreft eller eggstokkreft i vår helseregion, uavhengig av eventuell mistanke om familiær opphopning av slik kreft. Prosjektet innebærer et utstrakt samarbeid med kliniske avdelinger ved sykehus i regionen, noe som også bidrar til å styrke det regionale nettverkssamarbeidet. Datainnsamlingen har pågått siden september 2012, og vil fortsette ut 2014. Prosjektet har vært vurdert av Helsedirektoratet, som uttalte at det er «ryddig og vil utgjøre et viktig grunnlag i vurderingen av eventuell implementering av gentesting i den kliniske kreftomsorgen». I det andre store prosjektet, «Familiær kreftopphopning og risiko for kreft hos familiemedlemmer (FACTs)», har vi bygget en meget omfattende og unik forskningsdatabase med systematisert informasjon om nærmere 1000 familier som har vært veiledet for mistenkt arvelig kreft i årene 2000-2005, totalt ca. 20.000 personer. Siktemålet er å frembringe prospektiv kunnskap om fremtidig kreftrisiko hos personer i de ulike familiene, ved hjelp av kobling av våre data med registeropplysninger i Folkeregisteret, Dødsårsaksregisteret og Kreftregisteret. Som en del av dette prosjektet utvikler vi også en ny metode for kategorisering av familier, et scoringssystem basert på reelle krefttall fra Kreftregisteret, for å kunne skille familier med virkelig høy kreftrisiko fra familier med samme kreftrisiko som befolkningen forøvrig. Prosjektet gjennomføres i samarbeid med Kreftregisteret og ledende internasjonale forskningsmiljø i Nederland og England, og kombinerer omfattende familieinformasjon og registerdata på en unik måte, også i internasjonal sammenheng. Ved hjelp av ny og moderne teknologi, såkalt dypsekvensering, er det mulig å undersøke hele genomet (alle genene) hos en person i én prøve. Dette gir økt mulighet for å identifisere nye gener for arvelig kreft i familier hvor man ikke har lyktes i å identifisere tilgrunnliggende genetisk årsak blant de kjente kreftgenene. I vårt forskningsprosjekt «Identifisering av nye genomiske årsaker til arvelig kreft» benytter vi oss av denne nye teknologien.

Klinisk aktivitet. Antall konsultasjoner ligger stabilt på rundt 1000 hvert år. Medisinsk genetikk er et fagfelt som utvikles svært raskt. Teknologien gjør at det er mulig å finne tilgrunnliggende genetisk årsak hos stadig flere. Nye gener blir identifisert hele tiden. Ny kunnskap genereres daglig og lærebøker er nærmest utdaterte før de blir utgitt. Håndteringen av denne pasientgruppen krever derfor svært høy kompetanse, og dette er hovedårsaken til at klinisk pasient-rettet virksomhet er en stor og naturlig del av kompetansesenterets virksomhet, i samarbeid med Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin (MGM). Diagnostisk laboratorievirksomhet er også en del av pasientvirksomheten ved RKAK, med ca. 1500 undersøkte pasienter i 2013.

Informasjons- og undervisningsvirksomhet. RKAK er involvert i en omfattende informasjons- og undervisningsaktivitet som det er gjort rede for i del 2 og utførlig beskrevet i vedlegg til evalueringen vi gjennomgikk høsten 2013. Stadig nye henvendelser og forespørsler om eksterne foredrag og

undervisningsoppdrag dokumenterer også at undervisnings- og opplæringstilbudet vi gir er etterspurt. Vi opplever likevel spesielt at vi har et forbedringspotensiale når det gjelder undervisning og opplysningsvirksomhet regionalt, f.eks. ved de mindre sykehusene i regionen.

Faglig kompetanse. Senteret innehar høy faglig kompetanse med stor tverrfaglig bredde. En overlege med spesialisert i medisinsk genetikk og lang klinisk erfaring innenfor arvelig kreft-feltet er leder av RKAK. Ytterligere en overlege med ansvar for gentesting er ansatt ved senteret. Genetiske veiledere ansatt ved RKAK har lang og bred klinisk erfaring, og de besitter også meget nyttig kompetanse fra tidligere virke innenfor kreftsykepleie, palliasjon, laboratoriearbeid, undervisning mv. Arvelig kreft er et høyespesialisert fagfelt, hvor kun 3-4 legespesialister i medisinsk genetikk i Norge har dette som hovedarbeidsområde (1 i Bergen, 2-3 i Oslo). Kompetansen ved senteret blir derfor etterspurt også utenom den pasient-nære virksomheten, gjennom hyppige forespørsler om å holde foredrag, utnevning til faglige utvalg og nettverk, rådspørring fra helseforvaltningen og henvendelser fra massemedia (regionale og nasjonale aviser, radio, TV). Laboratorietjenestene er av dokumentert høy kvalitet for genanalyser ved arvelig kreft. Som eksempel kan nevnes at gjennomsnittlig svartid på komplett analyse av brystkreftgenene BRCA1 og BRCA2 er redusert fra 6 måneder til 4 uker i løpet av de siste årene. Ved andre laboratorier i landet er svartiden fremdeles flere måneder på tilsvarende analyser. Disse gentestene gjennomføres etter nøye kvalitetssikrede protokoller, og alle påviste genvarianter tolkes av molekylærbiolog og lege i felleskap.

Evne til samarbeid, fagnett. Vi har som målsetning at klinikere og forskere som ønsker å samarbeide med RKAK skal oppleve oss som positive og imøtekomende. Selv har vi tatt initiativ til regionalt forskningssamarbeid gjennom DNA-BONus (se ovenfor). Samarbeidet med sentrale kliniske avdelinger vedr pasienthåndtering, f.eks. kirurgisk avdeling HUS og gyn. avd. SUS, er velfungerende. Siden fagfeltet er så høyspesialisert, og fagmiljøet i Norge er begrenset, er internasjonalt samarbeid av stor betydning. Vi har etablert et nært og godt samarbeid med en av de ledende avdelingene på dette fagfeltet i Europa, ved Radboud University Nijmegen Medical Centre. Dette samarbeidet omfatter både forskning, klinisk aktivitet og laboratorievirksomhet. RKAK-personell deltar ellers på relevante internasjonale fagspesifikke møter, i 2013 European Society of Human genetics.

Forøvrig vises til rapport fra KPMG 21. november 2013: "Evaluering av regionale kompetansesentre Helse Vest RHF". I forbindelse med den omfattende evalueringsprosessen høsten 2013 har vi både muntlig og skriftlig gjort svært grundig rede for aktiviteten vår vurdert opp mot kriteriene fra Helse Vest.

Nøkkeltall 2013

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Helse Vest RHF: 1003

Antall pasienter behandlet poliklinisk i Helse Vest (1003) kan innbefatte enkelte pasienter fra andre helseregioner fordi vi jobber med familier, og familiemedlemmer kan bo i ulike deler av landet. Laboratoriet ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin gjorde analyser av kreftgener på ca 1540 pasienter i 2013.

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

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 6 timer
 Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 8 timer
 Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 5 timer
 Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 16 timer
 Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 8 timer
 Alle regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 30 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 12,50
- 3 vitenskapelige artikler
- 2 forskningspublikasjoner i 2013
- 8 forskningsprosjekter
- 6 kvalitetsverktøy
- 11 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden: <http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1273>.

Regionalt kompetansesenter RK-HB5:

Regionalt kompetansesenter i sykehushygiene

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

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

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

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

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

Senteret har arrangert to regionale møter for smittevernpersonell og for representanter fra Mikrobiologisk avdeling. Smittevernpersonell i regionen som har ansvar for infeksjonsovervåking, har hatt egne møter for å etablere metoder for å kvalitetssikre data og å forbedre rapportering av disse til klinisk personell. Webport er felles registreringssystem for sykehusinfeksjoner. Representanter for senteret har deltatt på nettverksmøter mellom Folkehelseinstituttet og alle regionale kompetansesentre. Regionalt kompetansesenter for sykehushygiene har en sentral rolle i koordinering og gjennomføring av Pasientsikkerhetskampanjen i innsatsområdene som gjelder infeksjonsforebygging.

Høringer

Høringsuttalelse til Helsedirektoratet om ny retningslinje om "Helsepersonell som er smittet med blodbårene virus".

Høringsuttalelse til Arbeidstilsynet om endringer i Forskrift om utførelse av arbeid.

Kurs / undervisning

Senteret har bidratt med undervisning på Norsk Forum for sykehushygiene, UiB, HiB, Høgskolen Diakonova og Nordiske høgskolen i folkehelsevitenskap, Göteborg.

I tillegg er det gjennomført endel interne undervisninger og noen eksterne undervisning til kommunehelsetjenesten, men noe mindre i 2013.

Deltagelse i Nasjonale råd og utvalg

Medlem av Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål (AFA, Helsedirektoratet).

Medlem av rådet for Nasjonal pasientsikkerhetskampanje

Medlem av rådet for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Medlem Kunnskapssenterets metodegruppe for deling av fagprosedyrer.

Medlem av styret i Norsk forum for sykehushygiene

Leder av Norsk sykepleierforbunds faggruppe av hygienesykepleiere.

Leder av referansegruppen for nasjonal kompetansetjeneste for dekontaminering.

Regionalt kompetansesenter i smittevern ble evaluert av KPMG på vegne av Helse Vest. Evalueringsrapporten gav svært god tilbakemeldinger på senterets virksomhet. Rapporten planlegges brukt som et verktøy i videre utvikling av Nasjonalt kompetansesenter i antibiotikabehandling for spesialisthelsetjenesten. Senteret vil arbeide for å knytte sterkere bånd mellom det nasjonale og det regionale nivået i de faglige nettverkene senteret inngår i.

Regionalt kompetansesenter har vært sentral i koordinering og gjennomføring av Pasientsikkerhetskampanjens innsatsområder relatert til smittevern.

Nøkkeltall 2013

Utdanning av helsepersonell

Flere regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 20 timer

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 10 timer

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 50 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 2,20
- 5 vitenskapelige artikler
- 4 forskningspublikasjoner i 2013
- 8 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

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

<http://forskningprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1274>.

Regionalt kompetansesenter RK-HB6:

Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning

Ansvarlig: **Ernst Omenaas** (eome@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Kompetansesenteret for klinisk forskning (KKF) har en sentral rolle i videreutviklingen av rammebetingelsene for den kliniske forskningen i Helse Vest. I fokus står målsetningen om at forskningen skal styrkes både i kvantitet og kvalitet ved å bidra med profesjonell forskningsstøtte og oppdaterte IKT-løsninger. KKF har viktige stimulerings- og veiledningsfunksjoner i helseforetakene, bidrar til kvalitetssikring av forskningen ved de kliniske avdelingene, og er et bindeledd mot de høgskole- og universitetsbaserte forskningsmiljøene. Senteret har også et initierende og koordinerende ansvar for nettverksfunksjonene i det regionale helseforetaket, og bidrar aktivt inn i en rekke nasjonale fora og arbeidsgrupper for å påvirke utvikling av overordnede systemer og føringer for forskningsvirksomheten.

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

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

Kompetansesenter for klinisk forskning skiller seg noe fra andre regionale kompetansesentre i Helse Vest ved at senterets funksjonsområde ikke er avgrenset til en bestemt sykdomsgruppe eller fagområde som særskilt skal styrkes. Senteret skal utføre oppgaver innen alle de kliniske fagområdene i tillegg til å ivareta foretaksovergrepene som både skal betjene ledelsen og fagmiljøene.

Senteret har en sentral rolle i videreutviklingen av rammebetingelsene for den kliniske forskningen i Helse Vest. I fokus står målsetningen om at forskningen skal styrkes både i kvantitet og kvalitet ved å bidra med profesjonell forskningsstøtte og oppdaterte IKT-løsninger. Senteret har viktige stimulerings- og veiledningsfunksjoner i helseforetakene, bidrar til kvalitetssikring av forskningen ved de kliniske avdelingene, og er et bindeledd mot de høgskole- og universitetsbaserte forskningsmiljøene. Senteret har også et initierende og koordinerende ansvar for nettverksfunksjonene i det regionale helseforetaket, og bidrar aktivt inn i en rekke nasjonale fora og arbeidsgrupper for å påvirke utvikling av overordnede systemer og føringer for forskningsvirksomheten.

Helse Vest sine kriterier knyttet til kompetanse, forskningsaktivitet og kompetanseformidling har vært styrende for senteret sin virksomhet. Kriteriene må ses i lys av kompetansesenterets oppgaveportefølje og bakgrunnen for etablering av senteret.

Fokuset har derfor vært tredelt:

- 1a) Aktivt samarbeid med universitets- og høyskolemiljøet for eksempel rundt etablering av forskerskoler, særskilt Forskerskolene i klinisk medisin og samfunnsmedisin og deltakelse i fora for utviklingen av doktorgradsutdanningen.
- 1b) Helse Bergen og Universitetet i Bergen implementerte et felles revidert internkontrollsystem for helseforskning i februar 2013 (<http://forskning.ihelse.net>). Systemet dekker blant annet krav satt av helseforskningsloven, personopplysningsloven og helseregisterloven.
- 2) Kurstilbud til forskere innen for eksempel bruk av statistikkprogramvare, forskningsdokumentasjons-system, søknadsskriving, personvern mv. som ansatte på kompetansesenteret selv underviser i samt innkjøp av kurstilbud fra andre, for eksempel litteratursøk og referansebehandling fra universitetsbiblioteket.
- 3) Veiledning i forskningsmetodikk og analyse med enkeltforskere eller forskningsgrupper på forespørsel. Sistnevnte har ofte et slikt omfang at medarbeidere på senteret deltar i alle deler av forskningsprosjekter fra planlegging, gjennomføring, og analyse til publisering.

Graden av måloppnåelse og operasjonaliseringen av kriterier for suksess, dvs. i hvilken grad senteret har lyktes med å styrke klinisk forskning i regionen, har derfor vært anlagt med målbare forskningsresultater (dvs. i hovedsak antall og kvalitet på publikasjoner og avlagte doktorgrader) for hvert helseforetak i regionen og for regionen samlet. Det er imidlertid vanskelig å si hvilke tiltak og faktorer som er mest betydningsfulle og hva kompetansesenteret har bidratt med alene.

Forskningsvirksomheten i Helse Vest har vist en kraftig økning gjennom de ti siste årene. Regionen har også gått fra å ha ett til to universitetssykehus. For å tilfredsstille forskningskravene for bruk av betegnelsen universitetssykehus kreves det betydelig og dokumenterbar forskningsaktivitet og undervisning av leger og helsepersonell. Antall vitenskapelige artikler fra foretakene i regionen har steget fra ca. 200 til over 600 publikasjoner per år i perioden 2003 til 2012. Denne tredoblingen har også medført at resultatbaserte forskningsmidler fra Helse- og omsorgsdepartementet ligger andelsmessig over det som tilsvarer regionens størrelse målt i befolkningsgrunnlag.

Et annet moment som er positivt er at kvaliteten på forskningsvirksomheten i regionen er høy. Andelen publikasjoner i internasjonale fagfelle-vurderte tidsskrift er ansett som et av de viktigste kriteriene for måling av kvalitet. Helse Vest får nesten halvparten av artiklene publisert i anerkjente internasjonale tidsskrift. Nyeste måling viser at vi har høyere grad av internasjonalt samforfatterskap enn noen andre regioner. På tilsvarende vis ser vi at antall doktorgrader der helseforetakene gir et vesentlig bidrag også har økt vesentlig i samme periode (nesten en firedobling). Samlet sett har det vært en svært god utvikling av forskningsvirksomheten i helseforetakene i vest.

Bidragene som medarbeiderne ved senteret har kommet med, viser også en god publiserings-aktivitet. I særskilt grad bidrar medarbeiderne inn med metodekompetanse, men i noen tilfeller også som sentral forfatter enten som førsteforfatter eller som sisteforfatter, og ofte som hovedveileder eller prosjektleder.

Noe av forklaringen på den økte aktiviteten er selvsagt økt ressurs tilfang til klinisk forskning, og vi mener senteret har gitt et viktig bidrag for denne utviklingen, selv om det er vanskelig å tallfeste senterets bidrag isolert. God styringsinformasjon og rapporteringsrutiner for forskningsprosjekter er sentralt for å holde oversikt over aktiviteten og for å utløse økte øremerkede tilskudd fra Helse- og omsorgsdepartementet. Senteret var blant annet tidlig ute med egenutviklede IKT-løsninger for registreringer av publikasjoner og for rapportering fra enkeltprosjekter som medførte korrekt resultatbasert tildelingen til Helse Vest fra Helse- og omsorgsdepartementet. Dette systemet, som vi opprinnelig utviklet for å ivareta senterets regionale oppgaver, er nå videreutviklet og benyttes som et nasjonalt system for rapportering av forskningsresultater i hele helsesektoren (eRapport: <http://forskingsprosjekter.ihelse.net/>).

Medarbeiderne ved senteret har i tillegg i særskilt grad vært med å utvikle forståelse for og implementere retningslinjer for rett kreditering (adressering) av vitenskapelige publikasjoner, som er sentralt i forskningsindikatorsystemet for måling av resultater. Dette ble blant annet blitt trukket frem i lederartikkel i Tidsskrift for Den norske legeforening (<http://tidsskriftet.no/article/2508985>) som etisk høyverdig praksis for Helse Vest området. Vi mener senterets formidlingsvirksomhet til våre forskningsmiljø rundt disse viktige retningslinjene har vært avgjørende for ivaretagelse av publiseringsetikken i regionen.

Regionalisering av kompetanse er et svært viktig fokusområde for senteret. Biostatistikerne ved senteret tilbyr forskningsveiledning etter hjelp-til-selvhelp prinsippet til aktuelle forskningsprosjekter i foretakene. Målsettingen er at forskere tilknyttet foretakene skal holde høy kvalitet i design, analyser og rapportering av kliniske forskningsprosjekter. Denne tjenesten tilbys i økt omfang og på en systematisk måte til Helse Førde, Helse Fonna, Helse Stavanger og til foretakene i Bergen, Haraldsplass diakonale sykehus og Helse Bergen. Det nedlegges et betydelig arbeid samt økonomiske ressurser knyttet til disse oppdragene. Noe av økningen kommer som et resultat av samlokaliseringen og samordningen med Fagsenter for medisinske kvalitetsregistre. Medisinske kvalitetsregistre er sentrale kilder for forskningsdata i mange forskningsprosjekter, og dette samvirket utløser tilleggseffekter som vi mener er gunstige for den samlede virksomheten.

Fra august 2013 har senteret fått nye sekretariatsoppgaver knyttet til RHF-enes nasjonale strategigruppe for forskning og Nasjonal samarbeidsgruppe for forskning (NSG). I førstnevnte forum

diskuteres nasjonale strategier og viktige saker mellom helseregionene og Helse- og omsorgsdepartementet, mens det i sistnevnte forum behandles saker på tvers av sektorene, dvs. mellom helsesektoren og universitets- og høgskolesektoren. Norges forskningsråd, Helsedirektorat, Folkehelseinstituttet og CRISStin deltar med observatører. Det er også representanter fra Helse- og omsorgsdepartementet og fra Kunnskapsdepartementet.

Kompetansesenteret har utviklet effektive rapporteringsrutiner for kompetanse- og behandlingstjenester <http://nasjonaltjenester.ihelse.net> samt forskningsprosjekter <http://forskingsprosjekter.ihelse.net>. Dette ble først utviklet for Helse Vest området, men har siden blitt tatt i bruk på nasjonalt nivå og har meget høy anerkjennelse for synliggjøringen av virksomheten på en ny og effektiv måte.

Det er et omfattende lovverk knyttet til gjennomføring av klinisk, pasientnær forskning. Det er blitt utviklet felles forskningsrutiner (internkontrollsystem) mellom Helse Bergen og Universitetet i Bergen (<http://forskning.ihelse.net>). Systemet dekker krav satt av helseforskningsloven, personopplysningsloven, helseregisterloven, samt en rekke forskrifter for eksempel knyttet til organisering av forskningsvirksomheten, informasjonssikkerhet og utprøving av nye legemidler på mennesker. I tillegg ble systemet senere implementert og tilpasset de andre foretakene i regionen.

Current Information System in Norway - CRISStin

Både forskningslederen og informasjonsviterne tilknyttet senteret har bidratt vesentlig til utvikling av dette nasjonale dokumentasjonssystemet for forskningsvirksomhet i universitets- og høgskolesektoren, helseforetakene og instituttsektoren. Resultatet er at et eget forvaltningsorgan (CRISStin) ble etablert for å forvalte og videreutvikle forskningsdokumentasjonssystemet. Senterets medarbeidere har vært sentrale gjennom hele prosessen.

Forskningsformidling er nøkkelen for å få oppslutning, sikre deltakelse og få forståelse for hvorfor klinisk forskning ved sykehus er sentralt for å sikre gode helsetjenester, herunder kompetanseoppbygging. Formidling av forskningsresultater til befolkningen kan bidra til å gi nødvendig legitimitet og tilslutning til virksomheten. Et av tiltakene våre, er å samarbeide med Kommunikasjonsavdelingene, både på lokalt og regionalt nivå. Et annet tiltak er å fortsette med å presentere resultatene fra utvalgte forskningsprosjekter på internettsidene til Helse Vest og de ulike foretakene. I tillegg vises nye forskningspublikasjoner som utgår fra foretakene løpende.

Senteret har gjennom alle år bidratt inn til de årlige Forskningsdagene i regionen. Det er NFR som har et overordnet ansvar for dette. Et nytt tiltak i denne sammenhengen er Forsker Grand Prix. I 2013 kom vinneren i den nasjonale finalen fra Haukeland universitetssykehus.

Senteret har gitt bidrag til kompetanseformidling og faglige retningslinjer når det gjelder forskning, først og fremst gjennom Forskningshåndboken som er skrevet i samarbeid med Oslo universitetssykehus. Forskningshåndboken er blitt revidert fem ganger. Bakgrunnen for dette er at kravene til god forskningsvirksomhet stadig er i endring og forbedring. Forskningshåndboken er lagt inn på Helsebibliotekets nettsider <http://www.helsebiblioteket.no/>.

Nøkkeltall 2013

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 7,00
- 59 vitenskapelige artikler
- 7 forskningspublikasjoner i 2013
- 9 doktorgrader er avlagt i 2013
- 4 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden: <http://forskingsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1275>.

Regionalt kompetansesenter RK-HS7:

Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter (RAKOS)

Ansvarlig: **Olav Eielsen** (eiol@sus.no), Helse Stavanger HF

Kompetansesenteret skal medvirke til større samordning og faglig samarbeid innen fagområdene ambulans- og medisinsk nødmeldetjeneste i regionen. Dessuten skal det sikre at kompetansen blir bygget opp, ivaretatt og formidlet innen sitt geografiske område. Senteret skal arbeide i nært samarbeid med det tilsvarende kompetansesenteret på nasjonalt nivå. Kompetansesenteret skal sikre ivaretaging, oppbygging og formidling av kompetanse og har et særlig ansvar for å drive forskning, å videreutvikle fagfeltet, å drive rettleiding og undervisning. RAKOS skal gjennom kompetanseutvikling og forskning bidra til større samordning, faglig utvikling, samarbeid og samhandling, effektiv bruk av telemedisin og arbeidssparende teknologi, og rett behandling på rett sted til rett tid.

www.rakos-helsevest.no/

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

Forskningsproduksjon

Ingen nye publikasjoner i 2013. NB! Her er kun nye PUBMED publikasjoner til RAKOS PhD stipendiater telt opp. Publikasjoner til medlemmer av RAKOS Forskningsutvalg eller tidligere RAKOS stipendiater er ikke tatt med.

PhD kandidatene Heradstveit og Lindner planlegger disputas i 2014. Deler av arbeidene har også vært presentert som abstrakt på internasjonale kongresser.

EGENEVALUERING

Vurdering av bemanning

Forskningsleder stilling (20 %) er ikke besatt. Arbeidet gjøres av Forskningsutvalget:

Forskningsenheten har gjennom bevilgninger sørget for 50 % frikjøp fra klinisk stilling og/eller støtte til datainnsamling for følgende stipendiater i 2013:

- Dr. Øyvind Østerås, Prehospital Seksjon, Kirurgisk Service Klinikk, HUS.

Tidligere har følgende stipendiater mottatt tilsvarende støtte:

- Overlege Bård E. Heradstveit, Prehospital Seksjon, Kirurgisk Service Klinikk, HUS
- Overlege Thomas Lindner, Prehospital Seksjon, Akuttenheten- Divisjon Medisinsk Service, SUS
- Overlege Conrad Arnfinn Bjørshol, Prehospital Seksjon, Akuttenheten- Divisjon Medisinsk Service, SUS
- Overlege Michael Busch, Anestesi- og Intensivavdelingen, Akuttenheten- Divisjon Medisinsk Service, SUS.

Store utviklingsprosjekter

A) EU-prosjekt "BRIDGE". Prosjektleder E. Rake. Målet med det 4-årige prosjektet er å utvikle teknologi for å forbedre kommunikasjonen og samhandlingen slik at innsatsledere og nødetater, som politi, brann, helse, skal få bedre mulighet til å redde liv og begrense skadeomfang ved hjelp av tilpassede verktøy. Prosjektet vil spesielt se på hvordan samarbeidet mellom ulike etater og organisasjoner kan effektiviseres – både nasjonalt og på tvers av landegrensene, særlig ved store akutthendelser. RAKOS sin oppgave i BRIDGE-prosjektet er å legge til rette sluttbrukerfunksjonen, dvs. de som er ute på skadestedet og på nødsentralene, ved å sikre at relevante fagmiljøers

kompetanse blir trukket inn i prosjektet, og da spesielt for helsetjenesten. RAKOS har lederfunksjonen i sluttbrukernes rådgivningsutvalg – End User Advisory Board (EUAB).

Følgende rapport (forkortet versjon) for 2013 er levert til EU-kommisjonen:
 RAKOS/BRIDGE conducted two End-User Advisory Board (EUAB) meetings in 2013: 4th EUAB meeting, Ghent, Belgium, 28-29 May 2013 5th EUAB meeting, Stavanger, Norway, 24-25 September 2013 During these meetings, BRIDGE concepts and technologies were presented to the EUAB members for critical analysis from the end-user perspective. The 5th EUAB meeting was conducted in conjunction with the the 3rd project demonstration and Stavanger, which allowed the EUAB members to see the performance of the BRIDGE concept cases, as well as their integration into the BRIDGE System of Systems. All the comments and feedback from the EUAB members were carefully recorded. Minutes of the meetings and video recordings have been made available to the consortium through the eRoom. RAKOS/EUAB organized a two-day seminar on disaster management practices across Europe, on 28-29 May 2013. The Fire Brigade Ghent hosted the seminar, which was combined with the BRIDGE End-User Advisory Board (EUAB) meeting. Several BRIDGE Concept Cases were presented to the audience. The seminar was a multidisciplinary event, covering all the blue light services. EUAB members were invited to share their professional experiences in emergency management field during the Nordic Conference on Disaster Mitigation, which took place in Stavanger, Norway, on 26-27 Sept 2013. RAKOS hosted the BRIDGE Demonstration 3, which took place outside Stavanger on Sept 25th. The purpose of this third BRIDGE demonstration was to show the progress and results achieved in the BRIDGE project, with a focus on Collaboration Technologies.

B) Helse Vest-prosjektet Virtuell AMK.

Helse Vest besluttet i 2012 (sak 018/12) å iverksette et utredningsprosjektets for «Å skaffe et best mulig beslutningsgrunnlag for Helse Vest for å kunne iverksette tiltak for å kunne etablere og drive en virtuell AMK-sentral». Hovedarbeidet skjedde i 2013, og det ble forutsatt at RAKOS skulle ha en førende rolle i prosjektet, en innsats som var budsjettert med 2100 timer. Leder RAKOS fikk ansvar som faglig ansvarlig for prosjektet, alle RAKOS-ansatte var involvert i prosjektet. Prosjekteier var AD i Helse Vest. Styringsgruppe var AD-møtet i Helse Vest. Prosjektrapporten ble levert styringsgruppen 03.12.13.

RAKOS skal gjennom arbeid i nettverksmøte i prehospitaltjenester medvirke til økning i kompetansen. Dette skjer gjennom faglige forelesninger og fagdiskusjoner. Faglige standarder blir man omforent om. Det har innenfor ambulansfeltet vært lite driftsdata. I 2013 har gjennomført elektronisk registrering av all ambulanseaktivitet i alle HF-ene, slik at man skal kunne få god innsikt i ambulansetjenesten på regionalt nivå. RAKOS har også deltatt i direkte undervisning av helsepersonell innen akuttmedisinsk og operativ virksomhet. Erfaringer fra ulike hendelser, herav flere større i 2013, er forsøkt evaluert og man har søkt å overføre kompetansen mellom ulike foretak. Vi ser at man kunne ha jobbet mer systematisk på dette felt, noe som ikke er mulig med dagens personellressurser. Det bør imidlertid bli forsterket innsats på dette felt. Vi har i år kun hatt 2 nettverkssamlinger, da det har vært meget høy aktivitet knyttet til prosjektarbeidet. Nettverket ønsker enda flere samlinger, og det blir nå vurdert ulike tiltak for å få dette til.

Etablering av database for ambulanssevirsomhet er gjennomført og prosjektet har jobbet effektivt. Datafangsten er verdifull, men vi har ikke hatt anledning å analysere regionale data pr i dag.

Strakstiltak knyttet til redundante løsninger for AMK-sentralen er satt i verk men har tatt tid å gjennomføre. Utredningsprosjektet for VAMK har også tatt lengre tid enn forventet, da man har gjennomført ytterligere utredninger undervegs. RAKOS har her bistått prosjektorganisasjonen i Helse Vest i stor grad. I Bridgeprosjektet har man hatt fokus på brukerfunksjonalitet, noen som er viktig dersom produktutviklingen skal gi gevinster i daglig drift og beredskapssituasjoner.

Bemanning:

Organisatorisk består RAKOS av en forskningsenhet og en nettverk- utviklings/ prosjektrelatert enhet. Førstnevnte enhet ledes av E. Søreide, sistnevnte enhet ledes av O. Eielsen, T.O. Øen (adm.leder). Øvrige ansatte og engasjerte, hele eller deler av året: S.A. Hapnes, Ø. Jensen, J.S Moy, O. Njå, B. Nordbø, E Rake, A.K. Roland, Å. Vølstad
 Utvalg/råd der ansatte er medlem: Helsedirektoratets nasjonale rådgivningsgruppe for medisinsk nødhjelpstjeneste, referansegruppe for NAKOS, referansegruppe for KOKOM, styringsgruppe: Norsk

senter for Sjøfartsmedisin, Medisinsk lederforum, Statens Luftambulans ANS, EU-BRIDGE: End User Advisory Board, TCC.

RAKOS's samarbeidspartnere i EU-prosjektet BRIDGE er:
Stiftelsen SINTEF ,Oslo – Norway,Almende BV, Rotterdam – The Netherlands,CNet Svenska AB, Danderyd – Sweden,Fraunhofer FIT Sankt Augustin – Germany,Lancaster University, Lancaster – United Kingdom,Crisis Training AS, Elverum – Norway,SAAB Training Systems, Huskvarna – Sweden,Thales Nederland B.V.,Delft – The Netherlands,University of Klagenfurt, Klagenfurt – Austria,University of Salzburg, Salzburg – Austria,VSH Hagerbach Test Gallery, Flums Hochwiese – Switzerland,Delft University of Technology, Delft – The Netherlands, Stockholm University, Stockholm – Sweden, RAKOS, Helse Stavanger HF, Stavanger – Norway

Vurdering av bemanning:

Bemanningen i RAKOS er lav. I alt har vi hatt 2,3 årsverk som er fordelt på ca. 9 personer. Et stort engasjement har gitt verdifulle bidrag i arbeidet. Det er et mål å øke bemanningen og videre se på hvordan vi er organisert og funksjonsfordelt.

Nøkkeltall 2013

RAKOS behandler ikke pasienter - jf. formålet med regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 30 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 2,30
- 1 vitenskapelige artikler
- 2 forskningspublikasjoner i 2013
- 15 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1276>.

Regionalt kompetansesenter RK-HB8:

Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering

Ansvarlig: **Edith V. Lunde** (evlu@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering (RKHR) ble etablert i 2007 som ledd i en langvarig strategisk satsing på habilitering og rehabiliteringsfeltene. Målsettingen for senteret er å styrke kunnskapsgrunnlaget, etablere samhandlingsarenaer og knytte fagmiljø sammen på tvers av helseforetaksgrenser og med samarbeidspartnere utenfor spesialisthelsetjenesten.

RKHR er tildelt fem hovedoppgaver: Forskning og fagutvikling, undervisning, nettverksbygging, funksjon som Regional koordinerende enhet og Regional vurderingseining for rehabilitering (Vurderingseininga). Virksomhet ved Vurderingseininga startet opp fra august 2010, og skal sikre at henvisninger til rehabilitering i private rehabiliteringsinstitusjoner, fra fastleger og avtalespesialister, blir vurdert i tråd med Prioriteringsforskriften. Vurderingseininga skal også bidra til bedre samordning og oversikt over rehabiliteringstjenester, og til at færre pasienter må reise ut av regionen for spesialisert rehabilitering.

www.helse-bergen.no/kompetansesenter-habrehab

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

Om oppgavespekter:

"Forskning og fagutvikling". I samarbeid med Universitetet i Bergen, Institutt for global helse og samfunnsmedisin, har kompetansesenteret utviklet skisse til tre doktorgradsprosjekter innen tverrfaglig rehabilitering. I desember ble det inngått arbeidsavtale med to stipendiater som vil starte opp arbeidet med to av disse doktorgradsprosjektene fra april 2014.

Innenfor habilitering innledet senteret samarbeid med stipendiat om studien "Psychosocial aspects of parenting children with severe developmental disorders" og inngikk avtale om deltaking i pilotprosjekt knyttet til studien fra januar 2014.

"Nettverksbygging". Kompetansesenteret ledet og koordinerte "Nasjonalt forskningsnettverk innen habilitering", og arrangerte tverrfaglig forskningskonferanse for 90 deltakere i nettverket.

"Regionalt nettverk innan rehabilitering av personar med lungesjukdom" og "Fagnettverk for psykiske lidelser og utfordrende atferd hos personar med utviklingshemning i Helse Stavanger HF område" ble videreført. Førstnevnte nettverk har kvalitetsforbedring og fagutvikling som overordnet målsetting. Det andre nettverket bidrar til kompetanseutveksling mellom Helse Stavanger HF og kommunene i foretaksområdet. Organisering av begge nettverkene, med programkomite/arbeidsgruppe sammensatt på tvers av fag, nivå og sektor, bidrar til involvering av relevante aktører. Arbeidsmåten ble internt evaluert og vil danne mønster for videre etablering av nettverk ved senteret.

Strukturen "Møteplass innen habilitering og rehabilitering" ble også videreført i 2013. Møteplassen ble driftet av de koordinerende enhetene (KE) ved hvert av helseforetakene i regionen, i samarbeid med arbeidsutvalg med representasjon fra KE i kommunene. Møteplassen stod for 5 arrangementer.

I 2013 deltok senteret i 4 nasjonale fag- og samarbeidsnettverk. Senteret representerer Helse Vest RHF og ledet referansegruppen til Nasjonal kompetansetjeneste for barn og unge med funksjonsnedsettelse, Aktiv ung.

"Regional koordinerende enhet". Funksjonen ble ivarettatt gjennom fortsatt nettverksorganisering mellom KE i de fire helseforetakene i regionen; Helse Stavanger, Helse Fonna, Helse Bergen og Helse Førde. Det var særlig oppgaver knyttet til implementering av Forskrift om habilitering og rehabilitering, individuell plan og koordinator (2012) som fikk mest oppmerksomhet i 2013, herunder utarbeiding av retningslinjer for koordinator og individuell plan ved to av helseforetakene. Som ledd i

undervisningsoppdrag for KE, gitt i forskriften, ble det etablert og arrangert 4 "Dialogforum" ved tre av helseforetakene. Formålet var å skape et møtested for undervisning og informasjonsutveksling blant koordinatorene i spesialisthelsetjenesten. Det ble utarbeidet plan for oppfølging av Dialogforum i 2014.

"Undervisning". Det vises til denne rapportens del om Undervisnings- og informasjonsvirksomhet.

"Regional vurderingseining for rehabilitering" For basisaktiviteter vises det til Klinisk aktivitet i denne rapporten. En deltok også i arbeidsgrupper (regional og nasjonal) for utvikling av kravspesifikasjoner innen rehabilitering, og i nasjonal arbeidsgruppe for utredning av fritt rehabiliteringsvalg.

Om kompetansespredning:

I 2013 ble senterets informasjonsbrosjyre revidert og gjort tilgjengelig på senterets nettside. Her er også Strategi- og tiltaksplan 2013 - 2016 publisert. Nettsiden oppdateres jevnlig og gir informasjon om alle tiltak i regi av senteret. Eget meny punkt om funksjonen Regional koordinerende enhet inneholder kontaktinformasjon til alle koordinerende enheter, i kommuner og helseforetak, i Helseregion Vest. Via meny punkt for Regional vurderingseining for rehabilitering formidles informasjon til pasienter/pårørende og helsepersonell om henvisning til rehabilitering innen private rehabiliteringsinstitusjoner. Senteret besvarte og deltok i drift av nasjonal Informasjonstelefon for rehabilitering rettet mot samme målgrupper.

Det ble utarbeidet plan for kompetansespredning gjennom tiltak i Årsplan 2013. Mer langsiktig satsing er nedfelt i Strategi- og tiltaksplanen hvor det fremgår at senterets strategi for kompetansespredning først og fremst skjer gjennom etablering og drift av tverrfaglige nettverk og møteplasser, men også gjennom undervisning ved utdanningsinstitusjoner, i kommuner og spesialisthelsetjenesten. Kompetansespredning gjennom fagnettverk har 2 fokusområder; a) å bidra til kompetanseutveksling mellom spesialisthelsetjenesten og kommunene i hvert foretaksområde og b) å bidra til kvalitetsforbedring og utvikling innen utvalgte områder gjennom regionale nettverk.

Gjennom egne arrangementer knyttet til nettverk, møteplasser og dialogforum, rakk senteret ut til nesten 600 fagpersoner i Helseregion Vest i 2013. Dessuten til 90 deltakere fra hele landet på forskningskonferanse innen habilitering. Vel 40 av deltakerne her kom fra samarbeidende institusjoner i egen region. I tillegg kom personell i spesialisthelsetjenesten, kommuner og andre som deltok på undervisning, seminar mv. i respektive enheters regi og hvor kompetansesenteret stod for faglig innhold. Gjennom slik deltaking i andres tilstelninger ble det formidlet informasjon og kunnskap til mellom 5 - 30 deltakere pr. arrangement. Det vises til detaljert oversikt under Undervisnings- og informasjonsvirksomhet i denne rapporten.

Om resultatmål:

I 2013 gjennomgikk kompetansesenteret evaluering ved ekstern part, KPMG, på oppdrag fra Helse Vest RHF. Evalueringen ble foretatt iht. senterets mandat og hovedoppgaver, og vurderinger ble innhentet blant senterets samarbeidspartnere i Helseregion Vest. Tilbakemeldingene viste at senteret scorer høyt på kompetanse, kvalitet, relevans og nytte for brukere/samarbeidspartnere. Senteret oppfattes også som meget tilgjengelig i hele regionen.

I Evalueringsrapporten fra KPMG gis vurdering av senterets ivaretagelse av tildelte oppgaver: "Senterets ivaretagelse av funksjonene er organisert rundt en 4-årig strategi- og tiltaksplan som for hvert av hovedområdene lister årlige tiltak som blir fulgt opp av en årsplan som ytterligere konkretiserer tiltakene. I etterkant dokumenteres årlig status for gjennomføring. Etter vår vurdering er dette en meget ryddig og effektiv innretning av senterets arbeid. For det første gir den retning for prioritering av arbeidsoppgaver, både utad og ikke minst innad i senterets mer daglige prioriteringer. Den gir videre et godt grunnlag for rapportering, erfaringslæring og derigjennom mulige justeringer av opprinnelig valgt prioritering. Endelig bidrar den til forutsigbarhet for de etter hvert mange samarbeidspartnerne til kompetansesenteret."(s.10) Alle planlagte tiltak for 2013 ble i hovedsak gjennomført.

Senteret har regional referansegruppe med rådgivende funksjon. I 2013 hadde gruppen 16 medlemmer fra helseforetak, kommuner, private sykehus og rehabiliteringsinstitusjoner, høgskoler, universitet og brukerutvalg. Referansegruppen gir innspill til senterets årsplan, bl.a. med bakgrunn i forutgående årsrapport. Styringsgruppe i Helse Bergen er senterets øverste besluttsende organ.

Nøkkeltall 2013

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
 - Helse Vest RHF: 0

I 2013 mottok Regional vurderingseining for rehabilitering 3169 nye henvisninger, fra fastleger og avtalespesialister i Helseregion Vest, til vurdering for rehabilitering ved private rehabiliteringsinstitusjoner som har avtale med regionale helseforetak.

Av det totale antall nye henvisninger ble 2473 pasienter vurdert til å ha rett/behov for rehabilitering i spesialisthelsetjenesten.

Separat årsrapport 2013 for aktivitet og pasientflyt ved Vurderingseininga blir levert til Helse Vest RHF innen 15.02.2014. Rapporten vil bli tilgjengelig fra senterets nettside.

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 10 timer

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 6 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 6,50
- 2 forskningsprosjekter
- 4 kvalitetsverktøy
- 82 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden: <http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1277>.

Regionalt kompetansesenter RK-HS9:

Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR)

Ansvarlig: **Espen Andreas Enoksen** (eaen@sus.no), Helse Stavanger HF

KORFOR driver forskning og fagutvikling, nettverksbygging og undervisning på fagfeltet rus. KORFOR fungerer som en nettverksorganisasjon som både initierer og deltar i prosjekter lokalt, nasjonalt og internasjonalt.

Oppdraget er å fremme forskning og kunnskapsformidling og bidra til fag- og tjenesteutvikling innen rusfeltet relatert til rusrelaterte helseskader, sosiale problemer og avhengighet av rusmidler.

<http://www.sus.no/omoss/avdelinger/regionalt-kompetansesenter-for-rusmiddelforskning/Sider/enhet.aspx>

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

Virksomheten til KORFOR finansieres gjennom grunnbevilgning og spesielle prosjektmidler fra Helse Vest, Strategisk satsing på rusmiddelforskning i Helse Vest (2009 - 2013), egenfinansiering fra Helse Stavanger og prosjektmidler fra Helsedirektoratet. I tråd med tanken om at KORFOR skal være en regional nettverksorganisasjon benyttes over halvparten av vårt samlede budsjett til forskningsaktiviteter i de andre helseforetakene i regionen og hos private ideelle institusjoner innenfor rusfeltet som har avtale med Helse Vest.

KORFOR skal utforske og klargjøre samspillet mellom rusmiddelet, mennesket og omgivelsene. Dette gjør vi gjennom utvalgte forsknings- og tjenesteutviklingsprosjekter.

I 2009 fikk Helse Stavanger v/ KORFOR som oppdrag å utvikle et kvalitetsregister for rusbehandling i Helse Vest. Kvalitetsregisteret for rusbehandling skal bidra til å bedre behandlingssatsen ved å gi innsikt i hvordan ulike dimensjoner i et behandlings- og misbruksforløp står i forhold til brukers egen aktivitet og hvordan dette påvirker mestring. Basert på forskning, bidrag fra erfarne klinikere og brukere har vi utviklet flere versjoner som har vært gjenstand for omfattende utprøving. Datatilsynet har gitt Helse Stavanger konsesjon for midlertidig oppbevaring av data fra utprøvingen fram til 31.12. 2015. Vi har nå klar en Excel-basert registerversjon som kan brukes både i klinisk- og i forskningsøyemed innenfor helseforetakene i Helse Vest. Vår intensjon er å fremme Kvalitetsregister for rusbehandling i Helse Vest som et nasjonalt register. Før det kan implementeres på nasjonal basis må flere formelle og praktiske forhold avklares og finne sin løsning. I den videre prosessen vil vi videreføre nåværende arbeid ved å utvikle en web-versjon av registeret, tilby registeret som verktøy for intern kvalitetssikring/utvikling i enkelttiltak og som verktøy for datainnsamling i forskningsprosjekter. Vi ønsker fortsatt et nært samarbeid med aktuelle kompetansemiljøer for medisinske kvalitetsregistre.

KORFOR leder arbeidet med utvikling og implementering av BrukerPlan. BrukerPlan er et verktøy for kommuner som ønsker å kartlegge omfanget og karakteren av rusmiddelmisbruk i kommunen. Dette arbeidet finansieres av Helsedirektoratet og skjer i et nært samarbeid med de 7 regionale kompetansesentrene som Helsedirektoratet har etablert på rusfeltet. At kommunene benytter seg av BrukerPlan er også nyttig for spesialisthelsetjenesten i kvalitetssikringsarbeid og for å dimensjonere tjenestene riktig. I 2012 presenterte KORFOR resultater fra en landsrepresentativ kartleggingsundersøkelse i forbindelse med Stortingsmeldingen om ruspolitikken i Norge. I 2013 har over 100 kommuner gjennomført kartleggingen. Det forventes at dette tallet vil bli fordoblet i 2014. Vinteren 2014 publiseres en ny nasjonal rapport.

KORFOR har et høyt antall forskningsprosjekter. Dette har vært mulig å få til på grunn av den strategiske satsingen innen rusforskning. 6 phd-prosjekter skal avsluttes i 2014, ett i 2015 og ett i 2016. Derfor vil publiseringen øke sterkt.

Fremover ser vi et behov for at forskningsinnsatsen blir mer spisset. Dette er viktig i forhold til å posisjonere oss bedre i forhold til åpne utlysninger regionalt, nasjonalt og EU-midler. To tema vil bli prioritert:

1. Prospektive forløpsstudier: et knippe del-studier om endringsprosesser blant en stor og sammensatt gruppe rusmiddelavhengige (endringer i executive funksjoner, tidsopplevelser, motivasjon og endringsatferd, anerkjennelse og recovery, mm). Avgrensede RCT for evaluering av tiltak/metoder som kan påvirke forløpene (første delstudie: fysisk trening og kognitiv fungering). Flere delstudier vil bli utviklet og flere forskningssentra vil bli invitert med i studien.

2. Alkohol-studien: Arenaer og metoder for identifikasjon og intervensjon overfor personer med skjult alkohol-problematikk: viktigste utfallsmål: 1. økt tilgjengelighet – redusert varighet av ubehandlet alkoholproblematikk 2. styrket evne til egen-endring. Det er nå tre delstudier i prosjektet; alkoholproblematikk i allmennpraksis, Scandinv Ankle prosjektet (forebygging av alkoholrelaterte komplikasjoner etter kirurgi) og en tverrfaglig intervensjonsstudie. Flere delstudier er under utvikling.

KORFOR er aktive når det gjelder kompetansespredning. Arbeidet skjer på mange og ulike arenaer i egen region. Men vi er også aktive på nasjonale arenaer. På et felt hvor det finnes mange arenaer for kompetansespredning har vi i stor grad prioritert å bidra på disse arenaene heller enn å arrangere egne kurs, seminarer og konferanser. Alle som er tilknyttet KORFOR i forhold til forsknings- og tjenesteutviklingsaktiviteter skal også bidra med kompetansespredning i forhold til sine spesialområder. Dette gjør at innholdet i undervisning og informasjonsvirksomhet gjenspeiler og blir konsentrert rundt tema som er sentrale forsknings- og tjenesteutviklingsaktiviteter i KORFOR. Selv om listen over aktiviteter kan virke imponerende, får vi nok den mest korrekte rapporteringen fra de i KORFOR som er tilknyttet Helse Stavanger. Vi må bli flinkere til å fange opp undervisning og informasjonsvirksomhet som utføres av personer som er tilknyttet KORFOR i de andre helseforetakene. Aktivitetene retter seg mot svært mange ulike grupper av helsepersonell, mot andre sektorer i samfunnet og mot allmennheten.

I 2013 har KORFOR også deltatt i arbeidet med å utarbeide faglige retningslinjer for TSB, utarbeide kvalitetsindikatorer for psykisk helse og rus i kommunene og veileder for psykisk helse og rus i kommunene. Dette er arbeid som er ledet av Helsedirektoratet. KORFOR er også representert i referansegruppen for Nasjonal kompetansetjeneste for TSB og ser fram til et nært samarbeid med denne tjenesten.

I 2014 vil vi satse spesielt på å styrke kompetansespredningen i Helse Fonna. Helse Fonna vil også bli sterkere representert i referansegruppen til KORFOR.

I 2013 er både KORFOR og den strategiske satsingen innenfor rusforskning blitt evaluert. I evalueringen av de regionale kompetansesentrene som ble foretatt av KPMG konkluderes det med at KORFOR har en bevisst tenkning rundt nettverksorganisering og synes å ha lyktes godt med å etablere et godt samarbeid med relevante kliniske miljø og forskningsmiljø i regionen. Kompetanseprofilen blant senterets ansatte vurderes til å være relevant og god. Videre vurderes KORFOR til å ha høy kompetanse innenfor forskning, kunnskapsformidling og fag- og tjenesteutvikling. Det konkluderes også med at det er rimelig å anta at dersom den strategiske satsingen ikke videreføres, vil dette ha implikasjoner for senterets mulighet for å opprettholde et høyt aktivitetsnivå innen forskning. Styrkene til KORFOR knyttes til kompetanse, forskning og undervisning. Svakheter knyttes til regional kompetansespredning. For ytterligere å involvere fagmiljø, og da særlig innenfor forskning og kunnskapsformidling, anbefales at KORFOR satser videre på nettverksbygging, særlig med fokus på fagmiljø som per i dag ikke, eller bare i liten grad, er inkludert i dagens nettverk, eksempelvis Helse Fonna HF. Videre anbefales det at KORFOR systematiserer dokumentasjon av undervisnings- og formidlingsaktiviteter hos sine samarbeidsaktører. Dette vil tydeliggjøre all undervisnings- og formidlingsaktiviteter som springer ut av forskningen tilknyttet senteret, og ikke minst, avdekke eventuelt udekkede behov.

Evalueringen av den strategiske satsingen innen rusforskning ble gjennomført av en ekstern evalueringskomite med tre medlemmer på oppdrag fra Det regionale samarbeidsorganet. Komiteen vurderte samlet sett at den strategiske satsingen innen rusforskning har vært vellykket, der det klinikk- og pasientnære hele tiden har vært sentralt. Det er i evalueringsrapporten imidlertid pekt på noen områder som Det regionale samarbeidsorganet bør følge opp, blant annet:

1. Selv om satsingen har vært vellykket er det fortsatt behov for styrking, og det anbefales å forlenge satsingen i første omgang til to nye femårsperioder.
2. Komiteen anbefaler at Helse Vest i større grad bør utlyse og konkurranseutsette midlene for å kunne styre kvalitet og relevans.
3. Komiteen anbefaler at det åpent utlyses post-doc stillinger for at i alle fall noen innen gruppen som nå har gjennomført doktorgrad får mulighet til ytterligere kvalifisering.
4. Det anbefales at en i en videre satsing samler innsatsen om noen mer avgrensede områder.
5. Komiteen anbefaler at en forsterker kravet om relevans for behandling av rusrelaterte problemer.
6. Komiteen anbefaler at det gjøres en egen evaluering av kvalitetsregisteret innen rusområdet.

Det regionale samarbeidsorganet behandlet evalueringsrapporten i møte 28. november 2013 og fattet følgende vedtak:

- Det regionale samarbeidsorganet ber sekretariatet arrangere eit møte med satsinga si leing for å kartlegge status for forskingsproduksjon (doktorgrader og artiklar med fagfelleevaluering) og for å sjå på tiltak som kan styrkje søknadane frå dette miljøet slik at dei kan nå opp i konkurransen om dei søkbare midlane.

- Det regionale samarbeidsorganet vedtek å forlenge satsinga ut 2014, og vil avvente ei tildeling utover dette til det er lagt fram ein handlingsplan frå satsinga med tiltak for å styrkje forskingsproduksjonen og søknadar om forskingsmidlar frå miljøet. Samarbeidsorganet ønskjer informasjon om framdrifta i april møtet i 2014, og ei ny sak om vidare tildeling til satsinga i juni 2014.

- Ei tildeling utover 2014 vil i hovudsak følgje råda frå den eksterne evalueringskomiteen, med konkurranseutsetjing av midlane og bruk av eksterne komitear for vurdering av innkomne søknader.

- Det regionale samarbeidsorganet ber sekretariatet vidareformidle evalueringskomiteen si tilråding om å utføre ei eiga evaluering av rusregisteret til Helse Vest RHF.

Både evalueringen av de regionale kompetansesentrene og evalueringen av den strategiske satsingen innenfor rusforskning har vært svært nyttige for oss i KORFOR. Når det gjelder forbedringsområder peker de to evalueringene på ulike områder.

Nøkkeltall 2013

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 38 timer
 Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 20 timer
 Alle regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 15 timer
 Flere regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 14 timer
 Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 5 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 6,80
- 8 vitenskapelige artikler
- 10 forskningspublikasjoner i 2013
- 19 forskningsprosjekter
- 114 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden: <http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1278>.

Regionalt kompetansesenter RK-HS10:

Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM)

Ansvarlig: Ingelin Testad (Ingelin.testad@sus.no), Helse Stavanger HF

Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (Sesam) ble opprettet for å styrke regional samhandling, forskning og fagutvikling, nettverksbygging og undervisning innen fagfeltet eldremedisin. Eldremedisin omfatter fysiske, psykiske og sosiale forhold som kan oppstå i forbindelse med akutt sykdom, ved behandling av kroniske lidelser, rehabilitering og ved livets slutt.

<http://www.sus.no/omoss/avdelinger/regionalt-kompetansesenter-eldremedisin-og-samhandling/Sider/enhet.aspx>

Beskrivelse av aktiviteten i 2013

Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling, SESAM har følgende visjon og overordnet mål:

Visjon

Samhandling for Eldres helse og livskvalitet.

Overordnet mål

I henhold til oppdrag og mandat er et overordnet mål for SESAM å utvikle gode kommunikasjonsmodeller, å samordne de kunnskaper og den ekspertise som alt foreligger i de ulike helseforetakene, og å utvikle og spre ny kunnskap, slik at denne i størst mulig grad kommer den enkelte eldre i vår helseregion til gode.

SESAM er organisert og lokalisert i psykiatrisk divisjon, seksjon for alderspsykiatri, Helse Stavanger HF.

Virksomhetens to enheter er delt i tre hovedområder;

1. Kurs og kompetanse, v/ koordinator Kristin Aas Nordin
2. Fagnettverk, v/ koordinator Allan Øvereng
3. Forskning v/forskningsleder Dag Årslund og koordinator Kristin Osland Lexow

De ansatte har høy formell kompetanse og erfaring fra klinisk virksomhet i spesialisthelsetjenesten og/eller kommunehelsetjenesten. Forskningsgruppen på SESAM består av 30 forskere, hvorav 15 er PhD-kandidater. SESAM har betydelige veiledningsressurser på professor og postdocnivå, som bistår med veiledning både på master- og PhD nivå, ved utvikling av fagnettverk og etablering av fagutvikling- og forskningsprosjekter og kunnskapsformidling.

Gjennom et utstrakt regionalt arbeid, etablering av regionalt nettverk, ansettelse av ressurspersoner og forskere i regionen gis også arbeidet en reell regional forankring. Det er etablert avtaler i alle helseforetakene og et Regionalt nettverk for eldremedisin og samhandling. Dette har som formål å støtte opp om informasjonsutveksling og samordning av fagutvikling, forskning og formidling.

I Helse Stavanger HF har SESAM videreført arbeidet med fagnettverk innen dagtilbud for personer med demens, utredning av demens, DCM, og pårørendearbeid på sykehjem. Kompetansegruppe for eldremedisin har som i fjor i samarbeid med Nasjonalforeningen arrangert fagmøte om demens og åpent kveldsmøte med god deltagelse.

Erfaringene søkes overført i helseregionen med lokale tilpasninger. I 2013 er det etablert kontaktnettverk for eldremedisin i Sogn og Fjordane, fagnettverk for alderspsykiatri i Nordfjord, for

hjemmeboende personer med demens i Helse Bergen HF og fagnettverk for eldremedisin i samarbeid mellom Haraldsplass og Olaviken.

Plan for utvikling av det alderspsykiatriske tilbudet i Helse Stavanger i perioden 2014-2020. SESAM har ledet dette planarbeidet.

Det er i Helse Førde HF startet dialogmøter hvor representanter for aktuelle klinikker i sykehuset, samhandlingsseksjonen, kommunehelsetjenesten og høyskolen gjennom et heldagsmøte drøfter utvikling av helsetjenestene for eldre.

Samhandlingsprosjektet APSD pasienten i sykehjem
PKO-prosjekt. SESAM har deltatt i referansegruppen.

TV aksjonen

SESAM deltok aktivt i samarbeid med Nasjonalforeningen og den regionale aksjonskomiteen.

Arbeidsgruppe - nasjonal faglig retningslinje og veileder om demens

SESAM er invitert til å delta i dette arbeidet i regi av Helsedirektoratet. Oppstart i februar 2014

Samhandling for eldres helse er vår visjon og som vi vektlegger i planarbeidet for 2013-2015. For å få til en aktiv fagutvikling og et bredere forskningsfokus knyttet til samhandling og eldremedisin er et godt og utstrakt samarbeid avgjørende. Kompetansesenteret samarbeider blant annet med representanter fra Helsedirektoratet, Senter for alders- og sykehjemsmedisin UiB, Senter for omsorgsforskning HiB, nevroforskningsgruppen ved AHUS, Alderspsykiatrisk forskningscenter Sykehuset Innlandet og Nasjonal kompetansesenter for aldring og helse om forskning, fagutvikling og formidling.

Senteret har også et utstrakt forskningssamarbeid med AlzheimerCentrum ved Karolinska Institutet i Stockholm og professor Clive Ballard og hans gruppe ved Wolfson Centre for Age-Related Diseases ved King's College London. Aktuelle områder her er diagnose og behandling av nevrogenetiv sykdom og ulike forskningstema der målet er økt livskvalitet for personer med demens.

Satsningsområder:

- Aldrende hjerne og hjerte
 - Diagnose og behandling ved nevrogenetiv sykdom: mekanismer og biomarkører (DemVest, DDI)
 - Farmakologi – polyfarmakologi og mortalitet
 - Kvalitet og sikkerhet i samhandlingen mellom helsenivåene (pasientsikkerhet, velferdsteknologi)
 - Godt liv i hjem og sykehjem for personer med demens
 - Pårørendearbeid
 - Ernæring og eldre
- Ca. 20 pågående forskningsprosjekt

Som det fremgår av satsingsområdene har vi etablert et bredt forskningsfokus med flere nye tema ved SESAM og vi vil fortsatt arbeide videre med disse, formidling av ny kunnskap gjennom fagnettverk vil fortsatt være en viktig satsing for å spre kunnskap på disse områdene.

SESAM har bygget opp en avdeling for kurs og kompetanse. Tema og opplegg for tilbudet er i tråd med nasjonale retningslinjer, jfr. Demensplan 2015. I tillegg gjennomføres undervisning ut fra lokale og regionale behov som meldes direkte til kurs- og kompetansekoordinator. Senteret ser en stor økning i aktiviteten på området kompetansespredning.

SESAM i samarbeid med Psyk. Opp arrangerer en regional konferanse innen eldremedisin og samhandling. Denne henvender seg bredt til helsepersonell med interesse for eldres helse. Målet med konferansen er å gi deltagere fra klinikk og forskning og fra primær- og spesialisthelsetjeneste ny kunnskap og inspirasjon fra mange faglige synsvinkler. SESAMs andre regionale konferanse ble gjennomført 5-6 juni 2013 med 250 deltagere og gode tilbakemeldinger.

Eldre som ressurs er et viktig fokus for SESAM og seniorsatsing blir en del av våre videre planer. En gruppe av 7 seniorrådgivere sammen med senterleder Ingelin Testad utarbeider for tiden et

kursopplegg "Demensskolen" for personer med demens i tidlig fase. Hovedmålene er økt livskvalitet og forebygge/utsette innleggelse i sykehjem.

SESAM har som nevnt ansatt ressurspersoner lokalt og regionalt i 20 % stillinger som har som hovedfokus å utvikle faglige nettverk knyttet opp mot geriatriske og alderspsykiatriske tema. Som formidlere av kompetanse, og for regional utnyttelse av faglige ressurser, fungerer de også som SESAMs liaisonmedarbeidere i helseregionen, med et bredt fokus på samhandling mellom lokale aktører fra spesialisthelsetjeneste, kommunehelsetjeneste, helsemyndigheter og utdannings- og forskningsinstitusjoner.

Representert i nasjonale referansegrupper (Helsedirektoratet):

- eldre i spesialisthelsetjenesten
- yngre personer med demens
- eldre innvandrere

Deltagelse i referanse- og arbeidsgruppe for utviklingsprosjekt Nordfjord sjukehus. Målsetningen med utviklingsprosjektet er å "utvikle modeller for forpliktende samarbeid somatikk – psykiatri gjennom eldremedisinsk poliklinikk, styrking av geriatriskompetansen i medisinsk sengepost og bedra pasientforløp for eldre med samansette problemstillinger".

I henhold til handlingsplan 2011-2013 for SESAM som ble basert på oppdrag og mandat fra styret i Helse Vest RHF, viser beskrivelsen av gjennomførte aktiviteter har gjennomført de planlagte tiltakene, og iverksatt flere nye. Gode samarbeidsrelasjoner i Helse Vest RHF og innad på SUS, især ved psykiatrisk divisjon, forskningens hus og seksjon for samhandling, har vært avgjørende for å få dette til. SESAM sin handlingsplan for 2013 - 2015 bygger videre på dette arbeidet med følgende resultatmål:

1. Resultatmål for nettverksbygging

- 1.1 SESAM skal ha medarbeidere i alle helseforetakene
- 1.2. SESAM skal sette fokus på samhandling mellom spesialisthelsetjeneste, kommunehelsetjeneste, helsemyndigheter og utdannings- og forskningsinstitusjoner
- 1.3. SESAM skal bidra til videreutvikling av fagnettverk
- 1.4. SESAM skal skape arenaer for nettverksbygging
- 1.5. SESAM skal styrke samarbeidet med USHT ene i regionen
- 1.6. SESAM skal delta i utviklings- og planarbeid lokalt, regionalt og nasjonalt
- 1.7. SESAM bidrar til utvikling av forskningsnettverk på alle nivåer
- 1.8. SESAM videreutvikler regionale nettverk

2. Resultatmål for kurs og kompetanse

- 2.1. SESAM etablerer en egen avdeling for fagutvikling, kurs og kompetanse
- 2.2. SESAM skal tilby undervisning og kurs til kommuner/ frivillige organisasjoner og lag innen ulike tema
- 2.3. SESAM skal samarbeide med Nasjonalt kompetansesenter for aldring og helse
- 2.4. SESAM samarbeider med USHT
- 2.5. SESAM samarbeider med fylkesmannsembete
- 2.6. SESAM samarbeider med Nasjonalforeningen for folkehelsen
- 2.7. SESAM tilbyr KID-kurs, Marte Meo og Demensskolen

3. Resultatmål for forskning

- 3.1 SESAM skal initiere eller bidra til forskningssamarbeid i og utenfor regionen der dette er naturlig innen fagfeltet eldremedisin
- 3.2 SESAM skal være et attraktivt miljø for forskere, som involveres i kompetansesenterets forskningsgrupper
- 3.3 SESAM skal ha et faglig godt læringsmiljø for forskere/stipendiater/studententer
- 3.4 SESAM skal ha gode forsknings- og rapporteringsrutiner
- 3.5 SESAM skal jobbe strategisk for å knytte til seg stipendiater og forskere innen alle våre satsningsområder
- 3.6 Finansiering av forskningsvirksomhet
- 3.7 Publisering av forskningsresultater
- 3.8 Formidling av forskningsresultater

I handlingsplanen er det beskrevet tiltak til hvert av målene under de tre ansvarsområdene. Disse er formulert på en slik måte at man kan si om tiltaket er under planlegging, om det pågår eller er avsluttet. De fleste tiltakene har status "pågår". I tillegg er det angitt hvem som har hovedansvaret for mål/tiltak.

Målsetningene er per i dag realistiske og gjennomførbare grunnet dyktige medarbeidere, gode samarbeidsrelasjoner og effektiv bruk av nåværende ressurser, kombinert med stor forskningsaktivitet. Imidlertid vil utfordringene fremover med en aldrende befolkning, stille enda flere krav til kompetansebygging og forskning og organiseringen av denne og det bør derfor vurderes økt ressurstilgang for å møte dette behovet.

Nøkkeltall 2013

Vi har ingen pasienter.

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 10 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 88 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 36 timer
Alle regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 16 timer
Alle regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 124 timer

Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 5,10
- 20 vitenskapelige artikler
- 9 forskningspublikasjoner i 2013
- 16 forskningsprosjekter
- 27 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:
<http://forskningprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=1279>.

Del 3:

Forskningsprosjekter - årsrapporter

Forskerutdanning - dr.grad 911696

Psykososial helse og livskvalitet ved akutt intermitterende porfyri og porphyria cutanea tarda

Prosjektansvarlig: **Janice Andersen** (janice.andersen@isf.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for porfyrisykdommer (NAPOS).

Forskningsprosjektet utgår fra Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS) og tar sikte på å undersøke subjektive helseplager, psykososiale aspekter og livskvalitet hos personer med de to vanligste formene for porfyri. Undersøkelsen er tredelt og består av både individuelle forskningsintervju, fokusgruppeintervju og spørreskjema.

Porfyri er en samlebetegnelse på en gruppe sjeldne og oftest arvelige sykdommer som innebærer en enzymsvikt i hemesyntesen. Akutt intermitterende porfyri (AIP) og porphyria cutanea tarda (PCT) er de to vanligste formene for porfyri på verdensbasis. AIP kan gi symptomer som akutte magesmerter, nedsatt muskelkraft, lammelser og psykiske plager. PCT gir blemmer, sår og skjør hud på områder som utsettes for sollys. NAPOS arbeider for bedret diagnostikk, behandling og oppfølging av personer med porfyri og deres pårørende. Internasjonalt har det vært forsket lite på hvordan porfyri kan påvirke hverdagen til dem som rammes, og det er viktig med mer kunnskap på dette området slik at personer med porfyri og deres familier kan få et bedre tilrettelagt tilbud.

Første del av prosjektet er ferdigstilt og består av en intervjuundersøkelse av ti unge personer som ble gentestet for AIP som friske mindreårige. Internasjonale retningslinjer for gentesting av friske mindreårige anbefaler at man venter med gentesting med mindre slik testing innebærer medisinske fordeler gjennom forebygging og behandling. Dette fordi man er bekymret for at tidlig testing kan medføre stigmatisering og sykkeliggjøring av friske barn. Resultatene av studien viste imidlertid at tidlig gentesting medførte relativt få psykososiale utfordringer. Deltakerne opplevde tidlig diagnose og mulighet til å ta forhåndsregler som positivt og nyttig, men det var likevel vanskelig å finne motivasjon til livsstilsendringer.

Del to av prosjektet er en kvalitativ fokusgruppe studie med 21 deltakere fordelt på tre fokusgrupper. Alle hadde opplevd symptomer på PCT i løpet av de siste fem år. Studien viste at PCT oppleves som en kronisk og systemisk sykdom der en mengde ulike plager ble tilskrevet til sykdommen. Resultater er presentert på en internasjonal konferanse og et artikkelutkast er skrevet.

Prosjektets siste del er en tverrsnittstudie som undersøker subjektive helseplager, livskvalitet og emosjonelt distress hos personer med AIP og PCT. Data fra prosjektets tredje del er tenkt publisert som to artikler. Resultater fra pasientgruppen med akutt intermitterende porfyri (n = 140) viser at pasientgruppen opplever tilfredsstillende livskvalitet på tross av at det rapporteres flere subjektive helseplager enn i normalbefolkningen, og at disse helseplagene er forbundet med porfyrispesifikt distress. Foreløpige resultater fra dette arbeidet er presentert på en internasjonal konferanse og et artikkelutkast er under utarbeiding.

Deltakere:

Janice Andersen (PhD-kandidat, Uib), Sverre Sandberg (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Eva Gjengedal (Medveileder, Him/Uib), Karin Nordin (Medveileder, Uib), Målfrid Råheim (Medveileder, Uib/Uio/Uit)

Legemiddelbruk og hoftebrudd

Prosjektansvarlig: **Marit Stordal Bakken** (marit.bakken@isf.uib.no), Haraldsplass Diagonale Sykehus
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd.

Hoftebrudd er vanlig, og har store konsekvenser. Medisiner mot psykiske lidelser og blodtrykksmidler øker risiko for fall, men det finnes lite kunnskap om i hvor stor grad de også øker risiko for hoftebrudd—vi undersøker derfor dette. Resultater fra vår første delstudie viser økt risiko for hoftebrudd blant de som bruker legemidler mot depresjon.

Bakgrunn. Norge ligger i verdenstoppen i antall hoftebrudd, ca. 9000 brudd årlig. Eldre kvinner er hyppigst rammet. Konsekvenser er ofte alvorlig funksjonssvikt, sykehjemsinnleggelse eller død. Hoftebrudd skyldes ofte en kombinasjon av redusert beinmasse og et fall. Eldre er på grunn av alders- og sykdomsrelaterte forandringer spesielt utsatt for legemiddelbivirkninger. Det er veldokumentert at legemidler mot psykiske lidelser og legemidler med blodtrykksenkende effekt øker fallrisiko, men lite er kjent om i hvor stor grad de også øker risiko for hoftebrudd.

Basert på data fra Nasjonalt reseptregister og Nasjonalt hoftebruddregister gjennomfører vi epidemiologiske studier som belyser hvordan bruk av slike legemidler påvirker risiko for hoftebrudd hos eldre. Databasen inkluderer alle personer født før 1945 og bosatt i Norge, nær 1 million mennesker, alle registrerte første hoftebrudd, samt alle resepter på 1) legemidler mot depresjon, 2) angstdempende legemidler og sovemidler og 3) legemidler med blodtrykksenkende effekt. Vi følger befolkningen i 6 år (2005-2010), og sammenlikner forekomst av brudd ved bruk av en type legemiddel med forekomst av brudd uten bruk av samme type legemiddel.

Delstudie 1. Legemidler mot depresjon. I nasjonale og internasjonale retningslinjer for depresjonsbehandling anbefales såkalte lykkepiller (selektive serotonin reopptakshemmere, SSRIer), som førstevalg hos eldre. Disse legemidlene er i utstrakt bruk verden over, og har i stor grad erstattet mer bredspektrede trisykliske antidepressiver (TCA). TCA frarådes generelt hos eldre på grunn av bivirkninger som tretthet og ustøhet, som øker risiko for fall. Nyere forskning tyder imidlertid på at SSRIer har ugunstig effekt på beintetthet, og således kan øke risiko for hoftebrudd ved fall.

I studien “Increased risk of hip fracture among older people using antidepressant drugs: data from the Norwegian Prescription Database and the Norwegian Hip Fracture Registry”, fant vi en markert overhyppighet av hoftebrudd ved bruk av alle typer antidepressiva; denne overhyppigheten var mest uttalt for brukere av de anbefalte SSRIene. Funnene understreker at potensielle fordeler og ulemper ved forskrivning av disse medisinene til eldre bør vurderes nøye, og at behandlingen bør følges opp. Sammenhengen mellom «lykkepiller» og hoftebrudd bør undersøkes nærmere i pasientnære studier.

Delstudie 2. Angstdempende midler og sovemidler. Enkelte studier tyder på at eldre som bruker angstdempende midler og sovemidler har betydelig økt risiko for hoftebrudd, spesielt ved oppstart. Retningslinjer fraråder bruk hos eldre uten gyldig indikasjon, likevel forskrives disse legemidlene ofte på usikkert diagnostisk grunnlag. Både benzodiazepiner, og nyere benzodiazepinliknende sovemidler («z-hypnotika»), som blir mest hyppig forskrevet, øker risiko for fall. Studier som undersøker sammenheng mellom bruk av sovemedisin og tidspunkt på døgnet for brudd mangler. Artikkel som viser bruddforekomst ved bruk av ulike typer angstdempende midler og sovemidler, samt tidspunkt for brudd ved bruk av sovemidler, er til vurdering for publikasjon i et internasjonalt tidsskrift.

Delstudie 3. Legemidler med blodtrykksenkende effekt. Analyser/skriving pågår.

Deltakere:

Marit Stordal Bakken (PhD-kandidat, Uib), Anders Engeland (Prosjektdeltaker, Fhi/Uib), Steinar Hunskår (Prosjektdeltaker, Uni/Uib), Sabine Ruths (Hovedveileder, Uni/Uib), Anette Hysten Ranhoff (Medveileder, Uio/Uib/Diakonsyk), Lars B. Engesæter (Medveileder, Uib/Haukeland)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Bakken Marit Stordal, Engeland Anders, Engesæter Lars B, Ranhoff Anette Hylén, Hunskaar Steinar, Ruths Sabine
Increased risk of hip fracture among older people using antidepressant drugs: data from the Norwegian Prescription Database and the Norwegian Hip Fracture Registry.

Age Ageing 2013 Jul;42(4):514-20. Epub 2013 feb 24

PMID: 23438446

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Nasjonalt hoftebruddregister

(Registeret er en vesentlig datakilde.)

Forskerutdanning - dr.grad 911693

MR av kandidater for lumbal skiveprotese: reliabilitet, relasjon til plager og endringer over tid

Prosjektansvarlig: **Linda Berg** (linbe3@online.no), Helse Bergen HF

Ved kroniske rygg smerter og lokaliserte MR funn kan operasjon være aktuelt. Ofte er kun svake sammenhenger vist mellom individuelle MR funn og plager. Sammenhengen kan være sterkere for fokale MR-funn versus utbredte og for summen av MR funn versus individuelle MR funn. En sterkere sammenheng ville støtte bruk av MR funn som operasjonsindikasjon.

Tre erfarne radiologer vurderte uavhengig av hverandre MR-bildene til 170 pasienter fra den norske studien "Sammenligning av lumbal skiveprotese og ikke-operativ behandling ved kronisk degenerative rygg smerter". Pasientene hadde kroniske (> 1 år) lave rygg smerter og lokaliserte degenerative forandringer på MR. Radiologene tolket flere MR-funn i lenderyggens mellomvirvelskiver, skjelett og ledd. MR forandringer i skiven og/eller i tiliggende benmarg i ett eller begge de to nederste lumbale nivåene ble brukt for å velge ut pasienter som var aktuelle for studien (operasjonsindikasjon) og for å lage MR total skår (0-10).

Sammenhengen mellom MR total skår og pasientens plager ble undersøkt, og det ble justert for alder, kjønn, vekt og høyde, og røyking. Det var god spredning i MR total skår, smerteintensitet og funksjonstap, og dataene skulle derfor egne seg for å undersøke sammenheng mellom mengde MR funn og plager.

Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom MR total skår og pasientens plager (smerteintensitet og funksjonsnivå). Det ble heller ikke påvist noen vesentlige sammenhenger mellom individuelle MR funn og plager. Tidligere studier tyder på at MR funnene vurderes konsistent nok og sannsynligvis ikke er årsak til manglende påvist sammenheng. Konklusjonen er at hos skiveprotesekandidater er det ingen sammenheng mellom summen av MR funn og plager, og MR funnene kan dermed ikke brukes for å forklare variasjon i smerteintensitet eller nedsatt funksjonsnivå hos disse pasientene før behandling.

Deltakere:

Linda Berg (PhD-kandidat, Uib), Christian Hellum (Prosjektdeltaker, Uio/Ous), Gesche F Neckelmann (Prosjektdeltaker, Haukeland), Jens Ivar Brox (Prosjektdeltaker, Uio/Ous), Kjersti Storheim (Prosjektdeltaker, Uio/Ous), Lars Gunnar Johnsen (Prosjektdeltaker, Ntnu/Stolav), Øivind Gjertsen (Prosjektdeltaker, Ous/Uio), Ansgar Espeland (Hovedveileder, Uib/Haukeland), Geir Egil Eide (Medveileder, Haukeland/Uio/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Berg Linda, Hellum Christian, Gjertsen Øivind, Neckelmann Gesche, Johnsen Lars Gunnar, Storheim Kjersti, Brox Jens Ivar, Eide Geir Egil, Espeland Ansgar, Norwegian Spine Study Group
Do more MRI findings imply worse disability or more intense low back pain? A cross-sectional study of candidates for lumbar disc prosthesis.

Skeletal Radiol 2013 Nov;42(11):1593-602. Epub 2013 aug 28

PMID: 23982421

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Immunologisk og inflammatorisk respons ved malaria og HIV infeksjon

Prosjektansvarlig: **Åse Berg** (aaseberg@lyse.net), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for tropiske infeksjonssykdommer.

Immunforsvar ved falciparum-malaria og HIV-1 i Maputo, Mosambik

Vi studerer deler av immunforsvaret hos ikke-gravide voksne med malaria og hvordan denne prosessen påvirkes når immunforsvaret svekkes av samtidig HIV-infeksjon. Vi har samlet kliniske data og blodprøver fra pasienter med malaria, med HIV eller med begge infeksjonene ved en medisinsk avdeling ved Sentralsykehuset i Maputo i Mosambik.

Malaria er en av de viktigste infeksjonssykdommer globalt med omlag 1.24 millioner døde hvert år (2010), hvorav de fleste i Afrika sør for Sahara. Der har ca. 25 millioner mennesker i tillegg HIV. I Mosambik antar man at omkring 11 % av den voksne befolkningen lever med HIV. Landet har den høyest observerte forekomsten i verden av både HIV og malaria sammen. Alvorlig malaria karakteriseres av en sterk og noen ganger "overdrevet" immunrespons. Innsiden av blod- og lymfeårene er dekket av et tynt lag med celler, endothelceller. Disse endothelcellene sammen med de hvite blodlegemene og blodplattene lager stoffer som er med og styrer immunforsvarsreaksjonen. Når det blir en hensiktsmessig reaksjon, ser man en balanse mellom en betennelsesreaksjon i kroppen og en betennelsesdempende reaksjon som gjør at kroppen får kontroll med malaria-infeksjonen, ofte ved hjelp av medisiner i tillegg. Andre ganger går det galt og pasienten dør. Det er disse stoffene vi studerer og sammenholder med de symptomene og funn pasientene har.

Prosjektet er et tverrfaglig samarbeid mellom ansatte ved Stavanger Universitetssykehus, Haukeland Universitetssykehus, Rikshospitalet og Sentralsykehuset i Maputo.

Hva har vi funnet så langt? Vi inkluderte 212 pasienter med feber og/eller mistenkt malaria og 56 friske kontroller. 131 av pasientene hadde falciparum-malaria og 70 hadde i tillegg HIV-1. Mens de var på sykehuset døde 13 % av pasientene med både malaria og HIV, mens bare 1,7 % døde av de som hadde malaria uten HIV. Det er så store forskjeller at sannsynligheten at det skal skyldes tilfeldigheter er svært liten. ($p=0.018$) Pasientene med HIV hadde i tillegg økt risiko for å få alvorlige komplikasjoner til malaria-infeksjonen i form av pusteproblemer, blødningsforstyrrelser, farlig lavt blodsukker, lever- og nyre-svikt og mange malaria-parasitter i blodet, noe som også er farlig.

Blodprøvene er analysert for å se på "budbringer-stoffer" = cytokiner i immunprosessen. Vi har funnet at disse stoffene samarbeider i et mye mer komplisert nettverk enn det man tidligere har trodd. Siden nettverket har vært så komplisert med det man kaller høy korrelasjon mellom de forskjellige cytokinene, har man ikke kunnet bruke de statistiske metodene man vanligvis bruker for å finne ut av sammenhengene. Det har tatt lang tid å finne brukbare statistiske redskaper, men det er nå løst.

Analysene viser kraftige utslag på noen få av disse cytokinene. Dette gjelder enten man sammenlikner alle malaria-pasientene med friske personer, HIV-positive malaria-pasienter med de som ikke har HIV, de med alvorlig malaria med de med mindre alvorlig malaria og de som dør i forhold til de som overlever. Dette har ikke vært beskrevet av andre på de siste 20 år.

For å studere immunforsvarsreaksjonen nærmere og som utdypning av funnene fra analysene av blodprøvene fra Mosambik, har vi gjort laboratorieundersøkelser. Ved hjelp av kunstig og naturlig framstilte avfallsstoffer fra malaria-parasitter har vi "terget" dyrkede endothelceller og blod.

Resultatene viser utslag på akkurat de samme cytokinene i disse forsøkene. Det er overraskende at man ser samme reaksjon i blod fra pasienter fra et område der folk har et godt malaria-immunforsvar, som man ser i reagensrør med blod fra norske blodgivere. Vi har fått svar på mye, som mer kunnskap om hvordan malaria og HIV påvirker hverandre, men det reiser også mange nye spørsmål. Det er et puslespill som i beste fall kan lede mot bedre behandling og vaksine.

Deltakere:

Åse Berg (PhD-kandidat, Sus/Uis), Catarina David (Prosjektdeltaker), Ingvild Dalen (Prosjektdeltaker), Jan Terje Kvaløy (Prosjektdeltaker, Uis/Uio/Sus), Kari Otterdal (Prosjektdeltaker, Uio), Miguel Gonca (Prosjektdeltaker), Sam Patel (Prosjektdeltaker), Thor Ueland (Prosjektdeltaker, Ous/Uio), Tom Eirik Mollnes (Prosjektdeltaker, Ous/Uit/Ntnu/Uio), Nina Langeland (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Pål Aukrust (Medveileder, Uio/Ous)

Forskerutdanning - dr.grad 911704

Undersøkelser av resistensmekanismer mot taxaner med spesiell vekt på gener involvert i "BRCA1/2-kaskaden" hos brystkreftpasienter

Prosjektansvarlig: **Einar Birkeland** (Einar.Birkeland@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet innebærer kartlegging av genetiske endringer som forårsaker resistens mot taxaner som kjemoterapi for brystkreft, med det som mål å bidra til et mer individualisert behandlingsregime for denne pasientgruppen. Prosjektet er en del av virksomheten ved Brystkreftgruppen ved Avd. for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Haukeland US.

I de senere år har taxaner fått en viktigere plass i brystkreftbehandlingen. Taxaner påvirker cellens «skjelett» under celledeling; mer spesifikt binder taxanene til polymerisert β -tubulin, og forhindrer dermed såkalt dynamisk instabilitet under M-fasen i mitosen, og forårsaker dermed en forlengelse av denne prosessen. Dette resulterer i enten programmert celledød (apoptose) eller såkalt «mitotic slippage». Da kreftceller som regel har deregulert og spesielt rask cellesyklus, er taxaner særlig virkningsfulle mot disse. De vanligste taxanene, Paclitaxel og Taxotere har vist seg å ha effekt som monoterapibehandling ved metastatisk brystkreft. I senere år har også taxan-kombinasjoner i stigende grad vært implementert i adjuvant terapi.

Undersøkelser av resistensmekanismer mot taxaner har i stor grad vært rettet mot taxanenes spesifikke virkningsmekanisme og har i stor grad basert seg på mekanistiske studier in vitro, mens det i stor grad gjenstår å finne gode prediktive faktorer for respons in vivo. Noen nyere studier har imidlertid vist at også mutasjoner i mer klassiske kreftassosierte gen kan være en medvirkende faktor til resistens, blant annet ser BRCA1-muterte pasienter ut til å ha redusert behandlingseffekt. Med dette som bakteppe legges det i dette prosjektet opp til en kartlegging av genetiske endringer hos pasienter med lokalavansert brystkreft. Disse pasientene har etter biopsi blitt behandlet med taxol som monoterapi. Sett i sammenheng med responsen på denne behandlingen vil en med kartleggingen av mutasjoner som er tilstede i tumorer kunne identifisere prediktive markører. I løpet av det siste året har genetiske endringer i biopsier både før og etter kjemoterapibehandling blitt analysert ved hjelp av massiv parallell sekvensering. Videre er det blitt utført genekspressionsanalyser av de samme biopsiene.

Deltakere:

Einar Elvbakken Birkeland (PhD-kandidat, Uib), Per Eystein Lønning (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Stian Knappskog (Medveileder, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Birkeland Einar, Busch Christian, Berge Elisabet Ognedal, Geisler Jürgen, Jönsson Göran, Lillehaug Johan Richard, Knappskog Stian, Lønning Per Eystein

Low BRAF and NRAS expression levels are associated with clinical benefit from DTIC therapy and prognosis in metastatic melanoma.

Clin Exp Metastasis 2013 Oct;30(7):867-76. Epub 2013 mai 15

PMID: 23673558

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Livskvalitet og psykisk helse hos barn med cerebral parese i et langtidsperspektiv

Prosjektansvarlig: Hanne Marit Bjørgaas (bjhm@sus.no), Helse Stavanger HF

Annethvert barn med cerebral parese (CP) oppfyller kriterier for en barnepsykiatrisk diagnose, og psykiske vansker forekommer hos to av tre barn med CP. Vansker i vennerelasjoner (peer problems) forekommer hos ni av ti barn, og ett av fem barn med CP skårer over 98 percentilen for autisme spekter symptomer. Barnepsykiatrisk oppfølging bør inngå som en del av habiliteringspakken til barn med CP.

Tre årskull barn med cerebral parese (CP) bosatt i Helseregion Vest deltar i en studie som kartlegger psykisk helse og livskvalitet rundt alder for skoleoppstart, og igjen ved overgang til ungdomsskole. Psykisk helse og livskvalitet blir kartlagt både ved hjelp av standardiserte spørreskjemaer, og ved et semistrukturert diagnostisk intervju (Kiddie-SADS). I tillegg blir det gjort en medisinsk undersøkelse der barnets tilstand blir klassifisert i forhold til type cerebral parese og funksjonsnivå. Sekstisyv barn (68%) med CP diagnose, født 2001-2003 bosatt i Helseregion Vest er nå undersøkt. Ved bruk av det barnepsykiatriske diagnostiske intervjuet finner vi at annethvert barn med CP oppfyller kriterier for en psykiatrisk diagnose. ADHD er den hyppigst forekommende diagnosen. Ved bruk av det kortfattede spørreskjemaet Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) som kartlegger psykisk helse, finner vi at to av tre barn med CP scorer over grenseverdi for 90 percentilen. Vi har validert SDQ mot resultater fra det diagnostiske intervjuet, og finner høy grad av sensitivitet, men lavere grad av spesifisitet. Psykiske symptomer overlapper i stor grad hos barn med CP, og vansker i venne relasjoner (peer problems) forekommer hos ni av ti barn.

Videre finner vi at ett av fem barn scorer over grenseverdi for 98 percentilen på spørreskjemaet Autism Spectrum Screening Questionnaire (ASSQ), noe som indikerer høy forekomst av autisme spekter symptomer hos barn med CP. Vi har sammenliknet resultater fra SDQ og ASSQ med normalpopulasjonen (Barn i Bergen studien), og med kronisk syke barn, og finner at barn med CP har mye høyere forekomst både av psykiske symptomer og av autisme spekter symptomer i forhold til disse gruppene. En så høy forekomst av psykiske vansker i denne pasientgruppen tyder på at psykisk helse bør inngå som en del av den rutinemessige oppfølgingen av disse barna, og at det bør utvikles spesialkompetanse som kan ivareta kompleksiteten hos disse barna som ofte har store motoriske vansker, smerter, epilepsi, og kommunikasjonsvansker i tillegg til de psykiske vanskene.

Vi er nå i gang med nytt diagnostisk intervju av foreldre til barn med CP, samt innsamling av data fra spørreskjema gitt til foreldre, lærere, og barna selv ved 11 års alder.

Deltakere:

Hanne Marit Bjørgaas (PhD-kandidat, Sus), Irene Bircow Elgen (Hovedveileder, Uib/Haukeland), Mari Hysing (Medveileder, Uib/Uni)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Bjorgaas H M, Hysing M, Elgen I
 Psychiatric disorders among children with cerebral palsy at school starting age.
 Res Dev Disabil 2012 Jul-Aug;33(4):1287-93. Epub 2012 mar 22
 PMID: 22502856
 - Inngår i doktorgradsavhandlingen

Bjorgaas H M, Elgen I, Boe T, Hysing M
 Mental health in children with cerebral palsy: does screening capture the complexity?
 ScientificWorldJournal 2013;2013():468402. Epub 2013 apr 3
 PMID: 23690745
 - Inngår i doktorgradsavhandlingen

Changes in DNA Methylation in the Development of Autoimmune Addison's disease

Prosjektansvarlig: **Trine Elholm Bjånesøy** (trine.bjanesoy@student.uib.no), Helse Bergen HF

Epigenetiske endringer i autoimmun Addison Disease

Hovudhensikta med dette prosjektet er å finne korleis epigenetiske mekanismar påverkar initiering og utvikling av autoimmun Addisons disease (AAD). Vi vil med desse undersøkingane tileigne oss ny viten som kan vere avgjerande for forståinga og behandling av denne og andre autoimmune sjukdommar.

Eit viktig mål for medisinsk forskning i dag er å belyse og forstå korleis informasjonen i det menneskelige genomet blir lest og uttrykt som eigenskapar. Epigenetiske mekanismar er med og regulerer korleis gena blir avlest; ein kan i grove trekk sei at dette er mekanismar som slår av og på gen. Ein stor del av denne genreguleringa skjer ved at kjemiske forbindelsar binder til DNA molekylet og på den måten regulerer tilgjengelegheita for maskineriet som lesar genet. DNA metylering er ein epigenetisk mekanisme der ei metylgruppe binder basen cytosin i DNA molekylet. Ei slik binding i spesifikke regulatoriske område kan føre til at transkripsjonsfaktorar ikkje får påverka lesinga av genet og på den måten blir gen uttrykket hindra og proteina ikkje danna. Steroidogenic Factor 1 (SF-1) er ein transkripsjonsfaktor som vi finn i steroid hormon produserande organ som gonader og binyrer.

Tidligare undersøkingar har vist at utan SF-1 blir ikkje desse organa utvikla og at endringar i uttrykket av SF-1 fører til endringar i steroid hormon produksjonen. Vi har funnet at DNA metylering av spesifikke regulatoriske område på SF-1 genet regulerer det vevsspesifikke uttrykket av SF-1, og dette viser at epigenetiske mekanismar er ein viktig del av normalfunksjonen i dei steroid hormon produserande cellene i binyrebarken. Dette faktum i tillegg til at det er etablert at DNA metylering kan vera ein medverkande årsak til utvikling av andre autoimmune sjukdommar som Type 1 diabetes (T1D), Systemisk lupus erythematosus (SLE) og reumatoid artritt (RA), gjer at det er nærliggande å tru at endringar i DNA metylering kan være en medverkande faktor i utvikling av AAD.

AAD er en kronisk endokrin sjukdom der binyrene slutter å produsere steroid hormon på grunn av autoimmun øydelegging av binyrebarken. Vi har samanlikna DNA metyleringen i alle gena i ei gruppe AAD pasientar med ei gruppe friske donorar og foreløpige analyser av dette datamaterialet viser at det er ei endring i den generelle DNA metyleringsstatusen hos AAD pasientar i forhold til friske donorar. I samsvar med funn hos pasientar med andre autoimmune sjukdommar, så viser våre data at AAD pasientar har uttalt mindre DNA metylering i forhold til friske donorar. Våre data viser også at det er ei endring i DNA metyleringsmønsteret i ei rekke enkeltgen som er viktig for stimulering og regulering av immunrespons. I siste del av prosjektet vil vi derfor gå vidare med nokre av gena med endringar i metyleringsmønsteret og sjå korleis interferon stimulering som vi blant anna kan sjå ved virusinfeksjon og interferon terapi, kan påverke genuttrykket.

Deltakere:

Trine Elholm Bjånesøy (PhD-kandidat, Uib), Marit Bakke (Hovedveileder, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Hoivik Erling A, Bjanesoy Trine E, Bakke Marit
Epigenetic regulation of the gene encoding steroidogenic factor-1.
Mol Cell Endocrinol 2013 May 22;371(1-2):133-9. Epub 2013 jan 8
PMID: 23313548

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Nasjonalt register for organspesifikke autoimmune sykdommer
(Registeret gir kun supplerende opplysninger.)

Forskerutdanning - dr.grad 911633

Three-dimensional mapping of complex fractionated atrial electrograms for radiofrequency ablation of chronic (longstanding persistent) atrial fibrillation

Prosjektansvarlig: **Alessandro De Bortoli** (de.bortoli.alessandro@gmail.com), Helse Bergen HF

Kronisk atrieflimmer er den vanligste hjerterytmeforstyrrelse som rammer mennesket. Radiofrekvens-kateterablasjon er en ny behandlingsmetode for kronisk atrieflimmer som kan gi tilfredsstillende langtidsresultater. Vi har studert aspekter ved denne behandlingen, spesielt med hensyn til å forbedre kliniske resultater og å redusere komplikasjoner.

I løpet av 2013 har prosjektet gått jevnt fremover. To av tre originale artikler som skal inngå i doktorgradsarbeidet ble publisert i juni og juli 2013. Den tredje studien ble utført våren 2013 og er klar for innsending til et internasjonalt tidsskrift.

I den første artikkelen har vi undersøkt langtidsresultater etter en ablasjonsstrategi som omfatter både elektrisk isolering av lungeveener og ablasjon mot områder i venstre forkammer med komplekse fraksjonerte elektriske signaler. Studien viser at 58 % av pasientene var fri for arytmier etter en gjennomsnittlig observasjonstid på 3,5 år. Dessuten fant vi at varighet av atrieflimmer før inngrepet og hos kvinner var viktige kliniske parametere for å forutsi ablasjonsresultatene. Denne artikkelen var gjenstand for omtale og intervju i avisen Dagens Medisin (<http://www.dagensmedisin.no/nyheter/menn-har-bedre-resultater-av-ablasjon>).

I den andre artikkelen vurderte vi effekten av ablasjonskateterets trykkraft mot hjerteveggen. Nye ablasjonskatetre tillater operatøren å vurdere hvor mye kraft som er brukt på hjertevevet under ablasjon. Tidligere studier har visst at jo høyere trykkraft, jo bedre ablasjonseffekt. Vi sammenlignet trykkraft mot elektrode-vevsimpedansen (et parameter som tidligere har blitt brukt for å vurdere ablasjonseffekten). Vi fant at disse to parametrene er sterkt korrelerte. Vi kunne dokumentere at lav trykkraft fører til liten ablasjonseffekt, mens høy trykkraft (>20 gram) fører til risiko for komplikasjoner. Ut fra funnene foreslår vi å benytte en trykkraft mellom 6 og 20 gram for å forbedre ablasjonskvalitet og redusere risiko for komplikasjoner.

Den tredje artikkelen gjelder kateterablasjon mot områder med komplekse fraksjonerte elektriske signaler. Stor utbredelse av disse områdene fører til langvarige prosedyrer. I studien har vi forsøkt å vurdere effekten av flecainide, et medikament mot hjerterytmeforstyrrelser, på lokalisasjon og utbredelse av områder med fraksjonerte signaler. Resultatene viser at flecainide reduserer utbredelse av disse områdene med >30 %. Dette kan ha betydning med hensyn til å redusere ablasjons- og prosedyrevarighet. Prosjektet ble presentert som poster på den årlige amerikanske kongressen for Heart Rhythm Society i Denver Colorado i mai 2013. Posteren ble også belønnet med førstepris på Forskerskolens Presentasjoner 2013. Juryen beskrevet arbeidet som fint og instruktivt med stor originalitet, nyvinning og nytteverdi.

I løpet av 2013 har jeg også fullført opplæringsdelen i PhD programmet med samlet krav på 30 studiepoeng. Jeg er også kommet langt med å skrive innledningskapittelet for doktorgradsavhandlingen. Planlagt disputas er foreløpig mai/juni 2014 som er innenfor tidsrammen av det tildelte stipend.

Deltakere:

Jian Chen (Leder av forskningsgruppe, Uib/Stolav/Haukeland), Alessandro De Bortoli (PhD-kandidat, Uib), Ole-Jørgen Ohm (Medveileder, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

De Bortoli Alessandro, Ohm Ole-Jørgen, Hoff Per Ivar, Sun Li-Zhi, Schuster Peter, Solheim Eivind, Chen Jian
Long-term outcomes of adjunctive complex fractionated electrogram ablation to pulmonary vein isolation as treatment for non-paroxysmal atrial fibrillation.

J Interv Card Electrophysiol 2013 Oct;38(1):19-26. Epub 2013 jul 7

PMID: 23832383

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

De Bortoli Alessandro, Sun Li-Zhi, Solheim Eivind, Hoff Per Ivar, Schuster Peter, Ohm Ole-Jørgen, Chen Jian
Ablation effect indicated by impedance fall is correlated with contact force level during ablation for atrial fibrillation.

J Cardiovasc Electrophysiol 2013 Nov;24(11):1210-5. Epub 2013 jul 19

PMID: 23865557

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Congenital heart defects in Norway – A nation-wide cohort study

Prosjektansvarlig: **Kristoffer Brodwall** (kristoffer.brodwall@gmail.com), Helse Bergen HF

Første år som PhD-kandidat har dreid seg å bli godt kjent med forskningsmetode og material, samt deltakelse i obligatoriske kurs. Studien er registerbasert, og det har tatt tid å bli kjent med de forskjellige registrenes omfang og innhold. Analyse av store tallmaterialer som dette forutsetter at man behersker statistiske dataprogrammer.

Studien har Medisinsk Fødselsregister (MFR) som en viktig kilde, og jeg har brukt mye tid på å bli kjent med detaljer i dette registeret. F.eks. ble opplysninger om inntak av folattilskudd blant gravide ikke notert før 1998, og i tilfeller med provosert abort er ikke dette notert senere heller. Dette man må vite om og ta hensyn til, for at analyser av statistiske sammenhenger skal bli relevante, og det har derfor vært en prioritert oppgave å bli best mulig kjent med dataene i MFR og hvilke muligheter og begrensninger som ligger i hvordan dette er innsamlet.

Utfallet i våre studier er tilstedeværelse av en type medfødt hjertefeil (Congenital Heart Defect = CHD) hos barna som er registrert i MFR i perioden 1994-2009. Ved siden av MFR bruker vi data fra prosjektet CVDNOR (CardioVascular Disease in NORway), fra dødsårsaksregisteret, og fra Rikshospitalets hjertefeilregister, kalt Berte. Samordning av data fra disse kildene, og særlig hvordan man skal vekte informasjon fra forskjellige kilder opp mot hverandre, har vært en viktig jobb, som legger grunnlaget for alle senere funn. For tilfellene der ett individ har flere hjertefeil har det vært viktig å lage en god og systematisk algoritme som prioriterer disse på en logisk og konsekvent måte. Videre har vi raffinert en klassifikasjon som sorterer hjertefeil sammen, etter antall embryologisk stadium de oppsto. Dette arbeidet har hovedsakelig vært gjort av min kollega, kardiolog og PhD-kandidat Elisabeth Leirgul, men jeg har også gitt et betydelig bidrag.

Statistikkprogrammet STATA har blitt valgt for analyse av dataene, og jeg har brukt mye tid på å sette meg inn i dette programmet. Blant annet har jeg fulgt to kurs i bruk av dette programmet, og mye tid på selvstudier i dette programmeringsspråket. Jeg har også tatt flere kurs, inkludert introduksjonskurs for helsefaglig forskning (MEDMET1), slik at kravet til antall kurspoeng for PhD-graden allerede er blitt oppfylt.

Den første artikkelen jeg vil sende inn for publisering skal omhandle medfødte hjertefeil hos barn med Down syndrom. Denne pasientgruppen har betydelig oftere hjertefeil enn andre, og studien søker å kartlegge forekomst av forskjellige typer hjertefeil blant dem, samt om det er mulig å påvise disponerende faktorer som kan bidra til å forklare hvilke av barna med Down syndrom som får hjertefeil. Arbeidet med denne artikkelen er kommet så langt at førsteutkast er skrevet, men noe omarbeiding gjenstår før den kan sendes inn til et tidsskrift.

Deltakere:

Elisabeth Leirgul (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Kristoffer Brodwall (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Tatiana Fomina (Prosjektdeltaker, Uib), Nina Øyen (Hovedveileder, Uib/Fhi/Haukeland), Gottfried Greve (Medveileder, Haukeland/Uib), Stein Emil Vollset (Medveileder, Fhi/Uib)

Forskerutdanning - dr.grad 911697

Micros

Prosjektansvarlig: **Noreen Butt** (noreenbutt@hotmail.com), Helse Stavanger HF

MICROS: Microcirculation in acute coronary Syndromes

Randomisert studie for effekt av akutt statin behandling på mikrosirkulasjonen hos pasienter med akutt koronarsyndrom som gjennomgår primær koronar intervensjon.

Formålet med studien er å undersøke hvordan høydose statin (kolesterolsenkende behandling) påvirker inflammasjon og grad av hjerteinfarkt når man gir det tidlig i forbindelse med akutt hjerteinfarkt. Statiner er en medikamentgruppe som virker ved å redusere kolesterol nivået i blodet men i tillegg har de en tilleggs effekter som vi ser nærmere på i denne studien. Per i dag kjenner vi godt til de gode egenskapene til statiner og deres betydning for pasienter med koronarsykdom men gevinsten ved bruk tidligst mulig ved ett infarkt er ikke godt nok undersøkt. Vi vil studere inflammasjon og dets betydning for mikrosirkulasjonen i myokard og hvordan statiner kan påvirke dette.

Fra årets start og frem til utgangen av desember 2013 har vi inkludert tilsammen 12 pasienter i Stavanger. Observasjonsperioden for disse 12 pasientene er fullført. Det har vært screenet en mye større andel pasienter gjennom hele året som kunne inngått i studien, men pga. diverse logistikk problemer har færre andel blitt inkludert. Dette har stort sett skyldes mangel på kardial MR tilgjengelighet i løpet av de første 6 månedene i 2013. Redusert tilgang til kardial MR har vært betinget i mangel på røntgenpersonell som kan utføre undersøkelsen da det er svært begrenset personer som kan utføre kardial MR. I perioder har det også vært tekniske problemer med MR maskinen som også har redusert inklusjonsraten.

I tillegg har inklusjonsraten vært lavere de siste 3 månedene av året på grunn av akutt sykdom hos studiepersonell som har resultert i opphold i inklusjonen. Så langt har vi ikke nok data til å analysere resultater.

Deltakere:

Noreen Butt (PhD-kandidat, Sus/Uib), Alf Inge Larsen (Hovedveileder, Uib/Sus), Peter Scott Munk (Medveileder, Sus), Terje Steigen (Medveileder, Uit)

Forskerutdanning - dr.grad 911775

Betydning av transkripsjonsfaktoren Nrf2 ved kronisk fatigue

Prosjektansvarlig: **Kjetil Bårdsen** (kjetil.bardsen@hotmail.com), Helse Stavanger HF

Målet for prosjektet er å undersøke biologiske mekanismer for kronisk fatigue og spesielt betydningen av transkripsjonsfaktoren nuclear factor erythroid-2 related factor (Nrf2, Nfe2l2) i regulering av fatigue.

Fatigue kan defineres som en overveldende følelse av trøtthet, mangel på energi og utmattelse. De fleste mennesker har opplevd en forbigående fatigue i forbindelse med infeksjonssykdommer som for eksempel influensa. Fatigue er også et vanlig fenomen ved kreft, noen nevrologiske tilstander slik som multippel sclerose (MS) og Parkinsons sykdom, samt ved kroniske inflammatoriske autoimmune (revmatiske) sykdommer.

Kunnskapen om Nrf2 har økt betydelig de siste årene og vi vet nå at Nrf2 ikke bare er relatert til et antioksidant forsvar, men er en svært viktig aktør ved alle typer av cellulært stress. Ved infeksjoner, kroniske inflammatoriske sykdommer, kreft, neurodegenerative tilstander o.a., vil Nrf2 indusere "beskyttelsestiltak" for å bevare cellulære funksjoner.

For å studere Nrf2 har vi etablert isolering av lymfocytter fra blod. Metoden gjør det mulig å studere Nrf2 direkte i lyserte celler, men en videre cellulær fraksjonering gir mer informasjon om lokalitet og aktivitet i Nrf2 systemet. Den samme protokollen er også etablert for Keap1 og Hsp90 som er viktige Nrf2 regulatorer.

I en pilot studie har vi analysert microRNA (miRNA) relatert til Nrf2 ekspresjon. miRNA er isolert fra blodprøver og analysert med sanntids PCR. miRNA analysene må kjøres på et større materiale, men seleksjon av stabile miRNA referanser er utført og validert.

Material fra RNA isolering vil bli brukt i en hypotesedrevet analyse av gener regulert av Nrf2 og gener som er viktige i regulering av cellenes stress respons. I en åpen tilnærming er det utført transkriptom analyse i prøver fra fire ulike sykdomsgrupper hvor fellesnevneren er fatigue.

Deltakere:

Kjetil Bårdsen (PhD-kandidat), Clara Gram Gjesdal (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Grete Jonsson (Prosjektdeltaker, Sus), Johan G Brun (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Mari Mæland (Prosjektdeltaker, Iris), Peter Ruoff (Prosjektdeltaker, Uis), Sten Ture Roland Jonsson (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Stephanie Le Hellard (Prosjektdeltaker, Uib), Roald Omdal (Hovedveileder, Sus/Uib)

Forskerutdanning - dr.grad 911766

HbA1c som kvalitetsindikator i diabetesbehandlingen - muligheter og feilkilder.

Prosjektansvarlig: **Siri Carlsen** (casi@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Glykolysert hemoglobin (HbA1c) er en indikator for gjennomsnittlig blodsukkernivå, og brukes som en viktig kvalitetsindikator i diabetesbehandlingen. Prosjektets formål er å belyse HbA1c som kvalitetsindikator.

I prosjektet ser vi på a) hvordan naturlig biologisk variasjon og usikkerhet i målinger påvirker HbA1c, b) hvordan ulik HbA1c standardisering og instrumentering påvirker nytteverdien av HbA1c som kvalitetsindikator når ulike behandlingssteder for diabetes sammenlignes med hverandre og c) hvordan HbA1c nivå endres over tid når ungdom med type 1 diabetes blir unge voksne.

Første artikkel, som ble publisert i 2011, kartlegger hvordan HbA1c varierer "naturlig" hos friske og hos personer med diabetes. Vi fant at variasjonen er omtrent lik hos friske og velregulerte pasienter med type 1 diabetes.

De to neste artiklene gjør bruk av data om analysekvalitet fra Norsk kvalitetsforbedring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus (NOKLUS), og registerdata fra Norsk Diabetesregister for voksne og Barnediabetesregisteret.

I Norsk diabetesregister for voksne kan sykehus og legepraksiser sammenliknes med hverandre (benchmarking), blant annet ved sammenligning av gjennomsnittlig HbA1c. Verdiene for HbA1c er basert på innsendte data fra lokale laboratorier. I HbA1c analysen vil grad av systematisk feil i analysemetoden kunne variere mellom laboratorier. Dette vil kunne påvirke utfallet når HbA1c brukes i benchmarking; dersom HbA1c måles med konsekvent for høy verdi, vil behandlingsstedet kunne komme dårligere ut i en sammenligning med andre, og motsatt dersom verdien måles konsekvent for lav.

I 2013 har vi hentet ut data vedr. bl.a. HbA1c fra diabetesregisteret for pasienter med både type 1 og type 2 diabetes fra hhv sykehus og legekantor. Vi har brukt kvalitetskontrolldata fra NOKLUS for å vurdere systematiske feil i metodene for HbA1c analyse, og korrigert HbA1c resultatet. Artikkelen er under bearbeiding.

Siste del av prosjektet er et samarbeid med Nasjonalt medisinsk kvalitetsregister for barne- og ungdomsdiabetes (Barnediabetesregisteret). Vi vil koble personer fra dette registeret med de samme personene i Norsk diabetesregister for voksne og slik få longitudinelle data for HbA1c utviklingen hos et større antall type 1 diabetikere i perioden fra 14 til 30 år. I løpet av 2013 har vi skrevet og fått godkjent REK søknad om kobling mellom registrene, og fått godkjent søknad til PVO ved OUS om kobling.

Deltakere:

Siri Carlsen (PhD-kandidat, Uib/Haukeland/Sus), Geir Thue (Prosjektdeltaker, Uni/Uib), John Cooper (Prosjektdeltaker, Sus/Uis/Uib), Karianne Løvås (Prosjektdeltaker), Thomas Røraas (Prosjektdeltaker), Sverre Sandberg (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Lasse G Gøransson (Medveileder, Uis/Sus), Torild Skriverhaug (Medveileder, Ous)

Respiratoriske og arbeidsfysiologiske konsekvenser av ekstremt for tidlig fødsel

Prosjektansvarlig: **Hege S Havstad Clemm** (Hege.Clemm@pedi.uib.no), Helse Bergen HF

Arbeidsfysiologiske konsekvenser etter ekstrem prematuritet

Overlevelsen blant ekstremt for tidlig fødte barn har økt dramatisk de siste ti-årene. Disse barna tilbringer store deler av fosterlivet utenfor mors liv. Langtidskonsekvenser av dette er lite kjent. Ved Barneklubben i Bergen har vi blant annet undersøkt lungefunksjon og arbeidskapasitet hos premature i barne-ungdomsårene og tidlig voksen alder.

Siden 1960-årene har overlevelsen blant ekstremt for tidlig fødte barn økt fra tilnærmet null til nærmere 80 %. Dette har mange årsaker, men utvikling av assistert ventilasjon og intensiv-medisin for nyfødte har vært avgjørende. Gjennom disse årene har alle syke nyfødte fått bedre behandling, samtidig som overlevelsen har økt dramatisk blant de minste premature som tidligere døde. "Pionerene" blant disse barna nådde voksen-alder først i 1990-årene. Vi kjenner derfor ikke langtids-effektene av disse endringene og hva det betyr for et lite menneske å tilbringe siste del av foster-livet utenfor sin mor. Langvarig oppfølging av premature barn er derfor viktig.

I denne studien undersøkte vi alle barn som ble født med svangerskapsalder ≤ 28 uker eller fødselsvekt ≤ 1000 gram i to perioder, tidlig på 1980- og 1990-tallet. Barnas mødre var bosatt i Hordaland eller Sogn og Fjordane. En person av samme kjønn, født til termin, rett før eller etter den premature, ble undersøkt som kontroll.

Vi har gjennomført to undersøkelser. Ved den første undersøkelsen var gjennomsnittsalderen i de to gruppene 18 og 10 år. Ved andre undersøkelsen var gjennomsnittsalder henholdsvis 17 og 25 år. Lungefunksjonen (FEV1) til premature var klart redusert, men det var stor variasjon. Det var få forskjeller mellom premature født på 1980- og 1990-tallet. I begge gruppene var dårlig utkomme knyttet til økt sykkelighet i nyfødtp perioden og spesielt til langvarig oksygenbehandling. Ved sammenlikning av data fra undersøkelsestidspunkt en og to, finner vi at både premature og kontroller får noe reduksjon i sin lungefunksjon, men forskjellen er stabil.

Vedrørende arbeidskapasitet er det en svak tendens til at premature har et dårligere oksygenopptak i forhold til kontroller, ved undersøkelsestidspunkt en. Denne forskjellen er statistisk mer tydelig ved undersøkelsestidspunkt to, men utviklingen til de to gruppene er lik. På tross av at lungefunksjonen er redusert hos premature, finner vi ikke at dette er en begrensende faktor for fysisk aktivitet. Trening viser seg å ha like stor effekt på oksygenopptaket både hos kontroller og premature. Premature derimot, trener mindre enn kontrollene. Treningsmengden ser ut til å være uavhengig graden av prematuritet, fødselsvekt og lungefunksjon (FEV1).

Aktivitet og trening på fritiden er viktig. Grunnlaget for aktivitet i voksenlivet legges i barne- og ungdomsårene. Vi ser at premature er mindre fysisk aktive, det er derfor viktig å oppfordre de til økt aktivitet på fritiden.

Deltakere:

Hege Synnøve Havstad (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Thomas Halvorsen (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Trond Markestad (Medveileder, Innlandet/Uib)

Adrenerg blokkade ved kardioplegi og reperfusjon

Prosjektansvarlig: **Geir Olav Dahle** (geir.olav.dahle@gmail.com), Helse Bergen HF

Ved de fleste hjertekirurgiske inngrep benyttes hjerte-lungemaskin og hjertet stanses under deler av operasjonen. Prosjektet vurderer i hvilken grad man kan bedre hjertefunksjonen ved å gi adrenerge blokkere som tilleggshandling til standardmetoden for midlertidig å stanse hjertet under åpen hjertekirurgi.

Avstengning av blodtilførsel (iskemi) til hjertet og gjenoppretting av denne (reperfusjon) kan forårsake både reversibel og irreversibel hjerteskaade. Det er vist at adrenerg blokkade har en beskyttende effekt mot slike skader. Ved hjertekirurgi er det som regel nødvendig å stanse hjertet midlertidig mens en hjerte-lunge-maskin overtar hjerte- og lungefunksjonen. Under mesteparten av denne stillstanden er hjertemuskelen uten blodtilførsel. For å beskytte hjertet benytter Haukeland Universitetssykehus kald repetert oksygenert blodkardioplegi (væske som hindrer hjertefunksjonen) som standard prosedyre. I tillegg til å tilføre oksygen med jevne mellomrom, reduseres hjertets oksygenbehov ved å sørge for absolutt hjertestans og nedkjøling. Til tross for god beskyttelse, ser en ofte en redusert hjertefunksjon, spesielt uttalt det første døgnet etter en slik operasjon. Vår forskningsgruppe har gjennom flere år utviklet en godt fungerende eksperimentell protokoll hvor man som forsøksdyr benytter griser i full kirurgisk narkose. Man har hele tiden forsøkt å legge dyremodellen så tett opp mot standard hjertekirurgiske prosedyrer for å optimalisere overføringsverdien mellom eksperimentell og klinisk hjertekirurgi.

Den eksperimentelle protokollen gjør det mulig å standardisere viktige faktorer som for eksempel anestesi og tiden med hjertestans. I tillegg kan det benyttes en rekke metoder for å måle funksjon, blodstrøm og metabolisme i hjertet som ikke er tilgjengelig i humane studier. Disse kan i gi viktige bidrag til å forklare og forstå observerte forandringer i hjertefunksjonen. I dette prosjektet undersøker vi om adrenerg blokkade gitt som tillegg til kald repetert oksygenert blodkardioplegi har en beskyttende effekt på hjertefunksjonen de første timene etter kardioplegisk hjertestans. I den første serien, ser vi at dyrene som får den kortlivede betablokkeren esmolol tilsatt til blodkardioplegi har en bedret hjertefunksjonen de tre første timene etter hjertet er startet opp igjen, sammenlignet med en tilsvarende gruppe som ikke får esmolol. I den andre serien har vi i stedet for esmolol vi undersøker den kombinerte beta- og alfablokkeren carvedilol på liknende måte. Denne serien er i analysefasen, og det ser ut som det er noe mindre effekter av dette. Parallelt har vi gjennomført en metodologisk studie med en kombinasjon av ultralydmetodikk og venstre ventrikeltrykk for å vurdere hjertefunksjonen. Denne studien er også på analysestadiet.

Det at adrenerg blokkade som tillegg til oksygenert blodkardioplegi bedrer postoperativ hjertefunksjon i denne eksperimentelle dyremodellen, er et viktig og nødvendig grunnlag for å kunne gjennomføre slike studier også i klinisk hjertekirurgi. Målet er å optimalisere hjertefunksjonen hos pasienter etter at de har gjennomgått en hjerteoperasjon.

Deltakere:

Geir Olav Dahle (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Christian Arvei Moen (Prosjektdeltaker, Uib), Pirjo-Riitta Salminen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Ketil Grong (Hovedveileder, Uio/Haukeland/Uib), Anne K. Jonassen (Medveileder, Uib), Knut Matre (Medveileder, Uib), Rune Haaverstad (Medveileder, Haukeland/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Moen Christian Arvei, Salminen Pirjo-Riitta, Dahle Geir Olav, Hjertaas Johannes Just, Grong Ketil, Matre Knut
Is strain by Speckle Tracking Echocardiography dependent on user controlled spatial and temporal smoothing? An experimental porcine study.

Cardiovasc Ultrasound 2013;11():32. Epub 2013 aug 22

PMID: 23964663

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Moen Christian Arvei, Salminen Pirjo-Riitta, Dahle Geir Olav, Hjertaas Johannes Just, Grong Ketil, Matre Knut
Multi-layer radial systolic strain vs. one-layer strain for confirming reperfusion from a significant non-occlusive coronary stenosis.
Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2013 Jan;14(1):24-37. Epub 2012 apr 24

PMID: 22531463

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Towards clinical application of MR renography. Optimization of technical performance and evaluation of clinical feasibility.

Prosjektansvarlig: **Eli B. Eikefjord** (eli.eikefjord@hib.no), Helse Bergen HF

Magnetisk resonans (MR) undersøkelse av nyrefunksjon.

Dynamisk kontrastforsterket MR og diffusjons-vektet MR muliggjør avbildning og kvantifisering av nyrens funksjon ved hjelp av hurtig opptaksteknikk og avansert bildeanalyse. Målet med forskningsstudien er å utvikle en MR-undersøkelse av høy teknisk kvalitet som gir nøyaktige og pålitelige mål på klinisk relevante nyrefunksjonsparametre.

Nyrens funksjon kan beskrives ved dens blodgjennomstrømning og filtrasjonsevne. Den mest brukte enheten som beskriver total nyrefunksjon (filtrasjon) er glomerulær filtrasjonsrate (GFR) som i klinisk praksis kan bestemmes med god nøyaktighet ved hjelp av blodprøver (Iohexol Clearance). For nyrens blodgjennomstrømning finnes per dags dato ingen klinisk referansemåte. I motsetning til MR gir blodprøver ingen mål på den enkelte nyren funksjon, heller ikke anatomisk informasjon. Ved MR-undersøkelse av nyrefunksjon fremstilles en unik informasjon om både nyrens form (anatomi) og funksjon som i kombinasjon kan gi en større forståelse for sykdomsutbredelse i nyren.

I utviklingen av undersøkelsesmetoden stilles en ovenfor en rekke tekniske og bildeanalytiske utfordringer. Ulike delmål i forskningsstudien handler om å dokumentere undersøkelsens tekniske kvalitet (bildekvalitet), diagnostiske kvalitet samt gjennomførbarhet i praksis. Dokumentasjon av undersøkelsens egenskaper er avgjørende for å kunne vurdere undersøkelsen for klinisk bruk. En godt teknisk utført MR-undersøkelse er kritisk for kvaliteten på bildedata som gir grunnlag for fysiologisk informasjon. I første delprosjekt undersøkte vi friske frivillige (n=10) med to ulike tekniske MR-opptaksmetoder for å studere hvorvidt ulike teknikker påvirker nøyaktigheten i de fysiologiske målene MR gir når en sammenligner med blodprøvesvar. I tillegg til fysiologiske mål evaluerte vi bildekvalitet både subjektivt og objektivt. Denne studien viste at de ulike MR-opptaksmetodene varierte betydelig i evnen til å gi nøyaktig mål på nyrefunksjon når vi sammenlignet med blodprøven. Variasjonen viste en tydelig sammenheng med hvor god bildekvaliteten ble evaluert for de to metodene. Dette indikerer at teknisk optimalisering av opptaksteknikken er svært viktig for å sikre god pålitelighet i MR-mål på nyrefunksjon. Resultater fra denne delstudien har blitt innsendt til internasjonal MR-konferanse og et artikkelmanuskript vil snart sendes inn til fagfelleevaluering i internasjonalt radiologi-tidsskrift.

I andre delprosjekt har friske frivillige (n=20) blitt undersøkt med samme MR-opptaksmetode to ganger (datainnsamling ferdigstilt januar 2014). MR-opptaksmetoden er videreutviklet og forbedret fra første delprosjekt. Fra dette datagrunnlaget studerer en blant annet hvorvidt samme MR-metode gir stabile nyrefunksjonsverdier i samme individ (og mellom individ) sammenlignet med blodprøven Iohexol Clearance. Videre studerer en hvorvidt MR-mål på blodgjennomstrømning viser stabilitet og i hvilken grad disse er i overensstemmelse med referanseverdier i litteraturen. Dataanalysen av dette materialet er i prosess og vil i løpet av første halvår 2014 bli klargjort for publisering i internasjonalt tidsskrift.

Forskningspublikasjoner 2013.

- Eikefjord E, Andersen E, Monssen JA, Hodneland E, Zoellner F, Hansson E, Lundervold A, Rørvik J. 3D dynamic contrast-enhanced (DCE) MR renography - Evaluation of image quality and estimation of GFR comparing KWIC and FLASH sequences. Submitted Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB. Milan, Italy, 10-16 May 2014.
- Eikefjord E, Andersen E, Monssen JA, Hodneland E, Zoellner F, Lundervold A, Rørvik J. Intra individual comparison of radial and conventional 3D spoiled gradient echo recalled (SPGR) sequences for dynamic contrast-enhanced (DCE) MR Renography; impact on image quality and estimation of renal functional parameters. Manuscript in progress, planned for submission March 2014.

Deltakere:

Eli Nina Eikefjord (PhD-kandidat, Uib/Hib), Erlend Hodneland (Postdoktor, Uib), Jan Anker Monssen (Prosjektdeltaker, Haukeland), Jarle Rørvik (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Arvid Lundervold (Medveileder, Uib/Uio), Erling Andersen (Medveileder)

Forskerutdanning - dr.grad 911643

Utvikling og validering av vwMTR som indikator på de-/remyelinisering i dyremodeller for multippel sklerose.

Prosjektansvarlig: **Sveinung Fjær** (sveinung@fjaer.com), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for Multippel sklerose.

Påvise myelinendringer i hjernen med MR

Myelin er en av nervesystemets sentrale bestanddeler - det beskytter nervernes utløpere, og sikrer rask overføring av nerveimpulser. Konvensjonelle magnetresonanstomografimetoder (MRI) kan ikke påvise endring av myelin i hjernen. I dette prosjektet vil vi validere en MR-metode som kan påvise myelinendringer.

Magnetresonanstomografi (MRI) brukes både i diagnostikk og for å vurdere sykdomsprogresjon ved multippel sklerose (MS). Ved de vanligste MR-teknikkene påviser man en betennelsesreaksjon som er karakteristisk for MS, men man kan ikke bruke dem til å vurdere om det er endringer i en pasients myelinstatus. Ved å bruke en MR-avbildningsteknikk kalt magnetization transfer imaging (MTI), kan myelinkonsentrasjon indirekte påvises. I dette prosjektet har vi sett på en spesiell MTI metode, kalt magnetization transfer ratio (MTR). MTR er en relativt rask MTI-metode som gir en indikasjon på myelinkonsentrasjonen i hjernen. Vi ønsker å vise at denne metoden er egnet til å påvise endringer i myelinkonsentrasjon over tid i forskjellige områder av hjernen. Valideringen gjøres i to musemodeller for MS.

Den såkalte cuprizone-modellen for de- og remyelinisering gir store myelinendringer i hele hjernen. Foreløpige resultat viser at MTR kan påvise myelinendringer før konvensjonelle MR-teknikker viser noe, samt i områder som ser normale ut i konvensjonell MR. MR-resultatene er validert ved å se på myelinfargede snitt av musehjernen i mikroskop.

Den andre musemodellen som skal gjennomføres kalles eksperimentell autoimmun encephalomyelitt (EAE), og gir flere lokale områder med demyelinisering og vil være en god modell for å se om MTR klarer å påvise myelinendringer i små områder.

Som en del av prosjektet utvikles det programvare for å analysere MR-bilder av musehjerter. Dette innebærer å automatisk dele hjernen inn i anatomisk interessante områder og vurdere om det er myelinendring i området.

Deltakere:

Sveinung Fjær (PhD-kandidat, Uib), Kjell-Morten Myhr (Hovedveileder, Uib/Haukeland)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Haász Judit, Westlye Erling T, Fjær Sveinung, Espeseth Thomas, Lundervold Arvid, Lundervold Astri J
General fluid-type intelligence is related to indices of white matter structure in middle-aged and old adults.
Neuroimage 2013 Dec;83():372-83. Epub 2013 jun 19
PMID: 23791837

Fjær Sveinung, Bø Lars, Lundervold Arvid, Myhr Kjell-Morten, Pavlin Tina, Torkildsen Oivind, Wergeland Stig
Deep gray matter demyelination detected by magnetization transfer ratio in the cuprizone model.
PLoS One 2013;8(12):e84162. Epub 2013 des 30
PMID: 24386344
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Forskerutdanning - dr.grad 911647

Maternal folic acid supplementation and congenital malformations.

Prosjektansvarlig: **Trude Gildestad** (gildestad@yahoo.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Knowledge whether folic acid supplementation is safe for the women and their children, with the goal to reduce the number of birth defects in the population, is important for health promotion strategies.

Intake of folic acid supplements before and during the first months of pregnancy reduces the risk of neural tube defects in the newborn and maybe other births defects as well. Although more than 60 countries have introduced mandatory food fortification of folate to reduce the risks of birth defects, most countries in Europe, including Norway, have been reluctant to promote folate fortification of staple food because adverse effects have not been ruled out.

In a population-based cohort study using national health registers in Norway, we investigate later health consequences for mother and child of supplemental folic acid in pregnancy, and specifically, explore the offspring's risk of specific congenital malformations. Information on individual dietary supplementation intake has been recorded in the notification form in the Medical Birth Registry of Norway from 1999 onwards. Birth defect cases are ascertained from the Medical Birth Registry, the Causes of Death Register, the National Insurance Scheme, and the National Patient Register. Mother's educational level is obtained from the National Education Database and household income from Statistics Norway.

The association between folic acid supplementation before/during pregnancy and health outcomes in the new born is currently investigated in a birth cohort (700,000 children), and evaluated by appropriate logistic regression models for estimation of odds ratios. The paper on folic acid supplements before pregnancy and risk of neural tube defects is ready to be submitted January, 2014.

Knowledge whether folic acid supplementation is safe for the women and their children, with the goal to reduce the number of birth defects in the population, is important for health promotion strategies, such as continued recommendations of folic acid supplementation, or alternatively, folate food fortification of staple food in Norway and other European countries. Thus, the results of the project may be of substantial public health importance.

Deltakere:

Trude Gildestad (PhD-kandidat, Uib), Anne Kjersti Daltveit (Prosjektdeltaker, Fhi/Uib), Kari Klungsøyr (Prosjektdeltaker, Uib/Fhi), Roy Miodini Nilsen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Nina Øyen (Hovedveileder, Uib/Fhi/Haukeland), Stein Emil Vollset (Medveileder, Fhi/Uib), Tone Bjørge (Medveileder, Fhi/Uib)

Forskerutdanning - dr.grad 911769

Primary aldosteronism: a study of diagnostic approach and treatment outcome in Western Norway

Prosjektansvarlig: **Marianne Aardal Grytaas** (marianne.grytaas@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Primær hyperaldosteronisme (PHA) betegner overproduksjon av hormonet aldosteron fra binyrene, som fører til høyt blodtrykk. Prosjektet består av en retrospektiv del, hvor vi har samlet data fra alle pasienter som har vært utredet for PHA ved Haukeland fra 1998-2012, og en prospektiv del, hvor vi følger alle som diagnostiseres med tilstanden fra 2013, både for å vurdere status ved baseline, samt effekt av behandling.

For den retrospektive delen er alle data innsamlet. Ca. 130 pasienter fikk diagnosen PHA eller sannsynlig PHA fra 1998-2012, og kliniske data, lab.data, svar på supplerende undersøkelser og valgt behandling er registrert i database. Statistisk analyse skal startes ila vinteren 2014, for planlagt publisering ila året.

Vinteren 2013 utførte vi en studie med evaluering av pasientnær kortisolanalyse ved binyrevenekateterisering på PHA-pasienter. 21 pasienter var inkludert, or resultatene ble publisert i tidskriftet "Endocrine Connections" i november 2013. Undertegnede er på denne artikkelen 2. forfatter, og artikkel er ment å inngå i min PhD-grad. Førsteforfatter har allerede sin PhD-grad fra tidligere.

For den prospektive delen av vår PHA-studie, startet inklusjon av pasienter sommeren 2013. Vi inkluderte da pasienter som hadde vært til utredning fra vinteren 2013. Til nå har 30 pasienter samtykket til å delta, som er nesten alle som har vært til utredning ved Haukeland i denne perioden. Vi er derfor svært fornøyde med antall inkluderte så langt. Inklusjon av nye pasienter planlegges å fortsette ut 2014. Alle pasienter går gjennom grundige baselinundersøkelser, og følges opp 3 mnd etter oppstart definitiv behandling, med ny planlagt oppfølging også etter 12 mnd. Vi monitorerer da behandlingseffekt blant annet på blodtrykk, hjertet (ved hjelp av ultralyd) og hormonverdier. Resultatene fra denne prospektive studien planlegges publisert som en artikkel.

Som delstudie av den prospektive studien har vi også startet opp en MR-studie av hjertet på en undergruppe av PHA-pasientene, hvor 9 pasienter og til nå 12 friske kontroller er inkludert. Vi sammenlikner da arrvevsforandringer i hjertemuskulaturen hos PHA-pasienter sammenliknet med friske. Resultatene fra denne studien planlegges også som en artikkel. PHA-pasienten vil i tillegg gjennomgå ny MR-undersøkelse 12 mnd. etter oppstart definitiv behandling, for å se evt. tilbakegang av tidligere hjertefunn ved baselineundersøkelsen.

Deltakere:

Eystein Sverre Husebye (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/Uib), Marianne Grytaas (PhD-kandidat, Haukeland), Gunnar Mellgren (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Kristin Viste (Prosjektdeltaker), Melissa Jørstad (Prosjektdeltaker), Paal Methlie (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Kristian Løvås (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Hrafnkell B Thordarson (Medveileder, Haukeland), Michael Brauckhoff (Medveileder, Haukeland)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Viste Kristin, Grytaas Marianne A, Jørstad Melissa D, Jøssang Dag E, Høyden Eivind N, Fotland Solveig S, Jensen Dag K, Løvås Kristian, Thordarson Hrafnkell, Almås Bjørg, Mellgren Gunnar

Efficacy of adrenal venous sampling is increased by point of care cortisol analysis.

Endocr Connect 2013;2(4):236-42. Epub 2013 nov 15

PMID: 24169597

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Forskerutdanning - dr.grad 911612

Long-term medical and social consequences of cancer in childhood and adolescence

Prosjektansvarlig: **Maria Winther Gunnes** (maria.gunnes@isf.uib.no), Helse Bergen HF

Long-term medical and social consequences og cancer in childhood, adolescence and young adulthood

The general aim of this project is to examine later medical and social disabilities in individuals diagnosed with cancer in childhood and adolescence (below 25 years of age). More specifically, the project aims at exploring the relationship between cancer in childhood and adolescence and outcomes in adulthood in a national cohort.

The project aims at exploring the relationship between cancer in childhood and adolescence and outcomes in adulthood in a national cohort by linking the information from the Cancer Registry of Norway to information in other national registries that include data on subsequent health outcomes, medical disabilities, income, family status, social security benefits and unemployment compensation. Cancer is a rare occurrence in childhood and adolescence, with age-standardized incidence rates in the 1990s equaling 140 per million for children aged 0-14 years, and 157 per million for ages 0-19 years. Survival for childhood cancer has improved dramatically the last decades with 5 year survival rates currently in the range of 70-80%, and consequently, there are rising numbers of adult survivors of cancer in childhood, adolescence and young adulthood in the population. These survivors receive follow-up for 5-10 years after treatment for their malignancy, but after this, there is no organized follow-up of these patients in Norway. This project aims at identifying problem areas within this cohort, with regards to both medical and social consequences, and to describe these in great detail, with the aim that this will contribute to gaining better knowledge on how to best follow these survivors into and during adulthood. The first focus for this PhD is to look at fertility and marriage for the survivors as well as fetal/neonatal outcome of their babies, and compare these to the general population, born within the same time period as the survivors. By increasing the knowledge in this field, one will perhaps be better situated for counseling the survivors on possible future risks for establishing a family, as well as trying to establish optimal treatment regimens with equal or improved survival rates with focus on minimizing late-effects.

Deltakere:

Tone Bjørge (Prosjektleder, Fhi/Uib), Maria Winther Gunnes (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Ellen Ruud (Prosjektdeltaker, Ous), Rolv Terje Lie (Prosjektdeltaker, Fhi/Uib), Sara Ghaderi (Prosjektdeltaker, Uib), Dag Moster (Hovedveileder, Uib/Haukeland/Fhi)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Ghaderi S, Engeland A, Moster D, Ruud E, Syse A, Wesenberg F, Bjørge T
Increased uptake of social security benefits among long-term survivors of cancer in childhood, adolescence and young adulthood: a Norwegian population-based cohort study.
Br J Cancer 2013 Apr 16;108(7):1525-33. Epub 2013 mar 12
PMID: 23481179

Forskerutdanning - dr.grad 911320

Behandling av sosial fobi og panikklidelse med en trinnvis behandlingsmodell

Prosjektansvarlig: **Thomas Haug** (thomas.haug@psykp.uib.no), Annen institusjon med avtale med Helse Vest

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Prediktorer for utfall ved behandling av angstlidelser

Prosjektet tar sikte på å identifisere faktorer som er forbundet med utfall ved behandling av angstlidelser med kognitiv atferdsterapi i ulike formater. Dette belyses gjennom en systematisk litteraturgjennomgang og meta-analyse, samt utforskning av betydningen av ulike baseline- og prosessvariabler for utfall av behandling i en RCT studie.

Prosjektet er en del av prosjektet "Angst hos barn og voksne. Kartlegging og behandling" der effekten av manualisert ansikt-til-ansikt kognitiv atferds terapi (KAT) blir sammenliknet med en KAT basert trappetrinnsmodell for panikklidelse og sosial angstlidelse i en randomisert kontrollert studie.

Behandlingen har funnet sted i 9 voksenpsykiatriske poliklinikker i Helse Vest. Trappetrinnsmodellen består av 3 trinn: psykoedukasjon, internett basert selvhjelpsbehandling og manualisert ansikt-til-ansikt KAT. Samlet tar prosjektet sikte på å gi implikasjoner for hvilken behandling som passer for ulike pasienter med angstlidelser, hvordan behandling kan optimaliseres for å gi økt effekt, og dermed hvordan flest mulig pasienter kan få effektiv behandling for sin angstlidelse.

Den 1. studien er en meta-analyse og meta-regresjon av 56 publiserte randomiserte kontrollerte studier av selvhjelpsbehandling for angstlidelser. Resultatene fra denne studien indikerer at selvhjelpsbehandling har stor effekt sammenliknet med venteliste eller placebo behandling, og tilsvarende effekt som det en finner for ansikt-til-ansikt behandling. Videre indikerer resultatene at computerbasert selvhjelp er mer effektivt enn behandling med selvhjelps bøker, og en fant bedre utfall i studier som var utført på deltakere rekruttert gjennom massemedia og lignende, enn i studier som hadde rekruttert pasienter fra klinikken. Veiledning fra en terapeut synes bare i liten grad å ha innvirkning på utfallet av behandling. Resultatene fra denne studien indikerer at selvhjelps behandling kan være et vesentlig bidrag for at flere personer med angstlidelser kan få effektiv behandling.

Den 2. studien undersøker sammenhengen mellom utfall av KAT behandling for panikklidelse og sosial angstlidelse og, på den ene siden alliansen pasienten opplever å ha til sin terapeut, og på den annen side terapeutens kompetanse i utførelsen av den aktuelle behandlingen. Terapeutens og pasientens vurdering av den terapeutiske alliansen blir kartlagt gjennom spørreskjema underveis i behandlingen, og terapeutens kompetanse blir vurdert av uavhengige eksperter gjennom videoskåring av 1-2 timer fra hver behandling. Denne studien inkluderer 88 pasienter behandlet av 22 ulike terapeuter. Resultater indikerer at høyere kompetanse hos terapeuten er assosiert både med bedre utfall av behandlingen og større sannsynlighet for at pasienten gjennomfører behandlingen. Bedre allianse mellom terapeut og pasient synes også å være assosiert med et bedre utfall, spesielt når alliansen blir målt sent i behandlingen.

I den 3. studien undersøker hvordan blant annet sosial fungering, komorbiditet, varighet og alvorlighet av angstlidelsen henger sammen med effekt av henholdsvis ansikt-til-ansikt KAT behandling, og mer lavintensiv behandling som psykoedukasjon og veiledet selvhjelp. Resultater indikerer at pasienter med lavere sosial fungering, mer alvorlige konsekvenser av sin angstlidelse og komorbid personlighetsproblematikk har dårligere utfall av behandlingen. Denne sammenhengen er tilsvarende for ansikt til ansikt KAT og veiledet selvhjelp, men det er en noe sterkere tendens blant pasienter med panikklidelse enn sosial angstlidelse. Videre indikerer resultatene at pasienter med en eller flere komorbide angst lidelser har et bedre utfall uavhengig av type behandling, og at pasienter komorbid depresjon også har bedre utfall, men kun for behandling med veiledet selvhjelp.

Deltakere:

Thomas Haug (PhD-kandidat, Uib), Odd E. Havik (Hovedveileder, Uni/Uib)

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

T. Haug, T. Nordgreen, L.G. Øst, T. Tangen, G. Kvale, G. Andersson, P. Carlbring, E. Heiervang, O.E. Havik
Face to Face CBT and Guided self-help. Predictors and moderators of outcome. Results from an effectiveness trial.
Symposium presentation at Annual Conference for European Association of Behavioral and Cognitive Therapies, Marrakech

Impact of a surgical checklist on safety culture, morbidity and mortality

Prosjektansvarlig: **Arvid Steinar Haugen** (Arvid.Haugen@Helse-Bergen.no), Helse Bergen HF

Uønskede hendelser og komplikasjoner forekommer hos opptil 15% av inneliggende pasienter ved norske sykehus. Omtrent halvparten kan relateres til kirurgi aktivitet. Vi undersøker om Verdens Helseorganisasjons 'Sjekkliste for Trygg Kirurgi' kan bedre sikkerhetskulturen, redusere komplikasjoner og mortalitet etter kirurgiske operasjoner.

I 2008 lanserte Verdens Helseorganisasjon kampanjen "Safe Surgery Saves Lives" med 'Sjekklisten for Trygg Kirurgi'. I en global studie av sjekklistens effekt på komplikasjoner og dødelighet etter kirurgi, utført ved åtte sykehus i åtte land, fant en signifikant reduksjon av både komplikasjoner og dødelighet. Effekten var størst for lavkostnadsland, mens virkningsmekanismene var ukjente. I to nylig publiserte systematiske oversiktsartikler etterlyses randomisert kontrollerte studier for å få sikrere kunnskap om effekten. Ved hjelp av en stegvis gruppe randomisert kontrollert studie er vår hensikt å undersøke om sjekklisten har effekt på sikkerhetskultur i operasjonsavdelingen, komplikasjoner og dødelighet ved sykehus i Helse Vest.

Sjekklisten for Trygg Kirurgi består av tre deler, hvor hele operasjonsteamet samles og gjennomgår punktene; (1) "Forberedelse (før innledning av anestesi)", (2) "Time-out (før operasjonsstart)" og (3) "Avslutning (ved operasjonsslutt)". Sjekklisten er designet for blant annet å bedre kommunikasjon og utveksling av kritisk informasjon i teamet og for å fungere som en sikkerhets-barriere mot uønskede hendelser på operasjonsstuen.

Prosjektet består av tre delstudier. I den første studien ble spørreskjemaet (Hospital Survey on Patient Safety Culture) validert og resultatene sammenlignet med tilsvarende undersøkelser fra flere land. Vi undersøkte hvordan pasientsikkerhetskulturen ble oppfattet av 575 kirurgisk ansatte (kirurger, anestesileger, anestesi og operasjonssykepleiere, samt støttepersonale) ved Haukeland Universitetssykehus før innføring av sjekklisten. Sammenlignet med data fra USA og Nederland var oppfatningen av pasientsikkerhetskulturen generelt mindre positivt hos vårt operasjonspersonale. Norsk helsepersonell hadde betydelig lavere gjennomsnittskår enn amerikansk helsepersonell når det gjaldt rapportering av uønskede hendelser, tilbakemeldinger ved slik rapportering og oppfatning av at man har en lærende organisasjon i forhold til pasientsikkerhet. Spørreskjemaet ble vurdert til å ha god gyldighet for dette utvalget.

Den andre studien var en kontrollert prospektiv kohort studie som undersøkte sjekklistens effekt på endringer i sikkerhetskulturen, og ble utført på Haukeland Universitetssykehus. Innføring av sjekklisten ble randomisert i intervensjonsgruppen (ortopedi, thorax- og nevrokirurgi), mens kontrollgruppen (gastro, urologi, barn, endokrinologi, gynekologi/obstetikk, plastikk, øre-nese-hals og kjevekirurgi) ikke fikk sjekkliste intervensjonen i samme tidsperiode. Vi fant at det var endring i intervensjonsgruppen på to sikkerhetskulturfaktorer: (1) reduksjon av rapportering av nærhendelser og (2) økt opplevelse av at man er adekvat bemannet for å håndtere arbeidsmengden og vanskelige situasjoner. Generelt var det liten endring i kulturen etter innføring av sjekklisten.

Den tredje studien i prosjektet, er en stegvis gruppe randomisert kontrollert studie av sjekklistens effekt på komplikasjon, liggetid og dødelighet. Studien omfatter pasienter i Helse Vest (Bergen og Førde). Arbeid med publisering av resultatene pågår med mål om å bidra til sikrere kunnskap om sjekklistens effekter.

Studien er tilknyttet den regionale helsefaglige forskningsinnsatsningen i Helse Vest: forskningsprogram i kunnskapsbasert praksis innen helsefag. Satsingen skal blant annet generere ny kunnskap ved å studere, vurdere og forbedre fagutøvelsen innen rammen av kunnskapsbasert praksis.

Deltakere:

Arvid Steinar Haugen (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Barthold Vonen (Prosjektdeltaker, Uit), Geir Egil Eide (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uio/Uib), Karina Aase (Prosjektdeltaker, Uis), Stian Kreken Almeland (Prosjektdeltaker, Unn), Stig Harthug (Hovedveileder, Uib/Uio/Haukeland/Fhi), Eirik Søfteland (Medveileder, Haukeland), W. Nortvedt Monica (Medveileder, Uio/Hib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Haugen A S, Søfteland E, Eide G E, Sevdalis N, Vincent C A, Nortvedt M W, Harthug S
Impact of the World Health Organization's Surgical Safety Checklist on safety culture in the operating theatre: a controlled intervention study.

Br J Anaesth 2013 May;110(5):807-15. Epub 2013 feb 12

PMID: 23404986

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Haugen Arvid Steinar, Muruges Shamini, Haaverstad Rune, Eide Geir Egil, Søfteland Eirik

A survey of surgical team members' perceptions of near misses and attitudes towards Time Out protocols.

BMC Surg 2013;13():46. Epub 2013 okt 9

PMID: 24106792

Øvrige vitenskapelige artikler (2)

Høyland S, Haugen AS, Thomassen Ø.

The nature of operating room time in interdisciplinary surgical operations.

I: 11th International Probabilistic Safety Assessment and Management Conference and the Annual European Safety and Reliability Conference 2012, 25-29 June 2012, Helsinki, Finland. Curran Associates, Inc. 2012 ISBN 978-1-62276-436-5. s. 5987-5996

Høyland S, Aase K, Hollund JG, Haugen AS.

What Is It About Checklists? Exploring Safe Work Practices In Surgical Teams.

In: Bieder C, Bourrier M, eds. Trapping Safety into Rules How Desirable and Avoidable is Proceduralization of Safety? 1 edn. Farnham: Ashgate Publishing Ltd, February 2013: 164-88. ISBN: 978-1-4094-7414-2

Immuno-endocrine interactions in autoimmune Addison's disease

Prosjektansvarlig: **Alexander Hellesen** (rhe062@med.uib.no), Helse Bergen HF

Immunologiske mekanismer ved autoimmun Addisons sjukdom

Ved autoimmun Addisons sjukdom (AS) går immunforsvaret til angrep på binyrebarken. Interferoner har vist seg å vere assosiert med ei rekke autoimmune sjukdommar. Vi har vist at binyrebarkceller er følsame for interferoner og at eksponering for desse potensielt kan bidra til utvikling av AS hos individ med genetisk predisposisjon for sjukdommen.

Pasientar med autoimmun Addisons sjukdom (AS) manglar evna til å produsere viktige hormon som kortisol og aldosteron. Denne mangelen skuldast at immunforsvaret går til angrep på binyrebarken og tek livet av cellene som produserer desse hormona. Det er ikkje kjent kva som set i gong denne reaksjonen og kva for delar av immunforsvaret som er aktiv i prosessen. I dette prosjektet undersøker vi derfor potensielle mekanismer som kan bidra til destruksjon av binyrebarkceller og utvikling av AS.

Dei fleste pasientane med AS har påviselege antistoff i blodet retta mot protein i binyrebarken, og desse vert nytta som diagnostiske markørar. Det har tidlegare blitt beskrive utvikling av slike antistoff og andre kliniske kjenneteikn ved AS hos individ som mottek interferon-behandling for tilstandar som t.d. kronisk hepatitt C virus infeksjon. Dette tyder på at interferoner potensielt kan bidra til utvikling av sjukdommen. I 2013 har vi undersøkt denne mogelegheita ved å sjå på korleis interferoner påverkar cellene i binyrebarken.

Vi har vist at binyrebarkceller er følsame for interferoner og at eksponering for desse fører til auka celledød og potensielt gjer cellene i binyrebarken meir sårbare for eit angrep frå immunforsvaret ved å skilje ut signalstoff som kan tiltrekkje seg skadelege celler og auke produksjonen av protein som immunforsvaret reagerer på. Hos individ som har ein genetisk predisposisjon for AS, kan dette vere ein av dei aktive mekanismane som bidreg til utvikling av sjukdommen. Arbeidet vil bli publisert i løpet av første kvartal 2014.

Deltakere:

Alexander Hellesen (PhD-kandidat, Uib), Eystein Sverre Husebye (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Eirik Bratland (Medveileder, Uib)

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Nasjonalt register for organspesifikke autoimmune sykdommer
(Registeret er eneste datakilde.)

Forskerutdanning - dr.grad 911767

Pasientfornøydhhet og kliniske resultater etter tre ulike kirurgiske metoder for dekomprimering av Lumbal Spinal Stenose. En randomisert kontrollert studie som sammenligner laminarthrectomi, bilateral laminotomi og unilateral laminotomi med crossover.

Prosjektansvarlig: **Erland Hermansen** (erland.hermansen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

NORDSTEN-study. Spinal Stenosis Trial.

Det er godt dokumentert at kirurgisk behandling av Lumbal Spinal Stenose (LSS) gir bedre resultater enn ikke-kirurgisk behandling. Det er ikke dokumentert hvilken kirurgisk metode som gir best resultater, og det er heller ikke avklart hvor mye av det stenotiske området en bør fjerne. Denne studien tar sikte på å avklare hvilken disse spørsmålene.

Lumbal spinal stenose (LSS) er i dag den vanligste indikasjon for operative inngrep i lumbal columna (lenderyggen). Spinal stenose defineres som en avsmalning/forsnevring av spinal kanalen, som gir en kompresjon (trykk) og ischemi (blodmangel) av nerve strukturer. Dette kan gi en nevrogen claudicatio (smerte i beina ved gange, nummenhet og kraftsvikt i beina og ustøhet). Effekten av kirurgi for denne tilstanden er godt dokumentert. Ulike kirurgiske metoder benyttes men felles for dem er at de er dekomprimerende prosedyrer, hvor man fjerner deler av buen (laminotomi), fjerner medialsiden av bueleddene (medial facetectomi), og fjerner det gule ligamentet (flavectomi). Metodene varierer mye med hensyn til kirurgisk teknikk, grad av kirurgisk traume og operasjonstid. Denne studien tar sikte på å sammenligne tre ulike kirurgiske metoder for dekompresjon av spinalkanalen.

Bilateral laminotomi innebærer å gjøre laminotomien bilateralt, med bilateral tilgang. Unilateral laminotomi med crossover innebærer en unilateral tilgang til spinalkanalen, med unilateral løsning av paravertebral muskulatur. Den tredje metoden for å dekomprimere spinalkanalen er laminarthrectomi. Denne metoden innebærer en osteotomi i basis av prosessus spinosus på overliggende og underliggende virvel til det nivået som skal dekomprimeres. Det finnes ikke mange studier som sammenligner kirurgiske metoder ved spinal stenose, og de få studiene som finnes er av varierende kvalitet med tanke på pasientantall, randomisering og oppfølgingstid.

LSS er en klinisk-radiologisk diagnose, slik at pasientene må ha radiologiske funn og kliniske symptomer forenlig med spinal stenose. Det er gjort en rekke radiologiske undersøkelser av pasientene med og uten symptomer på spinal stenose, slik at visse radiologiske kriterier foreligger, men det er ikke gjort radiologiske undersøkelser som sammenligner forskjellige kirurgiske metoder. Vi har valgt å undersøke tverrsnittareal som et mål på LSS. Per i dag kan man ikke sikkert si hvor stenotisk en spinalkanal må være før det gir symptomer for pasientene, man kan heller ikke si hvor mye man må dekomprimere for å gi pasientene varige gode resultater.

Hovedmålet i denne studien er å kartlegge endring i funksjon og smerte i behandlingsgruppene, men også pasienttilfredshet, endring i livskvalitet, komplikasjoner, reoperasjoner, og om den ene metoden gir et større areal postoperativt enn den andre og om dette påvirker utfallet. Vi ønsker derfor å gjøre en randomisert studie som sammenligner kliniske og radiologiske resultater ved "laminarthrectomi", "bilateral laminotomi", og "unilateral laminotomi med cross-over". Denne studien planlegges som en multisenterstudie, der flere sykehus i Norge vil være involvert.

Deltakere:

Kari Indrekvam (Prosjektleder, Uib), Erland Hermansen (PhD-kandidat, Uib/Helsesunnm), Christian Hellum (Medveileder, Uio/Ous)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Hermansen Erland, Moen Gunnar, Barstad Johan, Birketvedt Rune, Indrekvam Kari
Laminarthrectomy as a surgical approach for decompressing the spinal canal: assessment of preoperative versus postoperative dural sac cross-sectional areal (DSCSA).
Eur Spine J 2013 Aug;22(8):1913-9. Epub 2013 mar 15
PMID: 23494757

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Forskerutdanning - dr.grad 911714

[123I]FP-CIT SPECT in Dementia with Lewy bodies: Predictive power and clinical correlates

Prosjektansvarlig: **Françoise van den Haak-Siepel** (f.j.vandenhaak.siepel@gmail.com), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM).

Gir reduksjon av dopamin-opptak målt med [123I]FP-CIT SPECT i hjernen mer innsikt i diagnose, prognose og de spesifikke mekanismene bak de kliniske symptomene i demens med Lewy-legemer?

Antall personer som får en demenssykdom forventes å øke. Demens med Lewy-legemer (DLB) er den nest vanligste årsaken til degenerativ demens, og deler vanlige kliniske og patologiske kjennetegn med andre undergrupper av demens. Pasienter med DLB lider ofte av symptomer som hallusinasjoner, kognitive svingninger og parkinsonisme. De spesifikke mekanismene som ligger bak de ulike kliniske symptomene i DLB er lite kjent, og derfor foreligger det heller ingen mekanismebaserte terapier, samt at det eksisterer svært få behandlinger som retter seg mot symptomene.

Dopaminerg bildebehandling av dopaminaktive transportere (DAT) scan, som [123I]FP-CIT SPECT, har i økende grad blitt en del av utredningen og diagnostiseringen av DLB grunnet den alvorlige nigrostriatale dopaminerge degenereringen med tap av dopaminopptak i nucleus caudatus og putamen. I tillegg påvirkes det dopaminerge systemet ved Parkinson's sykdom og DAT scan ble brukt som diagnostisk markør.

Målet med dette prosjektet er å undersøke sammenhengen mellom striatal dopaminaktivitet basert på [123I]FP-CIT SPECT og psykiatriske, kognitive og motoriske symptomer i det kliniske og longitudinelle sykdomsforløpet hos pasienter med DLB og Parkinson's sykdom.

Første del av studien fokuserer på pasienter med normale SPECT-bilder, som viste symptomer på DLB, og på pasienter med unormale SPECT-bilder, men som ikke hadde kliniske symptomer. Studien viser at systematisk visuell analyse av [123I]FP-CIT SPECT kan hjelpe i deteksjon av DLB før pasienten har utviklet kliniske symptomer, og at det finnes pasienter som oppfylle kliniske kriterier for sannsynlig DLB men som har en normal scan.

I andre del av studien (2013) ble det fokusert på kognitiv svikt hos pasienter med Parkinson's sykdom. Kognitiv svikt er vanlig hos disse pasientene, og påvirker pasientenes daglige fungering, men mekanismene for tidlig kognitiv svikt er ikke kjent. Mål i denne del av studien var derfor å utforske sammenhengen mellom striatal dopaminerg patologi og kognitiv svikt i Parkinson's sykdom. Data fra basen Parkinson's progression markes initiative (PPMI) ble brukt. De kliniske symptomene ble delt opp i grupper avhengig av funksjon: hukommelse, visuospatiell og eksekutiv og var koblet til kvantitative [123I]FP-CIT SPECT-resultater for 339 pasienter. Vi fant støtte for hypotesen om at nigrostriatal dopaminerge patologi bidrar til eksekutiv dysfunksjon, men ikke hukommelses- og visuospatial svikt.

I del tre av studien ble [123I]FP-CIT SPECT-bilder av pasienter med mistanke om DLB koblet til psykiatriske, kognitive og motoriske symptomer og deretter evaluert kvantitativt.

Deltakere:

Françoise Siepel (PhD-kandidat, Uib), Dag Årsland (Hovedveileder, Ahus), Eli Renate Gruner (Medveileder, Uib), Mona Kristiansen Beyer (Medveileder, Haukeland/Sus)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Siepel Françoise J, Rongve Arvid, Buter Tirza C, Beyer Mona K, Ballard Clive G, Booij Jan, Aarsland Dag (123I)FP-CIT SPECT in suspected dementia with Lewy bodies: a longitudinal case study.

BMJ Open 2013;3(4):. Epub 2013 apr 8

PMID: 23572198

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Forskerutdanning - dr.grad 911531

A whole-genome approach to monogenic and type 1 diabetes in children: Copy-number variation and exome screening

Prosjektansvarlig: **Henrik Underthun Irgens** (henrik.underthun.irgens@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Diabetes er blitt en folkesykdom. Målet til prosjektet er å identifisere nye diabetesgener slik at en kan bedre diagnostikken og finne målrettet og bedre behandling av diabetes.

Diabetes er en folkesykdom med epidemisk økende forekomst og høy grad av sykkelighet. Nylig har det vært et gjennombrudd når det gjelder identifikasjon av diabetesrisikogener. Selv om genom-vide assosiasjonsstudier av type 2 diabetes har vært vellykket for å finne vanlige gen-varianter assosiert med diabetes, synes verdien begrenset for å kunne predikere utvikling av diabetes og dens komplikasjoner. Kandidatgen og posisjonell kloning av gener som forårsaker monogen diabetes og diabetes type 1B har imidlertid ført til identifisering av minst ti diabetesgener hvor den prediktive verdien er svært høy. I tillegg har flere av disse genene vist seg å kunne føre til målrettet og bedre behandling og dermed redusere komplikasjoner man vanligvis ser ved diabetes. Derfor ønsker vi fortsatt å fokusere på familiestudier og monogen diabetes.

Vi har som hypotese at det er uoppdagede diabetesgener som kan identifiseres hos pasienter med monogen diabetes og type 1B diabetes ved en systematisk tilnærming med genom-vid kopinummervariantanalyse og dybdesekvensering av eksomet (alle genene). Ved hjelp av våre to nasjonale registre for monogen (MODY) og barnediabetes, ønsker vi å screene utvalgte tilfeller med kopinummervariantanalyse og dybdesekvensering. Vår forskning er tverrfaglig, har en translasjonell tilnærming, passer med Nasjonal strategi for diabetesområdet og drar fordel av FUGE-plattformer og nasjonale registre. Identifisering av nye diabetes gener er viktig for diagnose og kan lede til målrettet og bedre behandling av pasienter med diabetes.

Foreløpige funn. Ved systematisk gjennomgang av barnediabetes registeret har en funnet at minimum forekomsten av MODY blant barn med diabetes er 1,1 %. Det er også estimert en maksimal forekomst på 12 %. Videre har en funnet forekomsten av MODY i barnebefolkningen er minimum 87,7/million. (Publiserte data.).

Ved heleksom sekvensering og kopinummervariantanalyse har en funnet en rekke gener som er interessante i forhold til arvelig diabetes. Ved gjennomgang av de 9 første familiene der det er gjennomført hel eksom sekvensering har en i 3 familier funnet forklaringen. I en familie førte funnet til bedret behandling ved at en kunne gå fra insulin til sulfunylurea.(Publiserte data)

Ved kopinummervariantanalyse har en funnet to familier der genet glycogenin 2 er borte. Dette genet ligger på X kromosomet og medfører dermed at menn i disse familiene kan mangle genet fullstendig. En har to varianter av glycogenin i kroppen, der glycogenin 1 er lokalisert i alle celler, mens glycogenin 2 er uttrykt primært i lever. Glycogenin har evnen til å danne en kort kjede av glukose molekyler og initierer således dannelsen av glykogen. En har trodd at glycogenin 2 er viktig for lagring av sukker som glykogen i leveren. Vår studie viser imidlertid at dette ikke er tilfellet. Det viser seg at personer som mangler genet har evne til å mobilisere glukose fra leveren. Immunhistokjemi gjort på levervev viser at glycogenin 1 er til stede, mens glycogenin 2 er fraværende. Elektronmikroskopi viser at glykogen er til stede i tilsvarende mengde som i kontrollmateriale.

Har således vist at glycogenin 2 ikke er avgjørende for håndtering av glukose i lever. Det har imidlertid vært vanskelig å knytte dette til diabetes, selv om funnet ble gjort i to familier med stor forekomst av diabetes. (Forventer å publisere disse data i 2014).

Deltakere:

Henrik Underthun Irgens (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Pål Rasmus Njølstad (Hovedveileder, Haukeland/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Flannick Jason, Beer Nicola L, Bick Alexander G, Agarwala Vineeta, Molnes Janne, Gupta Namrata, Burtt Noël P, Florez Jose C, Meigs James B, Taylor Herman, Lyssenko Valeriya, Irgens Henrik, Fox Ervin, Burslem Frank, Johansson Stefan, Brosnan M Julia, Trimmer Jeff K, Newton-Cheh Christopher, Tuomi Tiinamajja, Molven Anders, Wilson James G, O'Donnell Christopher J, Kathiresan Sekar, Hirschhorn Joel N, Njølstad Pål R, Rolph Tim, Seidman J G, Gabriel Stacey, Cox David R, Seidman Christine E, Groop Leif, Altshuler David

Assessing the phenotypic effects in the general population of rare variants in genes for a dominant Mendelian form of diabetes.

Nat Genet 2013 Nov;45(11):1380-5. Epub 2013 okt 6

PMID: 24097065

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Irgens H U, Molnes J, Johansson B B, Ringdal M, Skrivarhaug T, Undlien D E, Søvik O, Joner G, Molven A, Njølstad P R

Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian Childhood Diabetes Registry.

Diabetologia 2013 Jul;56(7):1512-9. Epub 2013 apr 27

PMID: 23624530

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Forskerutdanning - dr.grad 911706

Exercise Training to Reduce Ventricular Arrhythmia in Patients with Ischemic Heart disease and ICD- The Ethic Study

Prosjektansvarlig: **Kjetil Isaksen** (kjetil.isaksen@lyse.net), Helse Stavanger HF

Hvordan fungerer høyintensiv intervall trening i rehabilitering av koronarsyke pasienter med ICD? Er det gjennomførbart, sikkert og hvilke effekter har det?

Exercise Training to Reduce Ventricular Arrhythmia in Patients with Ischaemic Heart Disease and ICD
Hvordan fungerer høyintensiv intervall trening i rehabilitering av koronarsyke pasienter med ICD? Er det gjennomførbart, sikkert og hvilke effekter har det? Studien er en prospektiv kontrollert "open label" kohort studie. Studie populasjonen består av pasienter med koronar hjertesykdom og "implantable cardioverter defibrillator" (ICD). Pasientene gjennomfører en tre måneders treningsperiode (høyintensiv aerob trening 3x ukentlig) versus en kontrollgruppe uten noen intervensjon.

Den underliggende hypotese er at denne form for trening er i stand til å bedre koronar perfusjon hos pasienter med ICD og koronarsykdom, og at en eventuell reduksjon i ischemi hos denne pasientgruppen kan påvirke frekvensen av dysrytmi. Markøren "Ischemia modulated albumin" IMA måles i forbindelse med stress testing før og etter avsluttet treningsintervensjon, det registreres også maksimalt oksygenopptak før og etter intervensjonen, for å bekrefte at treningen har hatt ønsket effekt. Arytmi hendelser leses av før og etter intervensjonen ved ICD interrogering.

Det er gjort svært få studier på trening av ICD pasienter, vi undersøker også gjennomføringsevnen av slik trening (feasibility) med særlig fokus på sikkerhetsaspektet. Videre hvorvidt en slik treningsintervensjon påvirker livskvalitet, da det er et kjent fenomen at ICD pasienter ofte er engstelige for å pådra seg ICD sjokk i forbindelse med fysisk aktivitet/høy puls.

Deltakere:

Kjetil Isaksen (PhD-kandidat, Sus), Alf Inge Larsen (Hovedveileder, Uib/Sus), Peter Scott Munk (Medveileder, Sus)

Maligne blodsykdommer ved primært Sjögrens syndrom

Prosjektansvarlig: Svein Joar Auglænd Johnsen (sveinjoar@hotmail.com), Helse Stavanger HF

Primært Sjögrens syndrom er en systemisk autoimmun sykdom som er assosiert med utvikling av lymfekreft av B celle type. Målsettingen med prosjektet er å undersøke om det finnes vevsspesifikke faktorer i spyttkjertler eller lymfoide svulster eller en genetisk assosiasjon som har betydning for kreftutviklingen.

Primært Sjögrens syndrom kjennetegnes ved at immunsystemet angriper eksokrine kjertler. Dette fører til betennelse i og etter hvert ødeleggelse av kjertelvevet. Det er kjent at pasienter med primært Sjögrens syndrom har en overhyppighet av lymfekreft, og hyppigst forekommer B celle lymfom i form av MALT-lymfom i spyttkjertler. Årsaken til at pasienter med Sjögrens syndrom utvikler lymfekreft er ikke kjent, men en hypotese er at en kronisk antigenstimulering fører til overstimulering B celler. Det ble i 2011 publisert en artikkel som viste at dannelse av lymfeknutelignende betennelsesforandringer i spyttkjertler var sterk assosiert til lymfom-utvikling.

I samarbeid med Kreftregisteret har vi identifisert 33 pasienter i Norge med kombinasjon av primært Sjögrens syndrom og lymfekreft. Vi har samlet inn alle tilgjengelige vevsblokker fra svulster og spyttkjertler. Totalt 21 pasienter hadde tilgjengelige vevsblokker: 10 pasienter hadde tilgjengelig vev både fra spyttkjertel og svulst, mens 10 pasienter hadde vev kun fra svulst og 2 pasienter hadde vev kun fra spyttkjertler tilgjengelig. I tillegg har innhentet spyttkjertler fra 28 alders-matchede kontroller (Sjögrens syndrom uten kjent lymfom).

Vi har reklassifisert alle svulster på nytt etter dagens diagnosesystem for lymfom. Spyttkjertler fra pasienter med primært Sjögrens syndrom både med lymfom (n=12) og uten lymfom (n=28) er undersøkt med tanke på dannelse av lymfeknutelignende betennelsesforandringer ved bruk av standard i fargemetoder (H&E) og dobbelfarging med CD21/IgD og CD38/IgD. Videre har vi undersøkt både svulster og spyttkjertler med tanke på immunoglobulin-gen rearrangering.

Studien viser at det ikke er signifikante forskjeller mellom gruppen med og uten lymfom med tanke på forekomst av lymfeknutelignende betennelsesforandringer, men betennelsesinfiltratene som sees ved rutinefarging, synes på bakgrunn av dobbeltfargingene å kunne deles i tre undergrupper. Det er ikke-signifikant hyppigere forekomst av monoklonal B celle infiltrasjon i spyttkjertler hos pasienter med lymfom, og vi finner monoklonal B celleinfiltrasjon med identisk klon både i spyttkjertler og svulst hos 2 av 10 pasienter hvor begge typer vev er tilgjengelig. Resultatene foreligger i manuskript som er innsendt for vurdering.

Nylig har det blitt publisert data som tyder på at genet A20 er relatert både til utvikling av primært Sjögrens syndrom og utvikling av lymfom. Vi vil undersøke A20 ekspresjon ved immunhistokjemisk farging i 40 spyttkjertler og 21 svulster. Aktuelle fargemetoder er testet og kjørt inn, og fargingene er påbegynt desember 2013.

I et svensk-norsk samarbeidsprosjekt er det gjort genetiske analyser av totalt 1536 SNP i 107 gener hos pasienter med primært Sjögrens syndrom. Vi har sammenlignet fordeling av forskjellige SNP-varianter hos pasienter som hadde dannelse av lymfeknutelignende betennelsesforandringer i spyttkjertlene (n=76) med pasienter som ikke hadde slike forandringer (n=244). Studien viser en signifikant assosiasjon mellom dannelse av lymfeknutelignende betennelsesforandringer og to SNP lokalisert i gener som er relatert til signalering. Disse resultatene er publisert i 2013 (Reksten TR, et al. Genetic associations to germinal centre formation in primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis).

De kliniske konsekvensene av vårt prosjekt er i første omgang bedre informasjon til pasientene. Resultatene fra arbeidet har også ledet til nye hypoteser som vi arbeider videre med.

Deltakere:

Svein Joar Auglænd Johnsen (PhD-kandidat, Sus), Ellen Berget (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Johan G Brun (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Lars Helgeland (Prosjektdeltaker, Haukeland/Hib), Malin V Jonsson (Prosjektdeltaker, Uib), Tove Ragna Reksten (Prosjektdeltaker, Uib), Roald Omdal (Hovedveileder, Sus/Uib), Lasse G Gøransson (Medveileder, Uis/Sus), Sten Ture Roland Jonsson (Medveileder, Haukeland/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Nordmark Gunnel, Wang Chuan, Vasaitis Lilian, Eriksson Per, Theander Elke, Kvarnström Marika, Forsblad-d'Elia Helena, Jazebi Helmi, Sjöwall Christopher, Reksten Tove Ragna, Brun Johan G, Jonsson Malin V, Johnsen Svein J, Wahren-Herlenius Marie, Omdal Roald, Jonsson Roland, Bowman Simon, Ng Wan-Fai, Eloranta Maija-Leena, Syvänen Ann-Christine, UK Primary Sjögren's Syndrome Registry
Association of genes in the NF- κ B pathway with antibody-positive primary Sjögren's syndrome.
Scand J Immunol 2013 Nov;78(5):447-54.
PMID: 23944604

Reksten Tove Ragna, Johnsen Svein Joar Auglænd, Jonsson Malin Viktoria, Omdal Roald, Brun Johan G, Theander Elke, Eriksson Per, Wahren-Herlenius Marie, Jonsson Roland, Nordmark Gunnel
Genetic associations to germinal centre formation in primary Sjogren's syndrome.
Ann Rheum Dis 2013 Apr 20. Epub 2013 apr 20
PMID: 23606706
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Forskerutdanning - dr.grad 911534

En randomisert studie av sementerte hofteproteser med 5 ulike artikulasjoner

Prosjektansvarlig: **Thomas Kadar** (tkad@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd.

I denne studien følger vi opp slitasje av ulike materialer som blir brukt i totalproteser i hoften. Slitasjen har en sammenheng med holdbarheten til en protese.

Vi har tidligere presentert 2 års resultatene fra studien. Da fant vi ikke noen forskjell mellom et nytt protesehodemateriale (Oxinium) og et mer tradisjonelt metalhode. Oxinium har en keramisk overflate og et indre av metal. Vi fant videre at en ny type plast brukt i hofteskålen, såkalt kryss-bundet plast, hadde vesentlig mindre slitasje enn vanlig, ikke kryss-bundet plast. Likevel var slitasjen til den nye plasten ikke mindre enn slitasjen til den best dokumenterte protesen i verden, Charnley protesen.

Da det er forventet at Oxinium-hodene blir mindre slitt med tiden, grunnet dens harde og glatte keramiske overflate, enn vanlige metal-hoder tenker man at en eventuell forskjell kan bli tydelig med lengre oppfølging. Vi har nå analysert 5-års dataene. Disse viser fortsatt ikke noen forskjell i slitasje mellom det nye materialet, Oxinium, og de tradisjonelle metalhodene. Det moderne plastmaterialet brukt i hofteskålen viste fortsatt mindre slitasje enn det tradisjonelle materialet. Forsatt var slitasjen til Charnley-protesen ikke høyere enn slitasjen målt ved den nye plasten.

Konklusjonen blir at det etter 5 år ikke er påvist noen fordeler med å bruke Oxinium-hoder. Videre så synes det som om plastmaterialet er vesentlig viktigere enn hodematerialet, når det gjelder slitasje. Resultatene etter 5-år vil bli presentert ved en kongress i USA i mars-14. Avhandlingen basert på to-års resultatene er levert og ved godkjent avhandling vil disputas bli holdt i mars 2014. Vi vil videre også følge opp protesene etter 10 år.

Deltakere:

Thomas Kadar (PhD-kandidat, Haukeland)

The effect of electroconvulsive therapy on cognitive functioning - a randomized controlled trial in bipolar depression.

Prosjektansvarlig: **Ute Kessler** (ute.kessler@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Kognitiv funksjon ved behandling av bipolar depresjon – ECT vs medikamenter

Bipolar lidelse er ofte forbundet med et betydelig funksjonstap og nedsatt kognitiv funksjon. Vi gjennomfører en randomisert kontrollert multisenterstudie der vi sammenligner effekten av elektrokonvulsiv (ECT) og farmakologisk behandling på kognitiv fungering ved terapieresistent bipolar depresjon.

Bipolar lidelse er en affektiv lidelse, karakterisert ved gjentatte stemningssvingninger gjennom livet. Tilstanden er forbundet med kognitive vansker, betydelig funksjonstap og er en viktig årsak til uførhet. Behandlingsalternativene og effekten av disse spesielt ved de depressive fasene er fortsatt utilstrekkelige for mange pasienter. Vi har derfor gjennomført en randomisert kontrollert studie der vi sammenlignet elektrokonvulsiv terapi (ECT) og medikamentell behandling ved terapieresistent bipolar depresjon. Vi har undersøkt effekten av begge behandlingsalternativene på kognitiv fungering. ECT er en effektiv behandlingsmetode ved unipolare alvorlige depresjoner, og antas på bakgrunn av klinisk erfaring å være den mest effektive behandlingen ved bipolar depresjon som responderer dårlig på medikamenter. Sikkerheten ved ECT er godt dokumentert. Kognitive bivirkninger er vanlig i forbindelse med og like etter ECT behandling. Selv om det foreligger studier som viser at ECT ikke gir langvarige kognitive bivirkninger, er dette fremdeles ikke godt nok undersøkt.

I studien ble det inkludert 51 pasienter med alvorlig terapieresistent bipolar depresjon. Pasientene ble randomisert til ECT eller til medikamentell behandling og ble undersøkt med tanke på kognitive forandringer like etter behandling og etter seks måneder og 2 år. Vi bruker nevropsykologiske tester som er designet for repeterte målinger og som er egnet for en symptombelastet pasientgruppe.

Studien er en nasjonal multisenterstudie som utgår fra BRAIN (Bipolar Research And Innovation Network) og Regionalt forskningsnettverk for stemningslidelser (MoodNet).

Status og framdrift. Inklusjonen av pasienter startet våren 2008 og ble avsluttet våren 2011 med inklusjon av 51 pasienter i den nevropsykologiske delstudien av prosjektet. Det er få studier som undersøkte hvorvidt ECT eventuell kan gi langvarige kognitive bivirkninger. Derfor valgte vi å invitere de inkluderte pasientene til en ny kontroll 2 år etter inklusjonen. Kontrollundersøkelsene ble, med få unntak, avsluttet i 2013. Studien og resultater fra den akutte behandlingsfasen ble presentert i ulike fora i Helse Vest, nasjonalt og internasjonalt.

- 26. Norske forskningskonferanse innen psykisk helse, 28.-30. januar 2013, Solstrand Hotell, Os.
- 21th European Congress of Psychiatry, 6-9 April 2013, Nice, France. P 1121: Effects on cognitive function in treatment resistant bipolar depression: ECT compared to algorithm based pharmacological treatment. U Kessler, H Schoeyen et al. European Psychiatry, Volume 28 (Suppl. 1). [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-9338\(13\)76224-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-9338(13)76224-2)
- 10th International Conference on Bipolar Disorders, Meeting of the International Society for Bipolar Disorders, June 13-16, Miami Beach; USA. P86: Treatment resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy and algorithm based pharmacological treatment. HK Schoeyen, U Kessler, et al. Bipolar Disorders, June 2013, Volume 15, Suppl. 1, p 137. DOI: 10.1111/bdi.12084
- DGPPN 2013, Berlin, Einfluss der Behandlungsmethode – Elektrokrampftherapie oder psycho-pharmakologische Behandlung – auf kognitive Funktionen bei therapieresistenter bipolarer Depression. Kessler U et al. http://www.cpo-media.net/DGPPN/2013/Kongressprogramm_deutsch/HTML/#260

Deltakere:

Ute Kessler (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Arne Vaaler (Hovedveileder, Ntnu/Haukeland/Stolav)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Kessler Ute, Schoeyen Helle K, Andreassen Ole A, Eide Geir E, Hammar Åsa, Malt Ulrik F, Oedegaard Ketil J, Morken Gunnar, Sundet Kjetil, Vaaler Arne E

Neurocognitive profiles in treatment-resistant bipolar I and bipolar II disorder depression.

BMC Psychiatry 2013;13():105. Epub 2013 apr 4

PMID: 23557429

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Forskerutdanning - dr.grad 911637

Nye biologiske markører for aggressiv brystkreft, med vekt på molekylær klassifikasjon og tumor-vaskulær interaksjon

Prosjektansvarlig: **Gøril Knutsvik** (goeril.knutsvik@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Nye biologiske markører for aggressiv brystkreft med vekt på molekylær klassifikasjon og proliferasjon

Brystkreft er den vanligste kreftsykdom blant kvinner. Primærbehandling er operasjon, tilleggsbehandling i form av cellegift, stråling og hormonbehandling benyttes for å redusere risiko for tilbakefall. Cellegift kan gi alvorlige bivirkninger, bedre markører for å velge ut rett pasient til rett behandling og dermed å unngå overbehandling er viktig.

Prosjektets formål er å studere biologiske markører ved brystkreft. Spesielt har vi satt fokus på celledeling ved brystkreft, og kartlegger hvordan dette kan bestemmes. Celledelingsmarkøren Ki67 ble i 2010 implementert i brystkreftbehandlingen i Norge, men på et usikkert datagrunnlag. Pasienter som har en kreftsvulst med høy celledeling får pr. i dag tilleggsbehandling med cellegift. Internasjonalt finnes foreløpig ingen enighet om hvordan man skal vurdere celledeling, eller hvilken grense man skal sette for utvelgelse av pasienter til cellegiftbehandling.

Vi har samlet inn vevsmateriale fra alle kvinner mellom 50-69 år diagnostisert med brystkreft i Hordaland i tidsrommet 1996-2003 (546 pasienter). Kliniske data så som svulstens størrelse, svulsttype og lymfeknutestatus er registrert. Pasientkohorten følges opp med tanke på tilbakefall av brystkreft, spredning, kreftspesifikk død og andre dødsårsaker.

Artikkel 1. Vi har studert celledelingsmarkøren Ki67 i preoperative nålebiopsier, snitt fra operasjonspreparat samt tissue microarrays, Våre data viser at høy proliferasjon er assosiert med ugunstige tumorkarakteristika. Overlevelseskurver viser signifikant redusert brystkreft-spesifikk overlevelse ved høy Ki67 vurdert ved samtlige metoder. Grad av proliferasjon er avhengig av hvilken vevsprøve man teller på (nålebiopsier, operasjonspreparat, TMA). Tellingen må standardiseres, og behandlingsgrenser etableres på kliniske vevsprøver. Manuskript er innsendt.

Artikkel 2. Vi har undersøkt den prognostiske betydningen av en ny proliferasjonsmarkør (PHH3) i ulike subgrupper av brystkreft, og sett på hvordan PHH3 er assosiert med Ki67 og standard mitosetelling. Våre funn viser at proliferasjon vurdert både ved standard mitosetelling og PHH3 er klart assosiert med aggressive kliniko-patologiske variabler så som større tumor diameter, høy histologisk grad samt negativ hormonreseptorstatus. Videre er høy proliferasjon assosiert med redusert overlevelse. Manuskript er under utarbeidelse.

Artikkel 3. Vi studerer prognostisk betydning av en ny biomarkør QSOX1 i relasjon til molekylære subgrupper av brystkreft. Manuskript er under utarbeidelse.

Deltakere:

Gøril Knutsvik (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Jarle Arnes (Prosjektdeltaker, Uib), Karin Collett (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Lars A. Akslen (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Ingunn Marie Stefansson (Medveileder, Uib/Haukeland)

Forskerutdanning - dr.grad 911776

Sonothrombolysis in Acute Stroke Study

Prosjektansvarlig: Christopher Elnan Kvistad (echr@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Sonotrombolysse ved akutt hjerneinfarkt

Hjerneinfarkt skyldes en blodpropp i en av pulsårene til hjernen. Det er svært viktig å få fjernet denne blodproppen så fort som mulig. Standard behandling har de siste 10 år vært intravenøs trombolysse. Effekten av intravenøs trombolysse kan forbedres ved å bruke ultralyd (sonotrombolysse) som kan bidra til å løse opp blodproppen raskere.

Behandling av hjerneinfarkt med intravenøs trombolysse er av begrenset effekt siden trombolysen på langt nær klarer å løse opp alle blodproppene raskt nok. Sonotrombolysse er en lovende behandlingsmodalitet ved akutt hjerneinfarkt. Effekten kan ytterligere forbedres ved å bruke mikrobobler som injiseres intravenøst. Når mikroboblene treffes av ultralydbølgene reagerer de med å forandre størrelse raskt og til dels eksplodere. Dette fører til mekanisk energi i nærheten av blodproppen, noe som kan bidra til at den løser seg enda raskere opp.

Tidligere studier har vist positiv effekt av sonotrombolysse ved dyrestudier eller kliniske studier av selekterte slagpasienter. Dette er den første studien som inkluderer en generell slagpopulasjon for behandling med sonotrombolysse. Dette er også den første større studien som bruker mikrobobler.

Vår studie randomiserer akutte hjerneinfarktpasienter til enten sonotrombolysse+mikrobobler eller placebo, i tillegg til standardbehandling med intravenøs trombolysse. Vi kan også inkludere pasienter som har kontraindikasjoner mot intravenøs trombolysse. Behandlingen er blindet for alle andre enn den som utfører sonotrombolysse-behandlingen. Alle pasienter undersøkes med MR av hodet dagen etter innkomst.

Studien har forløpt tilfredsstillende i 2013. Studien startet høsten 2012 og vi har til nå inkludert 102 pasienter. Predefinerte interimanalyser etter 80 pasienter viser at behandlingsmodellen er trygg, og studien får lov til å fortsette. Vi har ikke oppnådd noen andre resultater enn dette foreløpig. Endelige resultater vil bli publisert ved avslutningen av studien.

Deltakere:

Lars Thomassen (Prosjektleder, Uib/Haukeland), Aliona Nacu (PhD-kandidat), Christopher Elnan Kvistad (PhD-kandidat, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (3)

Kvistad Christopher Elnan, Øygarden Halvor, Thomassen Lars, Waje-Andreassen Ulrike, Naess Halvor
Persistent middle cerebral artery occlusion associated with lower body temperature on admission.
Vasc Health Risk Manag 2013;9():297-302. Epub 2013 jun 17
PMID: 23807851

Kvistad C E, Thomassen L, Waje-Andreassen U, Logallo N, Naess H
Body temperature and major neurological improvement in tPA-treated stroke patients.
Acta Neurol Scand 2013 Sep 20. Epub 2013 sep 20
PMID: 24111500
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Kvistad Christopher Elnan, Logallo Nicola, Oygarden Halvor, Thomassen Lars, Waje-Andreassen Ulrike, Naess Halvor
Elevated Admission Blood Pressure and Stroke Severity in Acute Ischemic Stroke: The Bergen NORSTROKE Study.
Cerebrovasc Dis 2013;36(5-6):351-4. Epub 2013 okt 30
PMID: 24192488
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

A proteomic approach to mechanisms for chronic fatigue

Prosjektansvarlig: **Eivind Larssen** (el@iris.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet går ut på å finne mekanismer for kronisk fatigue ved hjelp av proteomiske metoder. Våre verktøy er kromatografi og massespektrometri. Vårt råmateriale er cerebrospinalvæske.

Kronisk fatigue er en tilstand som rammer over 80 % av mennesker som har en autoimmun sykdom. Årsaken til dette er ikke kjent. Forskning tyder på at det er andre mekanismer som gjør seg gjeldene ved denne tilstanden enn ved autoimmune tilstander. Det er nærliggende å tro at det er mekanismer i hjernen som er årsak til kronisk fatigue og at dette vil gjenspeiles i cerebrospinalvæsken (CSF) som omkranser hjerne og ryggmarg. Molekylære endringer fra normalaktivitet i hjernen vil trolig kunne detekteres i CSF. Dette fordi molekyler krysser blod-hjerne barrieren.

CSF er en klar væske med ett proteininnhold på 0,2-0,5 mg/ml. De 4 mest dominerende proteinene i CSF utgjør mer enn 80 % av totalprotein i væsken. For å kunne detektere og identifisere proteiner av interesse, som ofte finnes i lave konsentrasjoner i CSF, må de dominerende proteinene fjernes.

Vi har utviklet et "High Abundance Protein" depletion system (HAP depletion system). Et automatisert system som fjerner de mest dominerende proteinene i CSF, og som samler opp fraksjonen som inneholder de resterende proteinene.

Vi har gått til innkjøp av en MARS-Hu 14 kolonne, denne fjerner 14 av de mest dominerende proteiner. Denne er koblet til depletion systemet nevnt over. Parallelt tester vi også ut en ny fellingsmetode. Denne metoden går ut på å felle proteiner med 80 % acetonitril. Fraksjoner fra HAP depletion systemet og fra fellingsmetoden blir videre opparbeidet for klargjøring til massespektrometri for protein identifisering (MS/MS – LTQ Orbitrap).

Semikvantitative analyser utføres ved å ekstrahere «Peptide Spectrum Match» (PSM) fra datasettet, disse verdiene blir videre importert inn i SIRIUS for multivariat statistikk analyser. SIRIUS er et software utviklet av Prof. O. Kvalheim ved Universitet i Bergen

Vi har funnet ut at fellingsmetoden med bruk av 80 % acetonitril er tilfredsstillende både når det gjelder effektivitet og reproduserbarhet. Trypsin kutter proteiner og den tradisjonelle måten å gjøre dette på er i en vandig løsning over natt (ca. 16 timer) i 37 grader celsius. Vi viser at trypsineringen er mer reproduserbar i 80 % acetonitril i kun en time.

Vi har også vist at vi med denne metoden kan skille pasienter som lider av multiple sclerosis (MS) fra friske individer. Resultatene fra denne studien er under innsending til journalen "Proteomics". Artikkelen har fått tittelen "A rapid method for preparation of the cerebrospinal fluid proteome".

CSF fra 20 individer med pSS (primary Sjögrens Syndrom), 10 med høy fatigue og 10 med lav fatigue, har blitt analysert ved hjelp av MARS Hu 14 kolonnen og påfølgende massespektrometri. PSM verdier har blitt importert inn i SIRIUS, standardisert og videre analysert ved hjelp Principal Component Analysis (PCA) og Partial Least Square-Discrimination Analysis (PLS-DA). Resultatene virker lovende, en rekke interessante proteiner bidrar til separasjon mellom de to gruppene (Høy- vs. Lav fatigue). Disse resultatene vil danne grunnlaget for neste publikasjon og for neste steg i prosjektet som trolig vil være "targeted proteomics".

Når vi vet hvilke proteiner vi skal se etter (targeted proteomics) kan vi endre både instrumentelle og analytiske parametre, sensitivitet og selektivitet vil bli bedre. Dette vil styrke resultatene i vårt prosjekt.

Deltakere:

Eivind Larssen (PhD-kandidat, Iris), Roald Omdal (Hovedveileder, Sus/Uib), Anne Hjelle (Medveileder, Iris), Cato Brede (Medveileder, Uis), Peter Ruoff (Medveileder, Uis)

Quality and safety within elderly health and care services - the role of transitions and interactions

Prosjektansvarlig: **Kristin Laugaland** (kristin.a.laugaland@uis.no), Helse Førde HF
Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingsskjeder.

Sykehusutskrivelse av eldre

I Helse- og omsorgsdepartementets samhandlingsforskningsstrategi (2012-2015) fremheves behovet for forskningsbasert kunnskap for å tilby brukerne trygge tjenester med bedre kvalitet. Det foreligger i dag begrenset forskning knyttet til sikkerhet innen samhandlingsfeltet i norsk sammenheng.

Doktorgradsprosjektet har fokus på pasientsikkerhet og hvordan denne blir ivaretatt når eldre pasienter (>75) skrives ut fra sykehus til oppfølging i kommunehelsetjenesten. Prosjektet vektlegger helsepersonells, pasienters og pårørendes erfaringer og opplevelser. Formålet med studien er todelt: (1) Kartlegge eksisterende kunnskapsgrunnlag knyttet til risikoområder ifm. sykehusutskrivelse av eldre og iverksatte tiltak/intervensjoner, (2) Bidra til økt innsikt i utskrivelsesprosessen av eldre pasienter og hva som kjennetegner denne gjennom å identifisere sentrale funksjoner (oppgaver som utføres), variasjon i arbeidsutførelse, rapportert tilfredshet og forhold som påvirker og forklarer variasjon.

Doktorgradsprosjektets empiriske del har et eksplorerende kvalitativt case studie design, hvor to regionale helseforetak med tilhørende kommuner er inkludert i studien. Datainnsamling baserer seg på deltakende observasjon av utskrivelsesprosessen (inkl. samtaler med pasient, pårørende og helsepersonell) samt individuelle dybdeintervjuer med helsepersonell både i spesialist- og primærhelsetjenesten. Det er totalt gjennomført deltakende observasjon av 20 pasientforløp (ca. 90 timer med observasjon i spesialisthelsetjenesten og ca. 160 samtaler med involvert helsepersonell, pasienter og pårørende) i forbindelse med observasjonsstudien.

Funn fra delmål 1 (risikoområder og intervensjoner) som i hovedsak er knyttet til litteraturstudier er presentert i den faglige rapporten fra 2011. Analyser og funn fra det empiriske datamaterialet og delmål 2 har identifisert 10 typiske funksjoner/oppgaver som utføres den dagen eldre pasienter skrives ut fra sykehus til oppfølging i kommunehelsetjenesten. Studien avdekker betydelig variasjon i utøvelse og rapportert tilfredshet (helsepersonell, pasienter, pårørende). Variasjon i form av tidspunkt, varighet og utførelse ble identifisert. Tidsaspektet fra pasienten ble meldt ferdigbehandlet til faktisk utskrivelse og overføring til kommunehelsetjenesten varierte betraktelig, fra få timer til dager. Varighet var avgjørende for grad av tidspress på utførelse utskrivelsesdagen som synes å avhenge og påvirkes av tidspunktet pasienten blir meldt ferdigbehandlet og kommunenes grad av ressurser til å motta pasienten.

Økt tidspress ble antydnet å øke potensialet for variasjon og svak/dårlig utførelse. Variasjon i utførelse var primært knyttet til (1) beslutningskriterier for å melde pasienter ferdigbehandlet, (2) planlegging og kvalitet på dialog med kommunehelsetjenesten i forkant av utskrivelse, (3) grad av pasient- og pårørendeinvolvering og (4) kvalitet på informasjonsoverføring. Flere medvirkende forhold ble rapportert å påvirke utskrivelsesprosessens funksjoner og forklare variasjon i utøvelse og opplevd tilfredshet; individuelle og team karakteristika (legens og sykepleiers tilnærming, preferanser, risikoforståelse, beslutningskriterier, kommunikasjon og samarbeidsegenskaper), pasientfaktorer (preferanser, kognitiv og mental status, kommunikasjonsferdigheter, press fra pasientens pårørende), organisatoriske faktorer (sykehusavdeling, spesialisering, arbeidsorganisering, ledelse, institusjonell praksis og rutiner).

I tillegg avdekket studien en rekke situasjonsbetingede forhold av betydning deriblant press på sykehussenger, kjennskap til pasient, behandlingskontinuitet, lengde på sykehusopphold, sykdomsbilde/kompleksitet, grad av tilgjengelig og oppdatert pasientinformasjon, samtidige oppgaver og arbeidsbelastning.

Deltakere:

Karina Aase (Prosjektleder, Uis), Dagrunn Nåden Dyrstad (PhD-kandidat, Uis), Kristin A Laugaland (PhD-kandidat, Uis), Marianne Storm (Postdoktor, Uis)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Aase Karina, Laugaland Kristin Alstveit, Dyrstad Dagrunn Nåden, Storm Marianne
Quality and safety in transitional care of the elderly: the study protocol of a case study research design (phase 1).
BMJ Open 2013;3(8):. Epub 2013 aug 7
PMID: 23929918
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Forskerutdanning - dr.grad 911453

Kognitiv svikt ved revmatisk sjukdom

Prosjektansvarlig: **Maria Boge Lauvsnes** (mariaboge@hotmail.com), Helse Stavanger HF

Kognitive forstyrrelser (reduisert hukommelse, konsentrasjonsevne og orienteringsevne) er utbredt ved mange autoimmune (revmatiske) sykdommer og årsaksmekanismene til det er ukjente. I dette prosjektet ønsker vi å undersøke en av de foreslåtte mekanismene for utvikling av kognitiv svikt.

Musestudier har vist en sammenheng mellom kognitiv forstyrrelse og antistoffer mot en nervereseptor i hjernen, nærmere bestemt ei undergruppe av glutamatreseptorene; NR2, en slik sammenheng er også gjenfunnet i flere studier med pasienter med systemisk lupus erythematosus (SLE), men resultatene fra menneskestudier er ikke entydige. Videre har musestudier vist at denne type antistoffer kan gi krymping av en hjernestruktur forbundet med kognitiv funksjon (hippocampus). Jeg har tidligere publisert en oversiktsartikkel der jeg la fram aktuell kunnskap om kognitiv svikt ved SLE med særlig fokus på NR2-antistoff som en mulig mekanisme.

De fleste pasienter med SLE og primært Sjøgrens syndrom (PSS) i Sør-Rogaland, samt ei kontrollgruppe med friske personer, er med i vår studie der de er undersøkt med meget omfattende tester med tanke på å avdekke kognitiv svikt, blodprøver, tapping av ryggmargsvæske og MR av hjernen. Vi har optimalisert en metode for å undersøke forekomst av anti-NR2-antistoff i blod og ryggmargsvæske hos pasientene våre. Videre har vi analysert MR-bildene og målt volum av hippocampus ved hjelp av voksel-basert morfometri hos pasientene og kontrollene.

Vi har funnet at også hos pasienter med PSS er anti-NR2 antistoffene forbundet med nedsatt hukommelse, dette funnet blei publisert i høst. Videre, som ledd i å kartlegge endringer i hjernen hos pasienter med PSS har vi sammenlignet volum av grå og hvit substans mellom pasienter og friske kontroller vha voksel-basert morfometri. Vi finner da at PSS pasientene har mindre volum av hvit substans enn de friske kontrollene.

Siste prosjekt i doktorgradsarbeidet mitt er å se om det er forskjell i hippocampusvolum hos PSS og SLE pasienter med anti-NR2 antistoff sett mot samme pasientgrupper uten anti-NR2 antistoff vha vokselbasert morfometri. Disse analysene har jeg begynt på og vil sammenfatte resultatene til en artikkel.

Det er i dag ingen behandling for kognitive forstyrrelser hos pasienter med autoimmune sykdommer. Identifisering av årsaksmekanismer for kognitiv svikt kan bane veien for terapeutiske forsøk med medikamenter som blokkerer NR2 antistoffenes funksjon og vil kunne ha stor betydning for pasientene.

Deltakere:

Roald Omdal (Prosjektleder, Sus/Uib), Maria Boge (PhD-kandidat, Sus/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Lauvsnes Maria B, Maroni Stian S, Appenzeller Simone, Beyer Mona K, Greve Ole J, Kvaløy Jan T, Harboe Erna, Gøransson Lasse G, Tjensvoll Anne B, Omdal Roald
 Memory Dysfunction in Primary Sjögren's Syndrome Is Associated With Anti-NR2 Antibodies.
 Arthritis Rheum 2013 Dec;65(12):3209-17.
 PMID: 23982950
 - Inngår i doktorgradsavhandlingen

Stroma-induced drug resistance in brain tumors

Prosjektansvarlig: **Lina Wik Leiss** (lina.leiss@gmail.com), Helse Bergen HF

Stroma-indusert behandlingsresistens i primære hjernesvulster

Den primære hjernesvulsten Glioblastoma multiforme (GBM) er resistent mot dagens behandling. Det eksisterer data som tyder på at tumor-stroma kan spille en viktig rolle i behandlingsresistens i ulike krefttyper, og i denne studien undersøker vi om dette også er tilfelle for GBM, og om tumor-stroma kan være et mål for ny behandling.

Glioblastoma Multiforme (GBM) er den vanligste primære hjernesvulsten hos voksne. GBM er svært invasiv av natur og utvikler effektivt resistens mot kjemoterapi. Sammen med faren for stråleskader på friskt hjernevev gjør dette at denne tumoren er vanskelig å behandle, og på tross av multimodal behandling med kirurgi, stråleterapi og kjemoterapi er median overlevelse kun litt over 14 måneder.

Ulike faktorer er involvert i behandlingsresistens i kreft. I tillegg til tumorcellenes egen evne til å unnsnippe behandlingen er det for eksempel senere år gjort funn som tyder på at tumor-stroma også spiller en viktig rolle i utvikling av resistens. Dette ses i tumores utenfor sentralnervesystemet, der tumorassosierte fibroblaster synes å spille en aktiv rolle i tumorprogresjon. I vår lab har vi sammenliknet tumorassosierte gliale celler (TAGs) og normale gliale celler funksjonelt og ved microarray. Dataene fra de funksjonelle studiene tyder på at TAGs har en slik tumorpromoterende rolle i GBM, og underbygges av at TAGs har en signifikant forandring i uttrykket av over 3000 gener sammenliknet med gliale celler fra normal hjerne.

Vi forsøker nå å kartlegge hvilke stimuli som gir dannelse av TAGs og spesifikt hvilke gener som er drivere for TAG-fenotypen. Dette fordi vi mener at TAGs kan være et nytt mål i behandlingen av GBM, og vi ønsker å bruke denne kunnskapen til å rette en del av kreftbehandlingen mot TAGs.

I arbeidet med å undersøke mekanismen bak TAGs har vi sett nærmere på transkripsjonsfaktoren Oct7, som var 25 ganger høyere uttrykt i TAGs enn i normale gliale celler. Vi har samtidig funnet at Oct7 er svært høyt uttrykt i kreftceller fra både lavgradige og høygradige humane gliomer, og at mengden Oct7-protein korrelerer med malignitetsgrad. I tillegg har vi funnet at uttrykket av Oct7 korrelerer med progresjon i cellesyklus. Oct7 har så langt vært lite studert i hjernekreft, men data fra studier gjort på malignt melanom tyder på at Oct7 er involvert i både proliferasjon og migrasjon. For å undersøke om Oct7 har en liknende funksjon i TAGs og i gliomceller har vi overuttrykt og knokket ned Oct7 i gliomcellelinjer og i immortaliserte humane astrocytter. Så langt har vi sett at overuttrykk av Oct7 i gliomceller øker dannelsen av kolonier sammenliknet med villtype gliomceller, mens knock-out ikke ser ut til å ha en spesifikk effekt på gliomcellelinjene. Ortotopisk implantasjon av gliomceller med overuttrykk av Oct7 viser at disse musene har kortere overlevelse og større tumorvolum sammenliknet med mus som har fått implantert villtype gliomceller eller gliomceller med knokket ned Oct7. I immortaliserte humane astrocytter ser vi at uttrykket av Oct7 går opp dersom cellene dyrkes i tumorkondisjonert medium, noe som kan tyde på at gliomceller skiller ut faktorer som påvirker gliale celler til å oppregulere Oct7. Videre arbeid vil fokusere på å kartlegge disse utskilte faktorene og å avgjøre hvilke signalveier i cellene de aktiverer, som igjen øker uttrykket av Oct7. I tillegg arbeides det med å korrelere ekspresjonsnivået av Oct7 i pasientmateriale med overlevelsedata.

Deltakere:

Lina Wik Leiss (PhD-kandidat, Uib), Per Øyvind Enger (Hovedveileder, Uib/Haukeland)

Forskerutdanning - dr.grad 911765

Nye overvåkningsmetoder i diabetiske svangerskap

Prosjektansvarlig: **Agnethe Lund** (agnethe.lund@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

DiaDoppler - Nye overvåkningsmetoder i diabetiske svangerskap. På tross av tett oppfølging er svangerskap med diabetes forbundet med økt sykkelighet og dødelighet for mor og barn. Prosjektet har som hovedmål å finne nye overvåkningsmetoder med ultralydteknikker for slike risikosvangerskap.

Forekomsten av diabetes er økende. Det skilles mellom pasienter som har diabetes før svangerskapet (diabetes type 1 eller type 2) og diabetes som oppstår i løpet av svangerskapet (svangerskapsdiabetes). På tross av svært tett oppfølging er slike svangerskap forbundet med økt sykkelighet og dødelighet for mor og barn. Selv om diabetiske svangerskap, i likhet med intrauterin veksthemning, gir en økt risiko for oksygenmangel hos fosteret og død i mors liv, har etablerte diagnostiske overvåkningsmetoder ikke vært effektive i denne gruppen. I vårt prosjekt prøver vi ut våre nyutviklede ultralydmetoder som fokuserer på blodstrøm i fosterleveren, og tilstøtende organer samt morkakesirkulasjon for å kunne beskrive ukjente sider av diabetiske svangerskap og etablere bedre metoder for diagnostikk og overvåkning.

DiaDopplerstudien er i gang ved Kvinneklubben i Bergen. I prosjektet har man så langt laget pasientinformasjon i form av brosjyre og nettside (<http://www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/kvinneklubben/Sider/diabetes-i-svangerskapet.aspx?blankMaster=true>) for rekruttering og kommunikasjon med pasientgruppen. Samarbeid med LKB, ved Anne Lise Børke Monsen, patologisk avd. ved Karin Collett, endokrinologisk avd. ved Hrafnkell Thordarson, BKB ved Halvard Reigstad og avd. for klinisk ernæring ved Mette Morken, er etablert. Det betyr at prøvetakning og logistikk er på plass, pasienter med manifest diabetes før svangerskapet inkluderes forløpende. Så langt er 8 kvinner inkludert, de første deltakerne har termin i mars 2014. Vi får med dette sett at datainnsamling og logistikk fungerer før større pasientgrupper inkluderes. I tillegg til ultralyd av fosteret tas blodprøver (kliniske og til biobank), blodsukkerkurver lagres, man tar spyttprøver, urinprøver og morkakeprøver (til histologi og biobank). Impedansevekt og kosthold registreres. Ved fødsel vil barnet bli undersøkt etter protokoll.

Stipendiaten, Agnethe Lund, har til nå brukt 4 mnd. av prosjekttiden på totalt 3 år. Det er gått med til å etablere praktiske rutiner, logistikk, ultralydferdigheter og initiere pilotstudien.

Deltakere:

Agnethe Lund (PhD-kandidat, Haukeland), Torvid Kiserud (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Cathrine Ebbing (Medveileder, Haukeland/Uib), Jørg Kessler (Medveileder, Haukeland/Uib)

Forskerutdanning - dr.grad 911640

Multiresistent *Klebsiella pneumoniae* hos nyfødte.

Prosjektansvarlig: Iren Høyland Löhr (loih@sus.no), Helse Stavanger HF

Bakterier som *Escherichia coli* og *Klebsiella pneumoniae* blir i økende grad motstandsdyktige mot flere typer antibiotika (multiresistente), og forårsaker stadig hyppigere infeksjoner som vanskelig, eller ikke, lar seg behandle med antibiotika. Forekomsten av klinisk relevante multiresistente bakterier er urovekkende høy i mange deler av verden, og er stigende i Norge.

Vinteren 2008-2009 ble nyfødt-intensiv avdelingen ved Stavanger Universitetssjukehus (SUS) rammet av et utbrudd forårsaket av en multiresistent tarmbakterie av typen *Klebsiella pneumoniae*. Bakterien som ble funnet i prøver fra totalt 58 nyfødte barn, viste seg å produsere enzymet ekstendert spektrum betalaktamase (ESBL) av type CTX-M-15, og uttrykker dermed resistens mot alle betalaktamantibiotika med unntak av karbapenemer. I tillegg var bakterien resistent mot flere andre klinisk viktige antibiotikagrupper som trimetoprim-sulfa og aminoglykosider. Et utbrudd som dette kunne ha fått svært alvorlige konsekvenser, men ingen barn døde som følge av utbruddet. En beskrivelse av utbruddet, dets omfang og iverksatte tiltak ble publisert i 2012.

Våren 2009 initierte vi i samarbeid med Nasjonalt kompetansesenter for påvisning av antibiotikaresistens (K-res) i Tromsø en oppfølgingsstudie av barna som ble kolonisert under utbruddet. Med dette ønsket vi å bidra med ny kunnskap om lengde av bærerskap av multiresistente tarmbakterier hos nyfødte barn etter utskrivelse fra sykehuset, og grad av smitte til familiemedlemmer. Vi fant ut at gjennomsnittlig bærertid av bakterien var ca. ett år etter utskrivelse fra sykehuset. Antibiotikabehandling i nyfødtfasen og fødsel ved keisersnitt var risikofaktorer for langvarig bærerskap. 20 % av familiemedlemmene som ble fulgt opp ble smittet av ESBL-produserende *K pneumoniae* i løpet av oppfølgingen. Resultatene fra oppfølgingsstudien ble publisert i 2013.

I løpet av de siste årene har ESBL-produserende bakterier spredd seg pandemiaktig utover hele verden. Økt kunnskap om multiresistente bakterier, måten de sprer seg på og mekanismene som gjør dem resistente mot antibiotika, er viktig for å kunne møte fremtidige utfordringer innen klinisk mikrobiologi og smittevern. Gener som koder for ESBL-produksjon finnes vanligvis på mobile genetiske elementer, i hovedsak plasmider (ekstrakromosomale DNA-strukturer). Noen plasmider kan overføres fra en bakterie til en annen uavhengig av om de tilhører samme bakterieart. Bakterier kan på denne måten raskt og effektivt dele resistensgener med hverandre. Vi vet at ulike plasmidtyper har ulikt spredningspotensial. I tillegg til å studere selve bakterien som forårsaket utbruddet, har vi i den siste delen av prosjektet også identifisert og karakterisert plasmidet som bærer ESBL-genet i *K pneumoniae* utbruddsstammen ved hjelp av ulike genteknologiske metoder.

Deltakere:

Iren Høyland Löhr (PhD-kandidat, Uib/Sus), Olav Bjarte Natås (Prosjektdeltaker, Sus/Uis), Siren Rettedal (Prosjektdeltaker, Sus), Arnfinn Sundsfjord (Hovedveileder, Uit/Unn), Knut Øymar (Medveileder, Uis/Sus/Uib), Mohammed Umaer Naseer (Medveileder, Uit)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Löhr Iren Høyland, Rettedal Siren, Natås Olav B, Naseer Umaer, Oymar Knut, Sundsfjord Arnfinn
Long-term faecal carriage in infants and intra-household transmission of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* following a nosocomial outbreak.

J Antimicrob Chemother 2013 May;68(5):1043-8. Epub 2013 jan 3

PMID: 23288401

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Adipose tissue metabolism and relevance to obesity and diabetes

Prosjektansvarlig: **André Madsen** (ama016@webmail.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Hormonell regulering av leverens sukkerproduksjon

Diabetes mellitus type 2 (T2D) er en utbredt sykdom som skyldes for lite insulin og redusert insulinfølsomhet. I det bukspyttkjertelen ikke klarer å imøtekomme insulinbehovet begynner blodsukkeret å stige. Metformin er førstevalg ved medikamentell behandling av T2D, og det reduserer leverens sukkerproduksjon samt øker perifer insulinfølsomhet.

I dette prosjektet er vi spesielt interessert i proteinet SRC-2 som tilhører Steroid Receptor Coactivator (SRC) familien (SRC-1, SRC-2 og SRC-3). Dette proteinet deltar i reguleringen av genuttrykket og har en sentral rolle i energiomsetning og metabolisme. I dette prosjektet studerer vi spesielt hvilke funksjoner SRC-2 har på omsetningen av glukose i lever. I tillegg er vi interessert i å se nærmere hvordan SRC-2 reguleres av ulike signalveier.

Delprosjekt 1: Ved hjelp av studier i levercellelinjer studerer vi hvordan to ulike signalveier (cAMP/protein kinase A (PKA) og AMPK veien) påvirker reguleringen av G6Pase, det siste trinnet i leverens glukoseproduksjon, via SRC-2. Metformin er kjent å redusere uttrykket av G6Pase, men våre studier tyder på at dette ikke skjer via SRC-2. Vi har imidlertid funnet at uttalt stimulering av cAMP/PKA signalveien reduserer uttrykket av G6Pase, og dette synes å gå via SRC-2. Våre funn kan muligens forklare noe av det som skjer ved langtids faste der leverens sukkerproduksjon nedreguleres.

Delprosjekt 2: Med bakgrunn i funn at stimulering av AMPK signalveien ved hjelp av metformin eller AICAR påvirker SRC-2 uttrykket ønsker vi å undersøke hva dette betyr for det globale genuttrykket. En levercellelinje er blitt behandlet med metformin, og endringer i det globale genuttrykket er blitt undersøkt med mikromatrise. Disse dataene blir nå sammenstilt med resultater fra ChIP-sequencing der vi undersøker hvordan metformin påvirker SRC-2 sin tilstedeværelse på ulike promoterregioner. Funnene vil bli sammenholdt med funksjonelle endringer som cellulært opptak og omsetning av glukose.

Deltakere:

Andre Greger Madsen (PhD-kandidat, Uib), Jørn V. Sagen (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Gunnar Mellgren (Medveileder, Haukeland/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Hoang Tuyen, Fenne Ingvild S, Madsen Andre, Bozickovic Olivera, Johannessen Mona, Bergsvåg Mari, Lien Ernst Asbjørn, Stallcup Michael R, Sagen Jørn V, Moens Ugo, Mellgren Gunnar
cAMP response element-binding protein interacts with and stimulates the proteasomal degradation of the nuclear receptor coactivator GRIP1.

Endocrinology 2013 Apr;154(4):1513-27. Epub 2013 mar 5
PMID: 23462962

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Betydning av MDM2 splicevarianter for induksjon av apoptose/senescence i normalvev og brystkreftsvulster samt respons på genotoksisk stress (cytostatika og strålebehandling)

Prosjektansvarlig: **Bård Mannsåker** (mannsake@yahoo.com), Helse Bergen HF

Betydning av MDM2 splicevarianter i kreft og for respons på behandling **Mange av de store fremskritt innen kreftbehandlingen det siste tiåret er kommet som følge av økt forståelse av genetiske og molekylærbiologiske forskjeller mellom kreftsvulster og de mulighetene dette gir for målrettet behandling mot svulstene sine hovedkarakteristika og individuelt tilpasset behandling av kreftpasientene.**

Brystkreftgruppen ved Haukeland Universitetssykehus har i nærmere 20 år undersøkt mekanismer for behandlingsresistens mot cellegift hos kreftpasienter. Gruppen har bl.a. vist at ulike defekter i to sentrale signalveier som kontrollerer celledeling, p53- og Rb-signalveiene, er å finne hos pasienter som ikke har tilfredsstillende effekt av cellegift. Man har imidlertid ikke kunnet finne en årsak til behandlingsresistens hos samtlige pasienter i studiene som er gjort så langt. Mye oppmerksomhet er nå knyttet til Mdm2-genet som er vist å kunne spille en avgjørende betydning i begge de to nevnte signalveiene. Mdm2-genet blir uttrykt i mange forskjellige varianter ved et fenomen som kalles splicing. Det finnes fremdeles lite kunnskap om betydningen av de ulike splicevariantene, og fokus for dette prosjektet er å undersøke betydningen av tilstedeværelsen av ulike slike splicevarianter i forbindelse med brystkreft og behandlingsresistens.

Første del av prosjektet besto i å identifisere de mest interessante Mdm2 splicevariantene mhp hvilke varianter som er tilstede i kreftceller og hvilke varianter som påvirkes (ved opp- eller ned-regulering) som følge av kjemoterapi. Etter at dette var gjennomført måtte man utvikle pålitelige målemetoder (variant-spesifikke qPCR assays) for å undersøke nivåene av disse splicevariantene i ulike biologiske prøver. For 6 av de mest interessante splicevariantene har det lyktes å etablere robuste assay for dette. En målsetning er å identifisere forskjeller i nivå av de ulike splicevarianter i forskjellige vev, samt før og etter behandling av kreftceller med vanlige cytostatika. Vi har derfor gjennomført forsøk hvor celler fra ulike typer kreftvev har blitt utsatt for doxorubicin og cisplatin. Disse forsøkene inkluderer også en omfattende analyse av variasjoner som følge av ulike doser cellegift, samt behandlingstid. Nivåene av flere av de undersøkte splicevariantene synes å bli regulert som følge av eksponeringen for cellegift. Arbeidet er gjennomført i immortaliserte kreftcellekulturer, og for tiden pågår det undersøkelser av nivåene av splicevarianter i blodceller donert fra friske personer. Man vil basere seg på resultatene av dette og deretter vurdere i hvilken grad man skal bruke brystkreftgruppens pasientmateriale til videre kartlegging av dette.

Et betydelig arbeid er det seneste året lagt ned i funksjonelle studier for å forstå eventuelle forskjeller i regulering av cellesyklus i brystkreftceller mellom full-lengde Mdm2 og 5 av splicevariantene. Dette arbeidet er utført ved transfeksjon av immortaliserte brystkreftceller med overuttrykking av Mdm2 eller en av splicevariantene som resultat. Noe arbeid gjenstår for å danne seg et klart bilde av hvordan regulering av splicevariantene kan virke inn på respons av cellegiftbehandling.

Dersom man er i stand til å identifisere betydning av Mdm2-splicevarianter for sykdomsutvikling og/eller behandlingsrespons, vil man på sikt ha forhåpninger om å kunne ta hensyn til dette i behandlingen av brystkreftpasientene ved å tilby en mer individualisert behandling.

Deltakere:

Bård Mannsåker (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Per Eystein Lønning (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Stian Knappskog (Medveileder, Uib)

Molecular pathology of candidate proteins involved in mental disorders

Prosjektansvarlig: **Thegna Mavroconstanti** (thegna.mavroconstanti@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

ADHD is a highly heritable childhood onset psychiatric disorder that may also persist in adulthood. Despite the high heritability its genetic background remains unknown. Many biological and environmental risk factors have been, however, suggested to be involved in ADHD. The aim of this project was to investigate biological markers for adult ADHD.

We identified 7 rare mutations in CDH13, a candidate gene for ADHD, in adult ADHD patients and controls. These mutations were not associated with ADHD in our sample as their frequency was not significantly different in patients compared to controls. In our investigations in cell models the identified mutations did not have damaging effects on protein expression levels or cellular localization.

Serum levels of adiponectin, an adipose tissue secreted hormone and a ligand for the protein encoded by the CDH13 gene, have been associated with several psychiatric disorders and with genetic polymorphisms in the region of the CDH13 gene. We examined for the first time the association of serum adiponectin levels with adult ADHD and the potential effects of CDH13 mutations on serum adiponectin levels. Significantly decreased serum adiponectin levels, particularly the high molecular weight form and its ratio to total adiponectin levels, were found in patients compared to controls after controlling for confounding factors such as body mass index, age and gender. Additionally, adiponectin levels were inversely correlated with scores on self-report psychiatric questionnaires rating current or childhood ADHD symptoms as well as temperament and mood instability. CDH13 variants did not affect serum adiponectin levels in our sample of patients carrying wild or mutant CDH13.

Our findings suggest that larger studies may elucidate the potential involvement of rare CDH13 mutations in ADHD or in other relevant psychiatric conditions as well as their effects on adiponectin levels. Low serum levels of adiponectin, and particularly its high molecular form, may be a potential biomarker for ADHD and other psychiatric disorders such as major depression, irrespective of confounding factors. As this finding could signify the presence of a common underlying pathomechanism across several psychiatric conditions, it is worthy of further investigations.

Deltakere:

Thegna Mavroconstanti (PhD-kandidat, Uib), Per Knappskog (Prosjektdeltaker, Uib), Stefan Johansson (Prosjektdeltaker, Uib), Jan Haavik (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Ingeborg Winge (Medveileder, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Mavroconstanti Thegna, Johansson Stefan, Winge Ingeborg, Knappskog Per M, Haavik Jan
Functional properties of rare missense variants of human CDH13 found in adult attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) patients.

PLoS One 2013;8(8):e71445. Epub 2013 aug 1

PMID: 23936508

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Forskerutdanning - dr.grad 911700

Subklinisk kardiovaskulær endeorganskade ved inflammatorisk artropati

Prosjektansvarlig: **Helga Bergljot Midtbø** (helgamit@online.no), Helse Bergen HF

Subklinisk hjertesykdom hos pasienter med leddgikt

Personer med leddgikt har øket risiko for hjerte og karsykdom. Det er velkjent at tilstedeværelse av unormal hjertestruktur eller stivere blodkar er forbundet med betydelig risiko for å utvikle hjerteinfarkt, hjertesvikt eller hjertedød i den generelle befolkningen.

Vi vet imidlertid lite om hvorvidt pasienter med leddgikt er mer utsatt for å utvikle unormal hjertestruktur eller stive blodkar i forhold til befolkningen generelt. Vi vet heller ikke om høyere sykdomsaktivitet av leddgiktsykdommen påvirker hjertet og blodkarene mer enn hvis leddgikten er godt behandlet.

I dette prosjektet har vi undersøkt sammenhengen mellom leddgikt og unormal struktur av hjerte og blodkar. I første delarbeid har vi studert hjertestrukturen hos pasienter med leddgikt sammenlignet med en frisk kontrollgruppe. Vi har også undersøkt hvorvidt høy betennelsesgrad av leddgiktsykdommen påvirker hjertestrukturen mer enn lav betennelsesgrad. Resultatene (abstract) fra denne studien er publisert ved flere nasjonale og internasjonale kongresser i 2013:

1. "Does rheumatoid arthritis predispose to abnormal left ventricular geometry?" Muntlig presentasjon ved årsmøte i Norsk hypertensjonsforening, februar 2013, Oslo, Norway
2. "Does rheumatoid arthritis predispose to abnormal left ventricular geometry?" Poster presentert ved European Society of Hypertensions årlige konferanse, juni 2013, Milano, Italia.
3. "Does rheumatoid arthritis predispose to abnormal left ventricular geometry?" Poster presentert ved The European League Against Rheumatism årlige konferanse, juni 2013, Madrid, Spania.
4. "Does rheumatoid arthritis predispose to abnormal left ventricular geometry independent of hypertension?" Poster presentert ved European Society of Cardiology's årlige konferanse, september 2013, Amsterdam, Nederland.
5. "Disease activity in rheumatoid arthritis is associated with abnormal left ventricular geometry". Poster presentert ved American College of Rheumatology's årlige konferanse, oktober 2013, San Diego, USA.

Manuskriptet er sendt inn til «Annals of the Rheumatic Diseases» etter at det ble refusert av "Arthritis and Rheumatism" høsten 2013.

I andre delarbeid vil vi undersøke hjertefunksjon hos leddgiktpasienter med deformasjonsanalyse. Dataanalyse til dette arbeidet pågår og vil ferdigstilles i løpet av vinteren 2014. I tredje delarbeid har vi fokusert på sammenhengen mellom unormal hjertestruktur og øket stivhet i de store blodkarene i kroppen. Vi har undersøkt hvorvidt det å ha leddgikt gir øket risiko for stive blodkar og hvorvidt denne risikoen blir ytterligere øket av høyere betennelsesgrad av leddgiktsykdommen eller tilstedeværelse av unormal hjertestruktur. Resultatene fra denne studien er publisert på nasjonale og internasjonale kongresser i 2013 og manuskriptet er planlagt innsendt til «Journal of Hypertension» i løpet av vinteren 2014:

1. "Arterial stiffness is associated with abnormal left ventricular geometry in patients with rheumatoid arthritis". Poster presentert ved 11th Annual CHFR Symposium, september 2013, Oslo, Norge
2. "Arterial stiffness is associated with abnormal left ventricular geometry in patients with rheumatoid arthritis". Poster presentert ved American College of Rheumatology's årlige konferanse, oktober 2013, San Diego, USA.

Deltakere:

Helga Bergljot Midtbø (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Eva Gerdtts (Hovedveileder, Uib/Haukeland), Anne Grete Semb (Medveileder, Diakonsyk)

Forskerutdanning - dr.grad 911545

Diabetesrelated psychosocial health, developing and implementing an evidence-based intervention in adults with type 1 diabetes 18-55 yrs

Prosjektansvarlig: **Jannike Mohn** (Jannike.Mohn@hib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Effekt av Guided Egen-Beslutning (GEB) på HbA1c

Innen behandling av diabetes har man de siste år etterlyst evidensbaserte praksisnære behandlingsmodeller som fremmer pasientautonomi. Den klassiske «lærer-elev»-tilnærmingen har begrensninger. Konstruktiv dialog mellom likeverdige parter er nødvendig om behandlingsmål skal nås. 'Guided Egen-Beslutning' (GEB) er en slik veiledningsmetode

Effektiv behandling av diabetes er omfattende for den enkelte med krav om stor grad av egeninnsats. Mestring av blodsukkerregulering er utfordrende i hverdagen. Mer enn 50 % av personer med diabetes lever med for høyt langtids blodsukkernivå (HbA1c), noe som på sikt kan gi store konsekvenser, både helse- og kostnadmessig.

GEB er en veiledningsmetode som er utviklet for personer med ulike kroniske tilstander. Hensikten er å øke innsikt i egen tilstand. Metoden testes nå ut blant personer med type 1 diabetes i en større multisenterstudie i Danmark og Norge.

Doktorgradsprosjektet er en randomisert kontrollert gruppebasert intervensjonsstudie ved Helse Bergen, Haukeland Universitetssykehus, Medisinsk poliklinikk. Formålet med prosjektet er å teste effekten av GEB-metoden på enkeltes HbA1c og psykososiale helse.

Intervensjonen er fullført blant 178 personer mellom 18-55 år med dårlig regulert type 1 diabetes (HbA1c \geq 8). Totalt 12 grupper har gjennomført 7 gruppesamtaler á 2 timer (juni 2011 - november 2013) med spesialkompetente sykepleiere som veiledere. Kontrollgruppen har fått 'care as usual'. Av en populasjon på 599 var det 124 som ble ekskludert, 148 som takket nei til deltakelse og 149 som ikke svarte på henvendelsen.

I samarbeid med Steno Diabetessenter, København har sykepleiere i prosjektet fått systematisk opplæring i GEB-metoden (work-shops, seminarer, veiledning på egen veiledning) i hele prosjektperioden.

Datasamling (baseline) var avsluttet 31.mars 2013. Innsamling av data på effektmål etter 9 måneder pågår ennå og er planlagt avsluttet i august 2014. Tidsplanen er blitt noe forskjøvet på grunn av senere rekruttering av personer til prosjektet enn antatt, samt logistikkproblemer i poliklinikken.

Deltakere:

Marit Graue (Leder av forskningsgruppe, Uis/Hib/Uio), Jannike Mohn (PhD-kandidat, Haukeland/Hib), Hrafnkell B Thordarson (Prosjektdeltaker, Haukeland), Jorunn O A Torgauten (Prosjektdeltaker, Haukeland), Jørg Assmuss (Prosjektdeltaker, Uni/Uib/Haukeland), Berit Rokne (Hovedveileder, Uib), Vibeke Zoffmann (Medveileder)

Forskerutdanning - dr.grad 911666

Translational Psychiatry - Genetic Variation and dysfunction of human Arc

Prosjektansvarlig: **Craig Myrum** (craigmyrum@gmail.com), Helse Bergen HF

Bakgrunnen for prosjektet er oppdagelsen av genet Arc, som et nøkkelgen for hjernens tilpasningsevne, for eksempel er Arc kritisk for endringer i nevronale forbindelser ved dannelse av langtidshukommelse. Arc genet er av spesiell interesse fordi den er uttrykket kun i hjernen og kun i pattedyr.

Hvordan kan funksjonen til Arc styres og finreguleres, slik at hukommelser blir dannet og atferdsmønstre blir justert og etablert? Påvirkes dette av genetiske variasjoner i Arc? Kan genetiske variasjoner i Arc forklare hjernefunksjonsavvik og psykiatriske tilstander på molekylært nivå?

Denne tverrfaglige forskningen kombinerer molekylær og fysiologiske studier på dyr og cellekultur, med human genetikk. Prosjektet fokuserer på normal variasjon i kognisjon samt avvik ved ADHD. Hypotesen er at genetiske variasjoner i Arc er en felles faktor for en rekke tilstander fra ADHD og autisme, til schizofreni og mentalretardasjon.

Prosjektet har tre mål: 1) å kartlegge hvordan Arc funksjon reguleres normalt, 2) å identifisere Arc gen variasjoner tilknyttet kognitive forstyrrelser, og 3) å demonstrere hvordan sykdomsrelaterede genetiske variasjoner forstyrrer funksjonen til Arc.

I år 1-2 var det gjort viktige fremgang på mål pkt. 1 og 2. Det er påvist et protein som binder Arc, og dette kan være av betydning for regulering av Arc funksjon. Vi har også vist hvordan kolinerg aktivitet styrer Arc uttrykk (Soule et al., 2012).

I år 3 er fullført et multisenter studie på variasjoner i humant Arc i forbindelse med kognisjon (hukommelse, oppmerksomhet) med prøver fra Norwegian Cognitive NeuroGenetics (NCNG) sample og Betula (longitudinell aldringsstudie fra Sverige). Det er videre sammenlignet med SNP analyser fra Norwegian ADHD sample GWAS analyser tilgjengelig gjennom Psychiatric Genetics Consortium (PGC). Det er identifisert flere SNP innen Arc relatert til kognisjon og psykiatriske lidelser. Resultatene rapporteres i 2014.

Deltakere:

Craig Myrum (PhD-kandidat, Uib), Clive R. Bramham (Hovedveileder, Uib)

Forskerutdanning - dr.grad 911546

White-matter hyperintensities in mild dementia: Novel technology and prognostic significance

Prosjektansvarlig: **Ketil Oppedal** (ketil.oppedal@gmail.com), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM).

I de senere årene har man vist at forandringer i hjernens blodårer har betydning ved demens. I dette prosjektet har vi tatt i bruk MR-bildeanalyse for å studere forandringer i hjernens hvitsubstans. Automatiske metoder har blitt brukt til å studere grupper av pasienter med ulike former for mild demens, samt skille gruppene med god nøyaktighet.

Med bakgrunn i en økning av antall eldre i befolkningen vil antall personer med demens øke dramatisk i Norge i de neste 30 årene. Allerede i dag utgjør utgiftene til pleie og omsorg til personer med demens mellom 15 og 20 milliarder kroner per år. Den hyppigste årsaken til demens er Alzheimers sykdom. Selv om det er gjort store framskritt som har gitt betydelig økt forståelse av sykdomsmekanismene ved Alzheimers sykdom, vet man ikke hva som er årsaken til sykdommen, og det finnes derfor heller ingen behandling som kan forebygge eller begrense sykdomsutviklingen.

I motsetning til det man lenge har ment, har senere års forskning vist at sykdommer i hjernens små blodårer, cerebrovaskulær sykdom, vist seg å være en viktig faktor, ikke bare til vaskulær demens, men også en årsaksfaktor ved Alzheimers sykdom. Postmortem studier har indikert at slik cerebrovaskulær sykdom har sammenheng med degenerative forandringer i arteriolene relatert til åreforkalkning. I motsetning til nevrodegenerative forandringer, finnes det behandling som kan forebygge eller begrense slike forandringer. Demens med Lewy legemer utgjør 15-20 % av alle tilfeller med demens. Det er mindre kunnskap om underliggende sykdomsprosesser ved denne sykdommen enn ved Alzheimers sykdom, og det finnes svært lite kunnskap om cerebrovaskulære faktorerens betydning for denne sykdommen.

De fleste metoder for å kvantifisere slike forandringer er manuelle. De er derfor tidkrevende og til dels subjektive. I dette prosjektet har vi tatt i bruk en automatisk metode for å kvantifisere lesjoner i hvit substans. Videre har vi ved hjelp av teksturanalyse og mønstergjenkjenningsteknikker, klassifisert og analysert lesjoner i hvit substans i hjernen hos pasienter med mild demens. Vi har tatt utgangspunkt i MR bilder fra Demensstudien på Vestlandet. Vi har sammenlignet pasienter med mild Alzheimers sykdom, demens med Lewy legemer og normale kontroller. Studien vil kunne bidra med ny kunnskap om underliggende mekanismer ved de viktigste demenssykdommer med potensiell terapeutisk relevans og ved hjelp av dataassistert diagnose komme i inngrep med demenssykdom på et tidlig stadium.

Teksturanalyse går ut på å karakterisere overflatestrukturen til et objekt. Vi ønsker å gjøre teksturanalyse i de cerebrovaskulære lesjonsområdene og sammenligne med frisk hvit substans. Resultatene fra disse analysene, sammen med resultater fra kliniske undersøkelser, kognitive tester samt andre biologiske markører vil gi oss mer kunnskap om de cerebrovaskulære faktorenes betydning for demens med Lewy legemer.

Hvit substanslesjoner i MR bilder av 77 pasienter og 37 friske eldre er blitt segmentert. Vi har beregnet volum av hvit substanslesjoner i ulike regioner i hjernen og sammenlignet mellom ulike demensformer, og mellom demente og normale kontroller. Resultatene ble presentert på Alzheimer's Association International Conference i 2011 og publisert i tidsskrift i 2012. Ved å beregne en teksturegenskap kalt Local Binary Pattern i lesjonsområdene har vi ved hjelp av mønstergjenkjenningsteknikker lyktes i å klassifisere demente fra normale kontroller med stor presisjon. Resultatene ble publisert og presentert på IEEE International Symposium on Biomedical Imaging i 2012. Vi vil fortsette å utvikle metoder for å studere hvit substanslesjoner i demens ved hjelp av teksturanalyse i lesjonsområdene og i frisk hvit substans. Resultatene vil bli publisert i første halvdel av 2014.

Deltakere:

Ketil Oppedal (PhD-kandidat, Uis), Dag Årslund (Hovedveileder, Ahus), Kjersti Engan (Medveileder, Uis), Mona Kristiansen Beyer (Medveileder, Haukeland/Sus), Trygve Eftestøl (Medveileder, Uis)

Forskerutdanning - dr.grad 911761

Identifisering av enzymer som regulerer kroppens metabolisme via hormonregulering

Prosjektansvarlig: **Camilla Osberg** (camilla.osberg@mbi.uib.no), Helse Bergen HF

Vi ønsker i dette prosjektet å identifisere og karakterisere de enzymene som katalyserer N-terminal acetylering av alfa-MSH og beta-endorfin. Disse peptid-hormonene som styrer en rekke fysiologiske prosesser, slik som appetitt, metabolisme og smerte, er vist å være kritisk regulert av den N-terminale acetyleringen.

Både alfa-MSH og beta-endorfin er peptid-hormoner generert fra proopiomelanocortin (POMC). N-terminal acetylering av peptidene påvirker deres stabilitet og mulighet til å binde til reseptorer. Studier utført for omkring 30 år siden viser at N-terminal acetylering i den sekretoriske signalveien aktiverer alfa-MSH, mens beta-endorfin blir inaktivert. Dette gjør N-terminal acetylering til en sentral regulator av de fysiologiske funksjonene som utføres av alfa-MSH og beta-endorfin, slik som appetitt, metabolisme, inflammasjon og smerte.

Identifisering og karakterisering av de enzymene (N-terminal acetyltransferaser - NATer) som modifierer disse peptid-hormonene vil kunne gi oss innsikt i hvordan kroppen regulerer disse fysiologiske prosessene. Dette vil igjen kunne gi oss nye angrepspunkter for behandling av sykdommer koblet til metabolske sykdommer, for eksempel overvekt.

Dette PhD-prosjektet er i sin startfase og vi arbeider parallelt med ulike tilnærminger. Det er blitt plukket ut flere NAT-kandidater basert på søk i databaser og ulike sekvensanalyser. Foreløpig er de 10 mest attraktive kandidatene klonet inn i ulike ekspresjonssystemer og er under testing for aktivitet mot både alfa-MSH og beta-endorfin. Dette gjøres ved hjelp av ekspresjon i hypofyseceller og immunopresipitering (IP) av kandidater etterfulgt av en in vitro acetyleringsanalyse som gjøres ved kromatografisk undersøkelse (HPLC). Samtidig med dette studeres kandidatenes subcellulære lokalisering i spesifikke muse cellelinjer ved hjelp av immunofluorescens mikroskopi. I tillegg arbeider vi med å fraksjonere de samme cellene for å isolere sekretoriske vesikler. Målet med dette er å beholde enzymet aktivt og å få det til å binde til bisubstratanaloger. På den måten kan vi "fiske ut" enzymet og deretter utføre massespektrometri for å identifisere proteinet.

Deltakere:

Camilla Osberg (PhD-kandidat, Uib), Thomas Arnesen (Hovedveileder, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Aksnes Henriette, Osberg Camilla, Arnesen Thomas

N-terminal acetylation by NatC is not a general determinant for substrate subcellular localization in *Saccharomyces cerevisiae*.

PLoS One 2013;8(4):e61012. Epub 2013 apr 15

PMID: 23613772

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Patient-reported outcomes in patients with aortic stenosis with and without aortic valve replacement

Prosjektansvarlig: **Kjersti Oterhals** (kjersti.oterhals@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Pasientrapporterte data fra pasienter med aortastenose med og uten klaffekirurgi.

Aortastenose (AS) er den vanligste hjerteklaffesykdommen i Europa og USA. Den rammer ca. 2-4 % av befolkningen, og risikoen øker med alderen. Symptomene er pustebesvær, brystmerter og besvimelser. Behandlingen er innsetting av en kunstig, mekanisk eller biologisk hjerteklaff. 1/3 av pasienter med alvorlig aortastenose blir ikke henvist til kirurgi.

Det er viktig å se på andre effektmål enn dødelighet etter kirurgi. Selvrapporterte data fra pasienter med AS, vil gi oss viktig informasjon om hvordan de lever med sykdommen på kort og lang sikt. Vi har fra tidligere lite kunnskap om hvordan det går med de som ikke blir operert. Det finnes ingen kvalitative studier av pasienter med AS. Hensikten med denne studien er derfor å undersøke faktorer som påvirker helse og livskvalitet hos personer med AS; både de som blir operert med klaffekirurgi, og de som ikke er egnet for kirurgisk behandling, samt få en dypere forståelse for hvordan de som har fått implantert mekaniske klaffer tilpasser seg å leve med denne.

Studien har tre delmål:

- Utforske hvordan pasienter tilpasser å leve med mekanisk hjerteklaff.
- Undersøke sammenhenger mellom alder, kjønn, pre operative symptomer og forskjeller i helse og livskvalitet post operativt mellom de som får mekaniske og biologiske hjerteklaffer.
- Sammenligne langtidsoverlevelse, funksjon, helse og livskvalitet hos pasienter med AS med og uten kirurgi med den norske normalbefolkning.

I studien er det brukt spørreskjema og intervju for å samle inn data. Tjue personer er intervjuet om hvordan det har vært å tilpasse seg å leve med en mekanisk hjerteklaff. Spørreskjema er sendt til alle personer i Helse Vest som er operert for AS i tidsrommet 2000-2011 samt de med alvorlig AS som ikke er tilbudt kirurgi.

Funnene i delstudie I basert på intervju med 20 pasienter mellom 24 og 74 år viser at pasientene tilpasser seg å leve med en mekanisk hjerteklaff på ulike måter. Den kompetente pasienten hadde gode kunnskaper om sin sykdom og dens konsekvenser. Han eller hun foretok de nødvendige endringer i livsstil, og ønsket å ha kontroll over sitt liv ved blant annet å ta blodprøver og dosere Marevan selv. Den tilpassede pasienten så på konsekvensene av å ha en mekanisk hjerteklaff som en del av sin daglige rutine og erfarte at livet var tilbake til slik det var før operasjonen. Den uvitende pasienten savnet informasjon eller hadde misforstått den informasjonen han eller hun hadde fått, var ikke oppmerksom på faktorer som kan påvirke Marevan. Den engstelige og plagede pasienten vurderte den blodtynnende behandlingen som det mest problematiske ved å ha en mekanisk hjerteklaff, og var fremdeles plaget av klikkelyden fra hjerteklaffen i noen situasjoner. Studien viser at pasientene har behov for mer informasjon etter hjerteklaffkirurgi. Pasienter som ønsker og er i stand til det bør tilbys å ta blodprøver og dosere Marevan selv. Pasientundervisning og oppfølging etter operasjonen kan hjelpe pasienter med mekaniske klaffer til å bli tryggere og bedre i stand til å ivareta sin egen helse

Resultatene fra delstudie II er basert på spørreskjema fra 908 personer som har gjennomgått hjerteklaffkirurgi. Førti prosent av dem var bypass-operert i tillegg (kombioperasjon). Gjennomsnittsalder var 73 år. Sekstire prosent var menn. Det var i gjennomsnitt 6 år siden de ble operert. To av tre hadde fått en biologisk hjerteklaff.

Kvinner rapporterer lavere helsestatus enn menn både med hensyn til fysisk og mental helse. De med biologiske hjerteklaffer rapporterer lavere fysisk, men ikke mental helsestatus enn de med mekaniske hjerteklaffer. Det samme gjelder de som hadde hatt kombioperasjon sammenlignet med de som hadde ren klaffekirurgi. Det arbeides nå med å undersøke hvilke faktorer som kan forklare selvrapportert helsestatus 1 til 13 år etter hjerteklaffkirurgi.

Deltakere:

Kjersti Oterhals (PhD-kandidat, Uib), Berit Rokne (Prosjektdeltaker, Uib), Geir Egil Eide (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uio/Uib), Leidulf Segadal (Prosjektdeltaker), Tove Aminda Hanssen (Prosjektdeltaker, Unn/Uit), Tone M. Norekvål (Hovedveileder, Uis/Hib/Uib), Bengt Gotthard Anton Fridlund (Medveileder, Hib), Jan Erik Nordrehaug (Medveileder, Uib/Haukeland), Rune Haaverstad (Medveileder, Haukeland/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Oterhals Kjersti, Deaton Christi, De Geest Sabina, Jaarsma Tiny, Lenzen Mattie, Moons Philip, Mårtensson Jan, Smith Karen, Stewart Simon, Strömberg Anna, Thompson David R, Norekvål Tone M
European cardiac nurses' current practice and knowledge on anticoagulation therapy.
Eur J Cardiovasc Nurs 2013 May 27. Epub 2013 mai 27
PMID: 23711557

Oterhals Kjersti, Fridlund Bengt, Nordrehaug Jan Erik, Haaverstad Rune, Norekvål Tone M
Adapting to living with a mechanical aortic heart valve: a phenomenographic study.
J Adv Nurs 2013 Sep;69(9):2088-98. Epub 2013 jan 7
PMID: 23294437
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Forskerutdanning - dr.grad 911770

CONIMPREG: befruktning-implanteringsintervallets betydning for vekst

Prosjektansvarlig: **Hemamaalini Rajkumar** (hems@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Studien vil måle presist befruktning-implantasjonsintervallet, hvordan det bestemmer for fostervekst, svangerskapslengde og senere utvikling hos barnet og hvordan kost, fysisk aktivitet og kroppssammensetning hos mor og far påvirker denne utviklingen og setter epigenetikk profil.

Selv om svangerskap er mye undersøkt, er intervallet mellom befruktning og implantasjon ikke godt kartlagt, og lite er kjent hvordan denne variasjonen påvirker fosterutviklingen og svangerskapets lengde. Vi fremsetter hypotesen at egglosning-implantasjonsintervallet påvirker disse endemålene. Vi planlegger å rekruttere 650 friske kvinner som ønsker å bli gravid, med hensikt å følge dem gjennom egglosning, implantasjon i livmoren, og embryonal- og fostervekst. Vi regner med at ca. 307 deltagere når frem til fødsel med ett barn som så kan følges videre i utvikling til de er 5 år. Kosthold, ernæringsstatus, kroppssammensetning og fysisk aktivitet hos foreldrene forventes å påvirke denne prosessen og vi kartlegger derfor disse faktorene. Også miljøgifter vil bli kartlagt. Hvordan alle disse faktorene påvirker epigenetisk profil hos barnet er et annet hovedtema som vil bli kartlagt ved hjelp av blod og vevsprøver samlet i en biobank.

I juni 2013 begynte jeg i prosjekt og arbeidet med å få på plass mange av forutsetningene for å starte studien: REK-godkjenning av protokollen og biobanksøknad, videre med informasjonsmaterieell (prosjektbrosjyre, plakater, nettside og Facebook) i samarbeid med kommunikasjonsavdelingen. Vi har egen telefon og e-post for kommunikasjon. Jeg arbeidet også med planlegging av de praktiske aktiviteter for å gjennomføre prosjektet og innkjøp av forbruksmaterieell, finne frem til sikre transportsystemer, god lagring og skånsom oppbevaring, dessuten å lage flytskjema for innsamlingsprosedyrer og undersøkelsessekvens.

Enkeltheter i ultralydundersøkelsene og ultralydferdigheter har også vært agenda i denne forberedende fasen av prosjektet.

Imidlertid har vi nå fått alle brikkene tilstrekkelig på plass til starte pilotstudien som går av stabelen i januar 2014. Facebookannonsen og nettsiden åpnes og rekruttering starter etter 14. januar 2014.

Deltakere:

Hemamaalini Rajkumar (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Torvid Kiserud (Hovedveileder, Haukeland/Uib)

Extracellular matrix as determinant of tumor properties

Prosjektansvarlig: **Inga Reigstad** (inga.reigstad@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet skal omfatte forholdet mellom løst bindevev rundt cellene (extracellulær matrix) og integriner.

Integriner er en gruppe adhesjonsmolekyler som både har en mekanisk binde-funksjon mellom cellene og extracellulær matrix, og spiller en rolle i signalisering mellom disse. Hvert integrin er bygd opp av en α -del og en β -del.

I prosjektet studerer vi hvordan et integrin som har fått navnet $\alpha\beta3$ -integrinet, påvirker vevets normale funksjon og kreftsvulsters vekst ved å endre biofysiske egenskaper, særlig hydrostatisk trykk i interstitiell-væsken (Pif). I første del av prosjektet studerer vi betydningen av $\alpha\beta3$ -integrinet for celle-matrix interaksjoner og for Pif.

Pif i løse bindevev er omkring eller like under atmosfærisk trykk (0 til -1 mmHg), mens det i svulster kan være opptil over 20 mmHg. Pif utgjør dermed en "funksjonell barriere" for transport av for eksempel cellegift over kapillærmembranen.

Hos mus kan man fjerne visse egenskaper og lage såkalte knock-out-mus som er genetisk modifiserte mus der man på kunstig vis har erstattet et normalt gen med en defekt variant av genet. $\alpha\beta3$ -integrinet er sentralt for å bestemme struktur i ekstracellulær matrix. En nylig studie av forskjellige svulster viser øket Pif i knock-out-mus der man har fjernet funksjonen til $\alpha\beta3$ -integrinet.

Vi har gjennomført forsøk hvor vi har injisert en cellelinje med brystkreftceller (4T1) i mus og studert tumorveksten i normale mus sammenlignet med Integrin- $\beta3$ knock-out-mus. I disse knock-out-musene har man altså fjernet funksjonen til sub-enheten $\beta3$ i integriner. Integrin- $\beta3$ er en av sub-enhetene i $\alpha\beta3$ -integrinet og disse musene kan dermed brukes til å studere funksjonen til dette integrinet.

I forsøkene som er påbegynt har vi også sammenlignet Pif i tumorene i de to gruppene for å se om $\beta3$ -integrinet har betydning for cellegiftopptak. Vi har videre utført elektronmikroskopi (TEM og SEM) av tumorene med hensyn på kollagenfibre. Tumorene er også blitt undersøkt og sammenlignet med hensyn histologi. Undersøkelse av blodkar er under ferdigstilling.

Vi har også startet samme type forsøk med en cellelinje av prostatakreftceller i mus. Resultatene fra dette er i startfasen.

I tillegg planlegger vi å gjøre en studie hvor vi vil sammenligne spredningsmønsteret til begge disse krefttypene i normale mus og $\beta3$ -knock-out-musene. Pilotforsøk er gjennomført.

Deltakere:

Inga Reigstad (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Trude Skogstrand (Postdoktor, Uib), Rolf K. Reed (Hovedveileder, Uib), Linda Elin Birkhaug Stuhr (Medveileder, Uib)

Multiparametric MR (mpMR) in localised prostate cancer

Prosjektansvarlig: **Lars Anders Rokne Reisaeter** (lars.reisaeter@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Multiparametrisk MRI (mpMRI) av prostata

Målet med forskningsstudien er å se om MR-funn før operasjon samsvarer med det patologene finner etter kirurgi. Vi bruker PI-RADS som er et radiologisk scoringsverktøy og undersøker hvordan dette egner seg til klinisk bruk for identifisering av index-tumor og staging med henblikk på evt. seleksjon av pasienter til ulike behandlingalternativer.

Ved mpMRI av prostata utføres både morfologisk avbildning (T2-vektede opptak) og funksjonell avbildning av prostata. Den ene funksjonelle avbildningen (diffusjon) gir mål på vevstettheten i prostata med tanke på vannets evne til diffusjon i vevet, den andre (perfusjon) måler endringen i signalintensitet over tid i en periode på ca. 6 minutter etter injeksjon av intravenøs kontrast og sier noe om vevets kontrastoppladningsegenskaper. For tolkning av mpMRI av prostata benytter vi et radiologisk scoringsverktøy for mpMRI, PI-RADS, som er «utviklet» og anbefalt av den europeiske urologforeningen (ESUR).

Våre delmål ved studien er å dokumentere den diagnostiske ytelsen til mpMRI av prostata med bruk av PI-RADS og vi forsøker å finne den kliniske nytteverdien ved ulike kliniske problemstillinger. Dokumentasjon av den diagnostiske ytelsen til mpMRI av prostata er avgjørende for å kunne gjøre gode vurderinger av nytteverdien av MR-undersøkelsen for klinisk bruk.

I første delprosjekt undersøkte vi den diagnostiske ytelsen (sensitivitet og spesifisitet) ved bruk av PI-RADS ved mpMRI av prostata. I tillegg undersøkte vi interobservatør variasjon mellom 3 ulike radiologer som scorete undersøkelsene. Vi tok utgangspunkt i 63 pasienter operert i 2010 og valgte å dele prostata inn i 27 regioner. Disse regionene ble scoret hver for seg med hensyn til de ulike opptakene; T2-vektet, diffusjon og perfusjon samt en overall score. Studien vår viste moderat enighet mellom observatørene og at det ikke gav diagnostisk forbedring å kombinere T2 med verken DWI eller DCE. Overall score var den parameteren som gav høyest diagnostisk ytelse (høy sensitivitet og lav spesifisitet) for alle radiologene og DWI var den parameteren radiologene var mest enige om, men det var tydelig variasjon mellom radiologene i hvordan de anvendte kriteriene. Studien vår indikerer at PI-RADS kriteriene trolig ikke er entydig nok til å gi høy enighet mellom radiologer og understreker at objektiv radiologisk tolkning av mpMRI av prostata er vanskelig å få til også ved bruk av PI-RADS kriteriene. Resultater fra første delprosjekt er akseptert av Acta Radiologica med forutsetning om enkelte endringer og vi jobber nå med den nødvendige editeringen.

I det andre delprosjektet vil vi analysere data fra et større materiale med 270 pasienter inkludert til mpMRI av prostata i 2011 og 2011. Det er kjent at dagens utredning av prostatakraft gir en overbehandling av de «snille» kreftsvulstene og en underbehandling av de «sinte» kreftsvulstene. Vi vil først se om mpMRI av prostata kan identifisere den regionen som har mest aggressiv («sinte») kreftvev sammenlignet med patologiske funn etter operasjon. Dette kan belyse om mpMRI er fornuftig å bruke til klinisk veiledning for re-biopsi ved et evt. behov ny biopsi i forkant av et behandlingsvalg. Vi planlegger videre å utføre en multippel logistisk regresjonsanalyse for å beregne i hvor stor grad mpMRI i kombinasjon med kliniske preoperative funn (D'Amico) egner seg til å skille lav-risiko pasienter (aktiv overvåking) fra høy-risiko pasientene (operasjon/stråling kombinert med hormonterapi). Studien vil dermed kunne gi svar på hvorvidt mpMRI av prostata egner seg til å selekere pasienter med prostatakraft til ulike behandlingalternativer.

Deltakere:

Lars Anders Rokne Reisaeter (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Jarle Rørvik (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Christian Beisland (Medveileder, Uib/Haukeland), Martin Biermann (Medveileder, Uio/Uib/Haukeland), Ole Johan Halvorsen (Medveileder, Uib/Haukeland)

Forskerutdanning - dr.grad 911670

Å leve med Huntingtons sykdom; en studie av pårørendes hjelpebehov, mestringsstrategier og erfaringer med helsetjenesten

Prosjektansvarlig: **Merete Røthing** (merete.rothing@helse-fonna.no), Helse Fonna HF
Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingsskjeder.

Pårørendes situasjon og erfaringer med Huntington's sykdom.

Pårørende spiller en sentral rolle som støttespiller for familiemedlem rammet av Huntington's sykdom. I en kvalitativ studie er det samlet inn data om rollen som pårørende og behov for hjelp. Målet med studien er å bidra med kunnskap i grunnlaget for et helhetlig og koordinert tjenestetilbud til familier med Huntington's sykdom.

Helsetjenesten har store utfordringer i møte med personer med kroniske sykdommer. Samhandling mellom ulike aktører er avgjørende for god håndtering. Pårørende sin rolle er viktig både som samarbeidspartner for helsevesenet og som støtte for personen som er rammet. Huntington's sykdom (HS) er en arvelig, nevrodegenererende og alvorlig kronisk sykdom. Sykdommen utvikler seg i faser over 15-20 år, og medfører endringer i og tap av kognitive, motoriske og emosjonelle funksjoner hos den som er rammet. Symptombildet er individuelt og kan variere. Det finnes ingen behandling for sykdommen, men noen lindrende tiltak for symptomer. Gjennomsnittsalder for diagnostisering er 40 år, men det er rapportert om psykiatriske symptom år før den kliniske diagnosen er gitt. Pårørende til personer rammet av Huntington's sykdom kan oppleve det økende behovet for omsorg hos den rammede og forandringene i familien som krevende. Høy omsorgs- og stressbelastning over tid kan medføre utvikling av helseproblematikk også hos omsorgsgiver.

I studien er det gjennomført 15 individuelle dybdeintervjuer med voksne pårørende. Alle deltakerne hadde erfaring fra omsorgsoppgaver for et eller flere familiemedlemmer. Deltakerne representerte samlet erfaring fra alle faser av sykdomsforløpet. Intervjuene ble gjennomført med utgangspunkt i tre forskningsspørsmål/tema; pårørendes behov for hjelp, bruk av mestringsstrategier og deres erfaringer med helsevesenet. Materialet fra intervjuene ble analysert ved hjelp av systematisk tekst kondensering, en metode for tverrgående analyse av kvalitative data.

Resultatene viser at Huntington's sykdom i stor grad kan påvirke familiodynamiske forhold som rollefordeling og relasjonelle forhold i familien. Pårørende opplevde at Huntington's sykdom i familien var opphav til rollekonflikter blant familiemedlemmer og stor belastningsbyrde. Nye rollemønstre var også opphav til tap av og endringer i relasjoner mellom familiemedlemmer. Som barn og unge hadde noen av de pårørende erfaringer fra omsorgsroller som normalt tilligger voksne pårørende å ha. Rollen som pårørende ble erfart ulikt i de forskjellige sykdomsfasene og i ulike faser av familiesyklusen. Det var en særlig utfordring for pårørende å balansere egne behov for daglige aktiviteter med behovet for hjelp i hjemmet. Både problemorienterte og følelsesorienterte mestringsstrategier ble benyttet for å takle følgene av sykdommen og omsorgsbehovet som gradvis endret seg. I senere faser av sykdomsforløpet opplevde pårørende at det var vanskelig å kombinere behovet for egne daglige aktiviteter med behovet for hjelp. Pårørende sine egne behov ble gradvis satt til side for å imøtekomme behov hos personen rammet av HS eller andre familiemedlemmer. Dette bør ha kliniske implikasjoner i forhold til familietilnærming, individuell tilrettelegging for informasjons- og støttetiltak samt fleksibel praktisk hjelp. Den siste problemstillingen i dette prosjektet skal handle om pårørende sine erfaringer med helsevesenet, med tanke på gode modeller for samhandling. Arbeidet følger oppsatt tidsplan og skal ferdigstilles høsten 2014.

Deltakere:

Merete Røthing (PhD-kandidat, Helsefonna), Jan Christian Dahle Frich (Hovedveileder, UiO), Kirsti Malterud (Medveileder, Uib/Uni)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Røthing Merete, Malterud Kirsti, Frich Jan C
Caregiver roles in families affected by Huntington's disease: a qualitative interview study.
Scand J Caring Sci 2013 Nov. Epub 2013 nov 18
PMID: 24237139
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Forskerutdanning - dr.grad 911772

Masked hypertension in stroke: Presence and covariates in young patients with ischemic stroke

Prosjektansvarlig: **Sahrai Saeed** (sahrai.saeed@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

The aim of this study was to assess arterial stiffness, and its covariate in young patients with ischemic stroke.

Stroke is the 3rd leading cause of death and disabilities worldwide, and hypertension is regarded a major risk factor for stroke and cardiovascular disease. It is well known that aortic pulse wave velocity reflects central arterial stiffness, and is an independent predictor of stroke in elderly subjects and hypertensive patients. However, much less is known about arterial stiffness in young ischemic stroke patients.

We identified the correlates of pulse wave velocity in 210 patients with ischemic stroke recruited in the NOR-SYS (Norwegian Stroke in the Young Study) registry between September 2010 and October 2013. Arterial stiffness was derived from carotid-femoral PWV using aplanation tonometry (SphygmoCor device). We also assessed the relation between having metabolic syndrome and central arterial stiffness in young patients with ischemic stroke. Patients with high for age pulse wave velocity had a clustering of cardiovascular risk factors, and showed a mismatch between their biological and chronological age, indicating early arterial aging.

Our findings suggest that higher age, blood pressure, higher serum creatinine and unfavorable serum lipid profiles are important modulators of arterial stiffness in young ischemic stroke patients. Metabolic syndrome and hypertension are common among young ischemic stroke patients and associated with early arterial stiffness.

The noninvasive assessment of arterial stiffness with PWV may be helpful in identifying individuals in risk for recurrent cerebrovascular events, including cardiovascular death. These patients should be offered optimal secondary prophylaxis.

Deltakere:

Sahrai Saeed (PhD-kandidat, Helsesunnm), Eva Gerdt (Hovedveileder, Uib/Haukeland)

Forskerutdanning - dr.grad 911641

Deep infection after prosthetic joint surgery in patients with rheumatoid arthritis

Prosjektansvarlig: **Johannes Cornelis Schrama** (schrama@online.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd.

Deep infection after prosthetic joint surgery in patients with rheumatoid arthritis. A registry based study with focus on risk factors.

Vår første artikkel er publisert i et bra tidsskrift i april 2010. Denne handler om en sammenlikning av risiko for revisjon/ reoperasjon (bytte av deler eller hele implantat) på grunn av infeksjon mellom reumatoid artritt pasienter og vanlige artrose (slitasje) pasienter. Materialet til det nasjonale registeret for leddproteser ble brukt. De viktigste funnene var at vi ikke fant forskjell i risiko for revisjon i totale hofte proteser men en uttalt forskjell i totale kne proteser. For reumatoide artritt pasienter var denne risikoen mye høyere her. Ellers fant vi at risiko for infeksjon med følgende revisjon ikke hadde økt etter året 2000. Dette året hadde introduksjonen av TNF-alfa hemmer funnet sted. Disse nye medikamenter i behandling til reumatoide artritt pasienter er mistenkt til å øke infeksjonsrisikoen. Våre funn viste at det ikke var noen økning av risiko for revisjon grunnet infeksjon etter introduksjon og mye bruk av disse nye medikamenter ved reumatoid artritt pasienter. Det tredje funn var at reumatoid artritt pasienter med et implantat (total hofte protese eller totale kne protese) fra ca. 6 år etter primær implantasjon hadde en større risiko for revisjon for infeksjon. Dette passer godt med teorien at disse pasienter blir mer utsatt for hematogene (blood-born) infeksjoner.

Vår andre artikkel er publisert. Denne artikkelen handler om sammenlikning av bakteriologien mellom infiserte totale hofte proteser (1987-2008) i Norge. Vi har samlet inn bakteriologien ved infiserte proteser (veiledet av materialet fra nasjonalt register for leddproteser i Bergen) fra de 10 sykehus hvor flest revisjoner har blitt utført. Fra 730 mikrobiologiske funn var 228 pasienter (med samme alder og kjønnsfordeling som resten) ubrukelige pga. manglende data eller uriktige data. Fra de resterende 502 funn var 165 negative i forhold til oppvekst. Vi sammenliknet de forskjellige mikrobiologiske funn i en gruppe med artrose (vanlig slitasje) og med reumatoid artritt pasienter. Dette er interessant fordi en artikkel tidligere har beskrevet at reumatoid artritt pasienter mulig har en annen bakteriologi. Dette kunne ha betydning for evt. forebyggende tiltak hos reumatoid artitt pasienter. Det finnes nemlig en behandling med en intranasal (inn i nese) salve som utrydder visse bakterier fra en protesekandidat. Dette kunne være interessant hvis en kunne anvende det hos reumatoid artritt pasienter. Våre funn med sammenlikning av bakteriologien viste at det ikke var en forskjell i bakteriologien mellom de to pasientgruppene.

Vi er i full gang med artikkel 3. Denne artikkelen bruker data fra registre fra 4 land. Leddprotese registre fra Danmark, Finland, Norge og Sverige leverte et datasett. Vi ser på risiko for revisjon for infeksjon (reoperasjon med bytte/fjerning av protesedeler) i hofteproteser i reumatoid artritt pasienter sammenliknet med coxartrose (slitasjegikt i hofte). Vi har funnet ut at RA pasienter har en større sjanse (kun litt) å bli reoperert for infeksjon. Hvis vi sammenlikner to forskjellige tidsperioder fant vi at etter 2001 risikoen for revisjon in RA pasienter har økt mer enn i OA pasienter.

Jeg har gjennomført opplæringsdelen og har allerede samlet alle poeng. Jeg forventer å disputere i løpet av 2014.

Deltakere:

Johannes Cornelis Schrama (PhD-kandidat, Haukeland), Bjørg-Tilde Fevang (Hovedveileder, Haukeland)

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Nasjonalt register for leddproteser
(Registeret er en vesentlig datakilde.)

Forskerutdanning - dr.grad 911774

Antimicrobial effects in bacterial biofilm infections - An in vitro study of biofilm growth, antibiotic effect and adjunctive therapy for *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus epidermidis*

Prosjektansvarlig: **Rune Skjåstad** (rune.skjastad@gades.uib.no), Helse Bergen HF

Antibakteriell effekt ved biofilm-infeksjoner

En in-vitro studie på biofilm vekst, antibakteriell effekt og tilleggsbehandling. Biofilmdannelse gir aggregering av bakterier, slimdannelse og sakte vekst. Dette beskytter mot antibiotika og immunforsvar. Biofilmmettet testmetodikk, antibiotikakombinasjoner og faktorer som kan forsterke antibiotikaeffekt utforskes.

De fleste antibiotika er utviklet for å ha effekt ved alvorlige infeksjoner der bakterier vokser raskt og uhemmet. Likeledes er testmetoder for å avgjøre antibiotikaeffekt utviklet for raskt voksende bakterier. Ved mange infeksjoner og spesielt ved fremmedlegemer som permanente implantater eller midlertidige katetre/venøse tilganger, kan lav-virulente bakterier danne biofilm som har et annet vekstmønster enn hva de fleste antibiotika og testmetoder er designet for.

Resistens mot antibiotika har gjort kombinasjonsbehandlinger nødvendige også der biofilm ikke forekommer. Vurdering av midler/tiltak som kan forsterke antibiotikaeffekt vil være nyttig for å ta ut ytterligere effekt av de antibiotika vi nå har tilgjengelig.

Prosjektet er planlagt i tre deler: 1) metodeutvikling, 2) testing av antibiotikakombinasjoner, 3) testing av faktorer som kan forsterke eller hemme antibiotikaeffekten ved biofilmvekst.

I prosjektets første år er metoder utviklet for dyrkning og testing av antibiotikaeffekt ved biofilmvekst av *Staphylococcus epidermidis* og *Pseudomonas aeruginosa*. Biofilm dyrkes i mikrotiterplater, de eksponeres for antibiotika sammen med en viabilitetsmarkør. Under antibiotikaeksponering måles kontinuerlig endring i viabilitet sammen med måling av økning i biomasse. Disse tidsforløpsmålinger sammenholdes med gjenvekst og tradisjonell telling av overlevende bakterier som kun gir endepunktinformasjon. Det unike med metoden er en detaljert fremstilling av både tidsforløpet og styrken av antibiotikaeffekten. Dette er nødvendig for å kunne vurdere kombinerte antibiotika og faktorer som kan potensere antibiotika.

I løpet av 2013 er ulike medier og dyrkningsbetingelser testet ut og standardisert. Ulike antibiotika, konsentrasjoner og eksponeringstidslengder er vurdert. Antibiotikakombinasjoner er testet ut. Pga. det store formatet var det nødvendig å rasjonalisere den svært arbeidskrevende metoden med telling av kolonier. Utvikling av metode for *S. epidermidis* er gjennomført. Det har vært utfordringer med reproducerbarhet ved biofilmdannelse for *P.aeruginosa*. Resultatene fra måling av viabilitetsmarkør gir et annet bilde av antibiotikaeffekt enn de tradisjonelle endepunktmålinger med bakterietelling, slik at det har vært krevende å finne metoder for vurdering av korrelasjon.

Resultater fra metodeutvikling og antibiotikaeksponering er presentert på to internasjonale kongresser og manuskript for metodepublikasjon er under utarbeidelse.

Deltakere:

Rune Skjåstad (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Vidar Bakken (Hovedveileder, Uib), Haima Mylvaganam (Medveileder, Haukeland), Harald G Wiker (Medveileder, Uib/Haukeland), Niels Høiby (Medveileder)

Øvrige vitenskapelige artikler (2)

Skjåstad R, Bakken V, Wiker H

Kinetics of antimicrobial effects on biofilms measured by optical density and propidium iodide fluorescence
Eurobiofilms 2013, Third European Congress on Microbial Biofilms - Basic and Clinical Aspects

Skjåstad R, Bakken V, Wiker H

Growth kinetics in detecting detailed antimicrobial effects on *Pseudomonas aeruginosa* microtiterplate biofilms
60th Nobel Conference on Biofilm formation, its clinical impact and potential treatment, 2013

Forskerutdanning - dr.grad + utenlandsstipend 911710

Leppe-, kjeve-, ganespalte: en studie av årsaksforhold og behandlingsforløp

Prosjektansvarlig: **Hildur Skuladottir** (hildur.skuladottir@gmail.com), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Flerregional behandlingstjeneste for leppe-kjeve-ganespalte.

Leppe-, kjeve-, ganespalte er en medfødt lidelse som rammer om lag 130 barn hvert år i Norge. Behandlingen er omfattende og barna følges opp til voksen alder. Behandlingen i Norge er sentralisert to spalteteam, et i Oslo og et i Bergen.

Prosjektet er delt inn i to deler; en klinisk del og en epidemiologisk del.

Den kliniske delen evaluerer langtidsoppfølging av barn med LKG som er behandlet ved Haukeland Universitetssykehus, med fokus på hørsel. Barn med LKG har høy forekomst av sekretorisk mellomørebetennelse allerede fra spedbarnsalderen og de fleste blir behandlet med dren i ørene. Sekretorisk mellomørebetennelse fører til redusert hørsel og studier har vist at barn med LKG har dårligere hørsel enn jevnaldrende barn. Det er lite kjennskap til hvordan hørselen utvikler seg over lang tid hos individer med LKG. Vi har sett på barn med LKG som er henvist til Haukeland Universitetssykehus fra 1985 t.o.m. 1994, med 15 års oppfølging. Vi fant at hørselen bedrer seg signifikant med økende alder og at de fleste vil oppnå normal hørsel ved 15 års alder. Vi fikk akseptert første artikkel 1 "Longitudinal hearing outcomes in patients with cleft lip and palate" i Cleft Palate Craniofacial Journal i 2013, denne forventes på trykk ilt de neste månedene.

Den epidemiologiske delen tar for seg mors bruk av kortikosteroider samt mors stress i første trimester av svangerskapet og risiko for LKG hos barnet. Kortikosteroider demper kroppens immunrespons og reduserer betennelse. Disse egenskapene benyttes i behandlingen av en rekke vanlige tilstander som astma, allergiske reaksjoner, eksem, revmatoid artritt osv. Dette er tilstander som ofte rammer kvinner i fertil alder. Dyrestudier har vist at dersom en injiserer kortikosteroider i gravide mus så vil dette resultere i ganespalter hos avkommet. Sikkerheten ved mors bruk av kortikosteroider under svangerskapet hos mennesker er uavklart. Vi undersøkte dette i to store norske studier, Svangerskap arv og miljø (SAM) og den norske mor og barn undersøkelsen (MoBa). Vi fant en sammenheng mellom bruk av dermatologiske kortikosteroider og forekomst av LKG hos barnet i SAM studien, men ikke i MoBa. Artikkel 2 "First-trimester corticosteroid use and the risk of oral clefts in Norway" er sendt inn.

Vi fikk anledningen til å undersøke denne sammenhengen i The National Birth Defects Prevention Study (NBDPS), en stor multisenterstudie i USA. Denne studien har informasjon fra mødre til 4160 barn med LKG og 10063 kontroll barn. Per d.d. er dette den største studien i verden som ser på sammenhengen mellom mors bruk av kortikosteroider og forekomst av LKG. Artikkel 3 "Corticosteroid use and risk of orofacial clefts" er klar for innsending.

Vi har også sett på om mors stress i svangerskapet påvirker forekomsten av LKG. Kroppens stressrespons er i stor grad mediert av kortikosteroidet kortisol og mekanismene vil være lignende de en ser ved medikamentelle kortikosteroider. I tillegg kan stress påvirke eksponeringen for mulige risikofaktorer for LKG som røyking, ernæring (lavt inntak av folat) og alkoholkonsum. Vi finner at enkelte typer stress er forbundet med økt risiko for LKG. Artikkel 4 "First-trimester maternal stress and the risk of oral clefts" forventes klar for innsending innen kort tid.

I løpet av 2013 tilbrakte Hildur Skuladottir 8 måneder ved National Institutes of Environmental Health Science (NIEHS), National Institutes of Health (NIH), USA. I løpet av disse 8 månedene arbeidet hun under veiledning av Dr. Allen Wilcox. Oppholdet var svært lærerikt og mange gode kontakter ble knyttet, videre samarbeid er planlagt. Oppholdet ble finansiert av Helse Vest.

Deltakere:

Hildur Skuladottir (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Hallvard Vindenes (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Astanand Jugessur (Medveileder, Uib/Fhi), Rolv Terje Lie (Medveileder, Fhi/Uib), Åse Sivertsen (Medveileder, Haukeland/Uib)

Comparisation of Percutaneous Catheter Based Intracoronary Pharmacological and Ischemic Induced Postconditioning Protocols Evaluated by Novel MRI Methods of Assessing Myocardial Infarct Size

Prosjektansvarlig: **Grete Slettom** (grete.slettom@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Reperfusjonsskade ved akutt hjerteinfarkt

I en serie av studier vil vi lage en eksperimentell modell for gris som i størst mulig grad likner den kliniske settingen ved et akutt hjerteinfarkt. Vi vil bruke modellen til å undersøke fenomenet reperfusjonsskade, bl.a. ved å anvende billedfremstilling av infarktstørrelse med MR og gadolinium kontrast. Strategier for å redusere reperfusjonsskade vil også bli prøvd ut.

Størrelsen på et akutt hjerteinfarkt bestemmes i hovedsak av forsyningsområdet for blodkaret som går tett, total ischemitid før karet åpnes og reperfusjonsskade som følge av at blodstrømmen gjenopprettes. Den eksakte årsaken til reperfusjonsskade er ikke klarlagt. Biokjemiske og metabolske endringer som omfatter blant annet inflammasjon, økning i intracellulært kalsiumnivå, påvirkning av mitokondriefunksjon, oksidativt stress og raske pH endringer antas å medvirke til død av hjertemuskelceller (apoptose). Rask og målrettet intervensjon er viktig om en skal kunne redusere reperfusjonsskade som i dyremodeller er beskrevet å kunne utgjøre opptil 50 % av den endelige infarktstørrelsen. Insulin reduserer denne type skade hos gnagere.

Hensikten med prosjektet er å undersøke reperfusjonsskade i en større dyremodell (gris). For at overførbareheten til den kliniske hverdagen skal bli størst mulig, er det viktig at den eksperimentelle modellen tar i bruk de samme metodene som brukes i utredning og behandling av akutt hjerteinfarkt hos pasienter. Vi har derfor valgt å gjøre en perkutan kateterbasert intervensjon (PCI) og å framstille infarktstørrelse ved hjelp av kardial MR i tillegg til konvensjonelle histologiske metoder. For å kunne si mer om de biokjemiske prosessene som foregår lokalt i hjertet ved ischemi og reperfusjon, vil vi analysere diverse hjerte biomarkører, cytokiner og metabolitter i blod samt ta vevsprøver. Til slutt vil se om intervensjon med insulin gitt umiddelbart etter åpning av den okkluderte kransåren, reduserer infarktstørrelsen hos gris.

Vi har etablert en modell hvor vi kan gi insulin direkte inn i en hjertekransåre via perkutane katetre. Vi har undersøkt sikkerhet og toleranse for ulike insulindoser i forskjellige kliniske situasjoner. Dermed kan vi gi insulin direkte til det iskemiske område med det samme blodstrømmen gjenopprettes, og vi vet nøyaktig hvor mye insulin som når målområdet. Resultatene er publisert i artikkelen "Percutaneous Catheterbased Intracoronary Infusion of Insulin – a Dose Finding Study in the Porcine Model", Slettom G, Jonassen AK, Tuseth V, Pettersen RJ, Larsen TH, Seifert R, Nordrehaug JE, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, Jun 2011.

Videre har vi undersøkt hvordan de etablerte insulindosene påvirker biokjemiske signalveier som fremmer overlevelse av hjertemuskelceller (hindrer apoptose). Resultatene er publisert i artikkelen "Influence of feeding and intracoronary dose on insulin-mediated relative akt phosphorylation in the porcine myocardium", Slettom G, Jonassen AK, Breivik L, Seifert R, Nordrehaug JE, Cardiovascular Therapeutics, Dec 2013.

En randomisert undersøkelse hvor en sammenlikner infarktstørrelse ved insulinbehandling med placebo og bruker de insulindosene en har funnet mest effektive, er gjennomført. Dataene er analyserte, og artikkelen er under skriving.

Deltakere:

Grete Slettom (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Reinhard Seifert (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uni/Uib), Terje H Larsen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Jan Erik Nordrehaug (Hovedveileder, Uib/Haukeland), Anne K. Jonassen (Medveileder, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Slettom Grete, Jonassen Anne Kristine, Breivik Lars, Seifert Reinhard, Nordrehaug Jan Erik
Influence of feeding and intracoronary dose on insulin-mediated relative akt phosphorylation in the porcine myocardium.
Cardiovasc Ther 2013 Dec;31(6):e125-32.

PMID: 24106970

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Secondary cancer risk estimation in paediatric cancer patients following radiotherapy

Prosjektansvarlig: **Camilla Hanquist Stokkevåg** (camilla.hanquist.stokkevaag@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Stråleindusert sekundærkreft etter stråleterapi

Strålebehandling er et felt i drivende utvikling og bidrar til at behandlingstilbudet for kreftpasienter stadig forbedres. Et viktig satsningsområde er å minimere bivirkninger, herunder risiko for stråleindusert sekundærkreft. Nye teknikker kan redusere denne type bivirkninger og kan være av spesielt stor betydning for barn og unge kreftpasienter.

Strålebehandling av kreft har de siste årene gjennomgått en sterk teknologisk utvikling både relatert til verktøyet som brukes til å planlegge behandlingen for den enkelte pasient og de avanserte behandlingsteknikkene tilgjengelige i dag. Som et resultat av fremdriften er utfallet av behandling forbedret og antall pasienter som oppnår langtidsoverlevelse etter kreftsykdom øker. Imidlertid kan vellykket behandling av primærkreft medføre både stråleinduserte senskader og en økt sannsynlighet for sekundærkreft hos pasienten. I dette scenariet blir vurderingen av risiko for sekundærkreft etter stråleterapi stadig viktigere og er avgjørende for barn og unge pasienter med utsikter til et langt liv etter endt primærbehandling. Blant nye behandlingsteknikker for stråleterapi har modaliteter der en tar i bruk proton og tyngre ion, også kalt partikkelterapi, markert seg internasjonalt. I løpet av 2013 ble det klart at denne type behandling skal innføres i Norge, og dette prosjektet har til hensikt å bidra til å øke kunnskapen om nytten av proton og tyngre ion i kreftbehandling av norske barn. Proton og tyngre ion har et stort potensiale i behandling av kreft hos barn, da den bedre fokuserer strålingen til svulsten og dermed minker risikoen for komplikasjoner generelt og stråleindusert sekundærkreft spesielt.

I dette prosjektet undersøkes og sammenlignes ulike stråleterapiteknikker som i dag er tilgjengelige både i Norge og i utlandet med hensyn på risiko for stråleindusert kreft etter behandling. Studien har sitt fokus på såkalt kraniospinal strålebehandling, en type stråleteknikk som blant annet er aktuell for pasienter med kreftsykdommen medulloblastom. Denne diagnosen er en type kreft i sentralnervesystemet og rammer barn relativt hyppig. Prognosen for langtidsoverlevelse er ofte lovende og derfor er kunnskap om sekundærkreft mange år etter friskmeldelse spesielt viktig for disse pasientene. Forskjeller mellom de ulike teknikkene med hensyn på risiko for stråleindusert sekundærkreft vil da kunne ha innvirkning på valg av behandlingsmetode.

For å kunne estimere risiko for sekundærkreft må en ha detaljert informasjon om hvordan uønsket dose fordeler seg i det friske vevet. I dette prosjektet er doseplansystem som brukes i planleggingsfasen av strålebehandling et sentralt verktøy. De ulike teknikkene blir her simulert og muliggjør estimat av doser til de ulike organer i kroppen. Av resultatene ser en distinkte forskjeller mellom de ulike stråleteknikkene, spesielt kommer protonstråleteknikkene godt ut med klart lavere stråledose til det friske vevet som en ønsker å skjerme. Dette gjenspeiles også i estimatene for sekundærkreft: Protonteknikkene gir et lavere estimat av stråleindusert kreft sammenlignet med de tradisjonelle teknikkene som tilbys i Norge i dag.

Tyngre partikler utover protonet brukes per i dag ikke i kraniospinal strålebehandling av barn, og er så langt ikke medregnet i analysen. Det kan imidlertid tenkes, at tyngre ion, f.eks. karbonion, vil kunne medføre ytterligere besparelse av friskt vev og vil kunne spille en viktig rolle i behandlingen av disse pasientene i fremtiden.

Deltakere:

Camilla Stokkevåg (PhD-kandidat, Uib/Hib), Liv Bolstad Hysing (Postdoktor, Haukeland), Kristian Ytre-Hauge (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Dieter Röhrich (Hovedveileder, Uib), Ludvig Paul Muren (Medveileder, Uib), Odd Harald Odland (Medveileder, Ntnu)

Øvrige vitenskapelige artikler (4)

Stokkevåg C.H.

Second cancer risk estimation in radiotherapy
Fysikermøtet UiB, Bergen, 9. August 2013

Engeseth G.M., Hysing L.B., Muren L.P., Pedersen J.B.B., Odland O.H., Ytre-Hauge K., Thörnqvist S., Stokkevåg C.H.
Simulations of the effects of organ motion on target coverage in proton therapy of prostate cancer
2nd ESTRO forum: International congress on radiotherapy & oncology. Geneva, Switzerland 19-23 April 2013

Stokkevåg C.H., Röhrich D., Odland O.H., Brekke N., Ytre-Hauge K.
Preparations for a particle therapy facility in Norway
HITSRS 2013 Symposium, Chiba, Japan 14-19 May 2013

Stokkevåg C.H.

Estimating Second Cancer Risk Following Radiation Therapy
MedFys Kvitfjell 6 januar 2013

Avlagte doktorgrader (1)

Kristian Smeland Ytre-Hauge

Measurements and Monte Carlo Simulations of Neutron Doses from Radiation Therapy with Photons, Protons and Carbon Ions
Disputert: Desember 2013
Hovedveileder: Dieter Röhrich

Forskerutdanning - dr.grad 911611

Predictors of longitudinal changes in pulmonary diffusion capacity in the general population

Prosjektansvarlig: **Michael Langballe Storebø** (michael.storebo@gmail.com), Helse Bergen HF

I løpet av 2013 har vi brukt mykje tid på å diskutere statistiske metodar for analyse av datamaterialet vårt, og diverre ikkje publisert nokre artiklar.

I 2013 har forskingsgruppa jobba med dei to siste artiklane som skal inngå i doktorgraden til stipendiat Michael L. Storebø.

Artikkelen med arbeidstittel "PREDICTORS FOR CHANGE IN PULMONARY DIFFUSION CAPACITY IN A GENERAL POPULATION SAMPLE OVER 9 YEARS" er no klar for innsending til fagfellevurdering. I løpet av fyrste halvdel av 2013 utførte vi eit stort tal tilleggsanalysar, og brukte andre halvdel av året på omskriving av manuskriptet. Tilleggsanalysane har ikkje endra konklusjonane frå det tidlegare arbeidet med datamaterialet, men har gjort resultatane meir robuste. Vi er no sikrere på at vi har observert ei reell effekt av sigarettøyking på endring i gassutvekslinga i lungene over tid, og at dei statistiske assosiasjonane vi har observert i hovudanalysane våre ikkje er forårsaka av andre årsaker.

Den siste artikkelen i prosjektet omhandlar samanhengar mellom endringar i gassutvekslinga i lungene og endringar i luftvegssymptom, spesielt tungpust. Arbeidet med analysane har vore prega av metodologiske utfordringar knytt til det å vurdere om endring i ein variabel påverkar endring i ein annan variabel, samstundes som ein justerer for endringar i eit stort tal andre variablar. Vi har vore heldige som har hatt moglegheit til å få hjelp av personar med erfaring og kunnskap om analyser av longitudinelle data, og i tillegg kunne drege vekslar på internasjonale forskarar som har vitja Bergen Respiratory Research Group for å sjå på forskinga vår med nye auge.

Framdrifta i prosjektet har diverre ikkje vore slik som planlagt. Hovudsakleg er dette på grunn av endringar i analysestrategi undervegs i prosjektet. Innspel og forslag til forbetringar som vi har fått undervegs har vore sært verdfulle. Vi trur at ved å ta innover oss tilbakemeldingane frå samarbeidspartnarar, vil sluttproduktet verte betre enn om vi ikkje utførte ekstraarbeidet ved tilleggsanalyser og justering av dei statistiske modellane våre. Stipendiat Storebø har fått godkjent forlenging av phd-perioden sin hjå Universitetet i Bergen, og vil jobbe med fullføringa av skrivearbeidet ved sida av arbeid ved Haukeland universitetssjukehus. Disputasen vil vonleg finne stad i løpet av 2014.

Deltakere:

Michael Langballe Storebø (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Geir Egil Eide (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uio/Uib), Tomas Mikal Eagan (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Einar Thorsen (Hovedveileder, Uib/Haukeland), Per Bakke (Medveileder, Haukeland/Uib)

Defekt N-terminal acetylering som årsak til sykdomsutvikling

Prosjektansvarlig: Svein Isungset Støve (svein.stove@mbi.uib.no), Helse Bergen HF

N-terminal Acetylation and human disease

N-terminal (Nt-) acetylation is a covalent modification that occurs on the Nt-amino group of newly synthesized proteins, a modification catalyzed by a group of enzymes called N-terminal acetyltransferases (NATs). Despite the fact that over 80 % of all eukaryotic soluble proteins are Nt-acetylated, the role of Nt-acetylation still remains elusive.

Approximately 80-90 % of all cytoplasmic proteins in human cells are N α -acetylated by a class of enzymes denoted N-terminal acetyltransferases (NATs). The NatA complex is composed of the catalytical subunit hNaa10p and the auxiliary subunit hNaa15p, as well as an additional catalytic subunit hNaa50p acetylating distinct NatE-type substrates. NatA is responsible for co-translational acetylation of proteins with Ser-, Ala-, Thr-, Gly-, and Val- N-termini, and in addition a role in post-translational acetylation of acidic Actin-N-termini was proposed. Recently, a previously undescribed X-linked infantile lethal disorder with several boys having died around one year of age was identified. X-chromosome exon sequencing and a recently developed probabilistic disease-gene discovery algorithm was used to identify a c.109T>C (p.Ser37Pro) variant in NAA10, the gene encoding the catalytic subunit of the human NatA complex.

Structural modeling of the hNaa10p wild-type (WT) and mutated form (S37P) suggests a local shortening of an α -helix and reduced flexibility of a loop above the active site of S37P as compared to WT. In vitro functional analysis of hNaa10p-S37P revealed a 60-80 % reduction in NAT-activity towards specific substrates as compared to hNaa10p-WT. So far in this project, we have established a *Saccharomyces cerevisiae* model to study the in-vivo effects of the Naa10 S37P substitution. The yeast model was developed by introducing the human wild type or mutant NatA complex into yeast lacking NatA. This model revealed an in vivo functional impairment of the Ogden syndrome N-terminal acetyltransferase Naa10S37P mutant, and the findings from these experiments were recently published in the journal *Molecular and cellular proteomics* (Van Damme et al, 2014).

To further characterize the functional effects of the S37P substitution on hNaa10p activity, we are using in vitro acetylation assays to determine steady-state kinetic constants of substrate-enzyme association, and are studying the effects of this mutation in primary fibroblast cell lines from an Ogden effected patient, and in control cell lines. Together, this will provide us with new insight in the functional effects of the S37P substitution, and bring us one step closer to understanding the molecular mechanism behind this inheritive disease.

Deltakere:

Thomas Arnesen (Prosjektleder, Uib), Svein Isungset Støve (PhD-kandidat, Uib), Line Merethe Myklebust (Postdoktor, Uib)

Molecular biology of melanoma brain metastasis: Potential new therapeutic targets

Prosjektansvarlig: **Terje Sundstrøm** (terje.sundstrom@gmail.com), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Ny behandling av hjernemetastaser fra melanom

Flere og flere kreftpasienter får hjernemetastaser og ingen kreftformer har større evne til å spre seg til hjernen enn melanom. Det finnes nesten ingen effektive behandlingstiltak og prognosen er svært dårlig. Vårt mål er å kartlegge de biologiske mekanismene bak hjernemetastasing fra melanom og utvikle mer målrettet og virksom behandling.

Vi har utviklet nye og robuste modellsystemer for å studere spredning av melanom til hjernen. Vi bruker nå disse modellene til å kartlegge biologiske mekanismer og til å prøve ut nye former for behandling.

Det første arbeidet vi publiserte i 2013 er en oversiktsartikkel som går på fordeler og begrensninger ved ulike dyremodeller som brukes for å studere hjernemetastaser (Daphu et al, Clin Exp Met). Gjennom dette arbeidet var det tydelig at det er store utfordringer knyttet til reproduserbarhet og prediktivitet for eksempel når det kommer til validering og klinisk overføringsverdi. Mange dyrestudier og også humane studier har beskrevet en lang rekke gener som viktige hjernemetastasegener, men svært få gener går igjen fra studie til studie og ingen slike gener har så langt fått klinisk relevans som prognostisk biomarkør eller resultat i ny behandling.

Det andre arbeidet vi publiserte i 2013 omhandler en ny dyremodell hvor vi kort forklart merker melanomceller med jern-nanopartikler og følger de i hjernen ved hjelp av MR (Sundstrøm et al, Cancer Res). Denne metoden gjør preklinisk medikamentutprøving betydelig mer reproduserbar og prediktiv.

Det tredje arbeidet vi publiserte i 2013 er en karakteriseringstudie av blod-tumor-barrieren i hjernemetastaser fra melanom ved hjelp av ulike kontraststoffer og billedteknologier som bioluminiscens, MR og PET (Thorsen et al, J Control Release). De temporale endringer vi har funnet i permeabiliteten over blod-tumor-barrieren kan få betydning for kliniske terapivalg, for eksempel når vil den potensielle gevinsten av en medisin være størst.

Vi har nylig avsluttet et arbeid hvor vi har undersøkt betydningen av et viktig gen i energimetabolismen for utvikling av hjernemetastaser fra melanom ved blant annet bruk av vår standardiserte dyremodell (Sundstrøm et al, publiseres 2014). Funnene vi har gjort i dette arbeidet har vi bekreftet i et stort klinisk materiale av humane hjernemetastaser.

Vi er helt i slutfasen av et annet arbeid hvor vi ved komparativ analyse av metastaser til ulike organer har utarbeidet en gensignatur for hjernemetastaser (Sundstrøm et al, publiseres 2014). Via integrerte bioinformatiske analyser har vi funnet fram til medikamenter som kan motvirke uttrykket av genene i vår hjernemetastasesignatur. Vi har ved omfattende celleforsøk og ved utprøving i vår standardiserte dyremodell undersøkt en lang rekke medikamenter. Alle disse medikamentene er allerede i klinisk bruk ved andre sykdomstilstander hvilket gjør veien kortere til klinisk utprøving. Ett av medikamentene har vist seg særlig effektivt i å redusere hjernemetastaser og i å forlenge overlevelse. Vi gjennomfører nå en stor kontrollstudie på dyr med dette medikamentet.

Øvrige prekliniske og kliniske publikasjoner i 2013 er anført under.

Deltakere:

Terje Sundstrøm (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Arvid Lundervold (Prosjektdeltaker, Uib/Uio), Erlend Hodneland (Prosjektdeltaker, Uib), Heidi Espedal (Prosjektdeltaker, Uib), Heike Immervoll (Prosjektdeltaker, Uib/Helsesunnm), Inderjit Kaur Daphu (Prosjektdeltaker, Uib), Ingvild Haukaas Wendelbo (Prosjektdeltaker, Uib), Jobin K. Varughese (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Kai Ove Skaftnesmo (Prosjektdeltaker, Uib), Kjell Petersen (Prosjektdeltaker, Uni), Lars Prestegarden (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Sindre Horn (Prosjektdeltaker), Frits Alan Thorsen (Hovedveileder, Uib), Morten Lund-Johansen (Medveileder, Uib/Haukeland), Rolf Bjerkvig (Medveileder, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (9)

Sundstrøm Terje, Wester Knut, Enger Martine, Melhuus Knut, Ingebrigtsen Tor, Romner Bertil, Undén Johan [Scandinavian guidelines for the acute management of adult patients with minimal, mild, or moderate head injuries]. Tidsskr Nor Laegeforen 2013 Nov 26;133(22):E1-6. PMID: 24287843

Sundstrøm Terje, Wester Knut, Enger Martine, Melhuus Knut, Ingebrigtsen Tor, Romner Bertil, Undén Johan [In Process Citation]. Tidsskr Nor Laegeforen 2013 Nov 26;133(22):2342-3. PMID: 24287832

Thorsen Frits, Fite Brett, Mahakian Lisa M, Seo Jai W, Qin Shengping, Harrison Victoria, Johnson Sarah, Ingham Elizabeth, Caskey Charles, Sundstrøm Terje, Meade Thomas J, Harter Patrick N, Skaftnesmo Kai Ove, Ferrara Katherine W Multimodal imaging enables early detection and characterization of changes in tumor permeability of brain metastases. J Control Release 2013 Dec 28;172(3):812-22. Epub 2013 okt 29 PMID: 24161382
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Roe Cecilie, Skandsen Toril, Anke Audny, Ader Tiina, Vik Anne, Lund Stine Borgen, Mannskow Unn, Sollid Snorre, Sundstrøm Terje, Hestnes Morten, Andelic Nada Severe traumatic brain injury in Norway: impact of age on outcome. J Rehabil Med 2013 Sep;45(8):734-40. PMID: 24002308

Sundstrøm Terje, Asbjørnsen Helge, Habiba Samer, Sunde Geir Arne, Wester Knut Prehospital Use of Cervical Collars in Trauma Patients: A Critical Review. J Neurotrauma 2013 Nov 6. Epub 2013 nov 6 PMID: 23962031

Klink Barbara, Miletic Hrvoje, Stieber Daniel, Huszthy Peter C, Valenzuela Jaime Alberto Campos, Balss Jörg, Wang Jian, Schubert Manja, Sakariassen Per Øystein, Sundstrøm Terje, Torsvik Anja, Aarhus Mads, Mahesparan Rupavathana, von Deimling Andreas, Kaderali Lars, Niclou Simone P, Schröck Evelin, Bjerkvig Rolf, Nigro Janice M A novel, diffusely infiltrative xenograft model of human anaplastic oligodendroglioma with mutations in FUBP1, CIC, and IDH1. PLoS One 2013;8(3):e59773. Epub 2013 mar 19 PMID: 23527265

Undén Johan, Ingebrigtsen Tor, Romner Bertil, Scandinavian Neurotrauma Committee (SNC) Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update. BMC Med 2013;11():50. Epub 2013 feb 25 PMID: 23432764

Sundstrøm Terje, Daphu Inderjit, Wendelbo Ingvild, Hodneland Erlend, Lundervold Arvid, Immervoll Heike, Skaftnesmo Kai Ove, Babic Michal, Jendelova Pavla, Sykova Eva, Lund-Johansen Morten, Bjerkvig Rolf, Thorsen Frits Automated tracking of nanoparticle-labeled melanoma cells improves the predictive power of a brain metastasis model. Cancer Res 2013 Apr 15;73(8):2445-56. Epub 2013 feb 19 PMID: 23423977
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Daphu Inderjit, Sundstrøm Terje, Horn Sindre, Huszthy Peter C, Niclou Simone P, Sakariassen Per Ø, Immervoll Heike, Miletic Hrvoje, Bjerkvig Rolf, Thorsen Frits In vivo animal models for studying brain metastasis: value and limitations. Clin Exp Metastasis 2013 Jun;30(5):695-710. Epub 2013 jan 16 PMID: 23322381
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Øvrige vitenskapelige artikler (6)

Thorsen F, Fite B, Mahakian LM, Seo JW, Qin S, Harrison V, Sundstrøm T, Harter PN, Johnson S, Ingham E, Caskey C, Meade T, Skaftnesmo KO, Ferrara KW Early tumor detection and characterization of changes in tumor permeability of brain metastases using multimodal imaging Proceedings of the Society for Neuro-Oncology 19th Annual Meeting, 2013

Sundstrøm T, Wendelbo I, Daphu I, Hodneland E, Lundervold M, Immervoll H, Skaftnesmo KO, Babic M, Jendelova P, Sykova E, Lund-Johansen M, Bjerkvig R, Thorsen F
Quantitative MRI tracking of melanoma brain metastasis improves mouse model predictivity
Proceedings of the Society for Neuro-Oncology 19th Annual Meeting, 2013

Sundstrøm T, Varughese J, Harter P, Prestegarden L, Petersen K, Azuaje F, Tepper C, Ingham E, Even L, Johnson S, Skaftnesmo KO, Lund-Johansen M, Bjerkvig R, Ferrara K, Thorsen F
Brain-specific gene signature of melanoma metastasis
Proceedings of the Society for Neuro-Oncology 19th Annual Meeting, 2013

Sundstrøm T, Wendelbo I, Hodneland E, Lundervold M, Daphu I, Skaftnesmo KO, Immervoll H, Jendelova P, Babic M, Sykova E, Lund-Johansen M, Bjerkvig R, Thorsen F
Automated tracking of nanoparticle-labeled melanoma cells improves the predictive power of a brain metastasis model
Proceedings of the Annual MedViz Conference, 2013

Sundstrøm T, Wester K, Enger M, Melhuus K, Ingebrigtsen T, Romner B, Undén J
[New Scandinavian guidelines for acute management of adult patients with minimal, mild, or moderate head injury]
Proceedings of the Norwegian Neurosurgical Society Annual Meeting, 2013

Sundstrøm T, Asbjørnsen H, Habiba S, Sunde GO, Wester K
A critical review of prehospital collar use in trauma patients.
Proceedings of the Norwegian Neurosurgical Society Annual Meeting, 2013

Avlagte doktorgrader (1)

Inderjit Kaur Daphu
Melanoma brain metastasis - Animal models, detection and therapy interventions
Disputert: Desember 2013
Hovedveileder: Frits Alan Thorsen

Forskerutdanning - dr.grad 911538

The diabetic gut

Prosjektansvarlig: **Eirik Søfteland** (sofe@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for gastroenterologisk ultrasonografi.

Hva føler den diabetiske tarmen?

Mange pasienter med diabetes har plager fra mage/tarmkanalen. Symptomer som kvalme, tidlig metthet, oppblåsthet, oppkast og smerte er typiske, og kan medføre betydelig nedsatt livskvalitet. Årsaken er ukjent, men forsinket tømming av magesekk grunnet nevropati er en hypotese. Dette prosjektet forsøker å kartlegge mekanismene som er involvert.

I perioden 2011-2012 ble 20 pasienter med diabetes og plager fra mage/tarmkanalen inkludert i vårt forskningsprosjekt. Som sammenligningsgrunnlag 16 friske kontroller med lik alder, kjønn og vekt. Vi ønsket å finne årsaken til disse plagene, hvor stor del av mage/tarmkanalen som var affisert, og hvordan dette forholdt seg i forhold til andre diabeteskomplikasjoner.

For å undersøke følsomheten i mage/tarmkanalen benyttet vi en spesialkonstruert sonde. Den har en ballong i enden, og gjennom denne kan man sirkulere varmt og kaldt vann (undersøke temperaturfølsomhet), den kan utvide seg (trykkfølelse), og det er to elektroder (elektrisk stimulasjon). Deltagerne ble undersøkt både i spiserøret og i endetarmen. Utover å teste følsomheten registrerte vi også hjerneaktiviteten ved elektrisk stimulasjon. Dette ble gjort med en hette på hodet som registrerer elektrisk aktivitet i hjernen (EEG). Ved å registrere hjerneaktiviteten like etter en stimulus er det mulig å finne hvilke sentra i hjernen som blir aktivert. Alle deltagerne ble også undersøkt med tanke på hjertefrekvensvariabilitet - et tegn på diabetesrelatert hjerteskaade, og de fikk gjort magnettomografiundersøkelse (MR) av hjernen. Spørreskjema med tanke på mageplager og livskvalitet ble også fylt ut.

Disse omfattende undersøkelsene resulterte i en rekke data som det har tatt tid å bearbeide. Størstedelen av 2012-2013 har gått med til dette arbeidet, og i løpet av 2013 har vi kommet godt i gang med publiseringen av resultatene.

Våre viktigste funn er at pasienter med diabetes og mage/tarmplager har redusert følsomhet for både trykk, temperatur og elektrisk stimulasjon både i spiserør og endetarm. Det ser altså ut til å være et generalisert mage/tarmproblem. Videre har vi funnet at den elektriske aktiviteten i hjernen ved stimulasjon forløper seg annerledes hos pasientene. Andre hjerneområder aktiveres, og det er også forskjeller i hvilke sentra som kommuniserer med hverandre hos pasientene sammenlignet med de friske kontrollene. Ikke overraskende har pasientene nedsatt livskvalitet og scorer høyere på skjema for mage/tarmplager, men flere av disse spørreskjemaparametrene korrelerte (samvarierte) med grad av redusert følsomhet registrert i spiserør/endetarm. Ved å undersøke MR-bildene grundigere fant vi også at det var endringer i hjernens mikrostruktur i de områder som er dypest involvert i å vurdere og behandle signaler fra mage/tarm.

Konklusjon:

Pasienter med diabetes og mage/tarmplager ser ut til å ha generalisert følsomhetsreduksjon i mage/tarmkanalen. Det er ikke bare endringer i periferien, men vi ser også klare tegn til at hjernens anatomi og elektriske aktiveringsmønster er endret hos disse pasientene. Funnene kan ha en betydelig behandlingsekvens, siden de peker på en sentralnervøs komponent som hittil ikke har fått oppmerksomhet hos denne pasientgruppen.

Deltakere:

Asbjørn Drewes (Prosjektleder), Eirik Søfteland (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Georg Gjorgji Dimcevski (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Bjørn Gunnar Nedrebø (Medveileder, Uib/Helsefonna), Odd Helge Gilja (Medveileder, Haukeland/Uib), Trygve Hausken (Medveileder, Haukeland/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (7)

Lelic D, Brock C, Simrén M, Frøkjær J B, Søfteland E, Dimcevski G, Gregersen H, Drewes A M
The brain networks encoding visceral sensation in patients with gastrointestinal symptoms due to diabetic neuropathy.
Neurogastroenterol Motil 2013 Sep 17. Epub 2013 sep 17
PMID: 24050116

Søfteland Eirik, Brock Christina, Frøkjær Jens B, Brøgger Jan, Madácsy László, Gilja Odd H, Arendt-Nielsen Lars, Simrén Magnus, Drewes Asbjørn M, Dimcevski Georg
Association between visceral, cardiac and sensorimotor polyneuropathies in diabetes mellitus.
J Diabetes Complications 2013 Oct 29. Epub 2013 okt 29
PMID: 24355661
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Brock Christina, Søfteland Eirik, Gunterberg Veronica, Frøkjær Jens Brøndum, Lelic Dina, Brock Birgitte, Dimcevski Georg, Gregersen Hans, Simrén Magnus, Drewes Asbjørn Mohr
Diabetic autonomic neuropathy affects symptom generation and brain-gut axis.
Diabetes Care 2013 Nov;36(11):3698-705. Epub 2013 sep 11
PMID: 24026548
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Frøkjær J B, Brock C, Søfteland E, Dimcevski G, Gregersen H, Simrén M, M Drewes A
Macrostructural brain changes in patients with longstanding type 1 diabetes mellitus - a cortical thickness analysis study.
Exp Clin Endocrinol Diabetes 2013 Jun;121(6):354-60. Epub 2013 jun 6
PMID: 23757052

Lelic D, Brock C, Søfteland E, Frøkjær J B, Andresen T, Simrén M, Drewes A M
Brain networks encoding rectal sensation in type 1 diabetes.
Neuroscience 2013 May 1;237():96-105. Epub 2013 feb 4
PMID: 23384609

Brock C, Graversen C, Frøkjær J B, Søfteland E, Valeriani M, Drewes A M
Peripheral and central nervous contribution to gastrointestinal symptoms in diabetic patients with autonomic neuropathy.
Eur J Pain 2013 Jul;17(6):820-31. Epub 2012 des 12
PMID: 23239083

Frøkjær Jens Brøndum, Andersen Lars Wiuff, Brock Christina, Simrén Magnus, Ljungberg Maria, Søfteland Eirik, Dimcevski Georg, Yavarian Yousef, Gregersen Hans, Drewes Asbjørn Mohr
Altered brain microstructure assessed by diffusion tensor imaging in patients with diabetes and gastrointestinal symptoms.
Diabetes Care 2013 Mar;36(3):662-8. Epub 2012 nov 8
PMID: 23139372

Prevalens og prognostiske konsekvensar av ortostatisk hypotensjon og kvitsubstansforandringar ved mild demens.

Prosjektansvarlig: **Hogne Sønnesyn** (soho@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM).

Blodtrykksfall og kvitsubstansforandringar ved mild demens

Talet på personar med demens er sterkt aukande, både i Norge og resten av verda, noko som skuldast at folk lever stadig lengre. I tillegg til sviaktande kognitiv og dagleg funksjon kan dei som blir råka av demens få ei rekke andre problem.

I dette prosjektet studerer vi førekomsten av ortostatisk hypotensjon (unormalt stort blodtrykksfall ved overgang frå liggande til ståande stilling), og av kvitsubstansforandringar ("white matter hyperintensities") i hjernen, påviste ved magnettomografiundersøking (MR), ved mild demens. I tillegg vil vi undersøke om det kan vere nokon samanheng mellom ortostatisk hypotensjon og kvitsubstansforandringane, og kva konsekvensar ortostatisk hypotensjon og kvitsubstansforandringar kan ha i høve til depresjon og dagleg og mental funksjon. Meir kunnskap om dette er viktig, mellom anna fordi det vil kunne gjere det lettare å gi ei best mogleg behandling for desse ofte kompliserte pasientane.

Pasientane i prosjektet er med i Demensstudien på Vestlandet (DemVest), der omkring to hundre eldre personar med nydiagnostisert mild demens blei inkluderte frå alderspsykiatriske og geriatriske poliklinikkar i Rogaland og Hordaland i perioden 2005 til 2007. Desse pasientane er så blitt følgde opp med årlege kontrollar.

I den første delstudien i prosjektet, som blei publisert i 2009, fann vi at 41% av dei med mild demens hadde ortostatisk hypotensjon, mot 14% i ei tilsvarende gruppe utan demens. Vi undersøkte også om personane med demens oftare hadde ein viss type forandring (forlenga frekvenskorrigert QT-tid, som aukar risikoen for alvorlege hjerterytmeforstyrningar) på elektrokardiogrammet (EKG). Vi fann, i motsetnad til enkelte tidlegare studiar ingen skilnader m.o.t. desse EKG-forandringane mellom dei eldre med og utan demens.

I den neste studien i prosjektet, som blei publisert i 2012, undersøkte vi om kvitsubstansforandringane betyr noko m.o.t. risikoen for å få depresjon, og for korleis dette utviklar seg det første året. Vi fann at graden av depresjon, målt ved hjelp av ein vanleg brukt skala, auka parallelt med volumet av kvitsubstansforandringane. Tilsvarende fann vi at pasientar med depresjon hadde klart høgare volum av desse forandringane enn dei ikkje-deprimerte. Vidare kan resultatane tyde på at høgare volum av kvitsubstansforandringar ved studiestart var assosiert med større risiko for nyoppstått eller vedvarande depresjon ved eittårskontrollen. Den auka risikoen for depresjon var til stades også når vi tok omsyn til andre kjende risikofaktorar for å utvikle depresjon ved demens.

I den tredje delstudien i prosjektet, som også blei publisert i 2012, undersøkte vi om det var ein samanheng mellom ortostatisk hypotensjon og omfanget av kvitsubstansforandringar ved inklusjon i studien. Vi fann ingen slik samanheng. Avhengig av kva metode som blei brukt for å vurdere omfanget av kvitsubstansforandringane, fann vi at dette såg ut til å ha samanheng med alder eller om pasientane hadde ein bestemt genvariant (APOEε4) eller ikkje.

I den fjerde og siste delstudien i dette prosjektet, som no er inne til vurdering hos eit tidsskrift, har vi undersøkt kor vanleg ortostatisk hypotensjon var dei første fire åra etter demensdiagnosen var blitt stilt, og i kor stor grad diagnosen ortostatisk hypotensjon var stabil ved gjentekne målingar over fleire år. Vidare har vi sett på om det å ha ortostatisk hypotensjon både ved studiestart og etter eitt år var assosiert med dårlegare kognitiv og dagleg funksjon dei påfølgande åra, eller med høgare mortalitet enn hos dei som ikkje hadde ortostatisk hypotensjon ved desse to målingane.

Deltakere:

Hogne Sønnesyn (PhD-kandidat, Uis/Sus), Dag Årslund (Hovedveileder, Ahus), Dennis W.T. Nilsen (Medveileder, Sus/Uib)

Underernæring og ernæringsbehandling i spesialisthelsetjenesten

Prosjektansvarlig: **Randi Julie Tangvik** (randi.tangvik@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Four questions predict morbidity, mortality and health care costs

Nutritional care for hospital in-patients is potentially important but challenging. We investigated the association between nutritional status and clinical outcomes.

Eight prevalence surveys were performed at Haukeland University Hospital, Norway, during 2008-2009. In total 3279 patients were classified as being at nutritional risk or not according to the Nutritional Risk Screening (NRS 2002) tool. The initial four questions of NRS 2002 assess dietary intake, weight loss, body mass index (BMI) and illness severity.

The overall prevalence of nutritional risk was 29%. Adjusted mean days for hospitalisation was 8.3 days for patients at nutritional risk and 5.0 days for patients not at risk ($p < 0.001$). In adjusted models, patients at nutritional risk had increased one-year mortality (OR 4.07, 95% CI 2.90 to 5.70), morbidity (OR 1.59, 95% CI 1.18 to 2.13), and were 1.24 (95% CI 1.16 to 1.32) times more likely to have had a new admission during the three previous years and the one subsequent year, compared to patients not at risk. A 'positive' response to the initial four questions was associated with increased risk of morbidity and mortality. Patients with a reduced dietary intake during the last weeks had OR 1.72 (95% CI 1.03 to 2.85) for one-year mortality. Patients with a positive answer on all the initial four questions had ten times increased risk for mortality the following year, OR 13.0 (95% CI 4.52 to 37.6).

In conclusion, the four initial questions of the NRS 2002 robustly identify nutritional risk and were strong predictors of hospitalisation, morbidity and most importantly mortality among hospitalised patients. Thus, these simpler and short questions are robust indicators for subsequent poor outcomes.

Deltakere:

Randi Julie Tangvik (PhD-kandidat, Uib), Roy Miodini Nilsen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Anette Høyen Ranhoff (Hovedveileder, Uio/Uib/Diakonsyk), Anne Berit Guttormsen (Medveileder, Uib/Haukeland/Uio), Grethe S Tell (Medveileder, Fhi/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Tangvik Randi J, Tell Grethe S, Eisman John A, Guttormsen Anne Berit, Henriksen Andreas, Nilsen Roy Miodini, Oyen Jannike, Ranhoff Anette Høyen

The nutritional strategy: Four questions predict morbidity, mortality and health care costs.

Clin Nutr 2013 Sep 18. Epub 2013 sep 18

PMID: 24094814

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Transkapillær væskebalanse hos barn- metodeutvikling og kliniske studier

Prosjektansvarlig: **Hans Jørgen Timm Guthe** (hans.joergen.timm.guthe@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Transkapillær væskebalanse hos barn

Regulering av kroppsvann er en komplisert og dynamisk prosess med sentral betydning for liv og helse, særskilt hos barn og nyfødte. I dette prosjektet brukes etablerte metoder til økt forståelse av barns normale væskefysiologi samt å kartlegge mekanismer ved lekkasje av kroppsvann hos syke barn.

Væskevolum og kroppsvann hos barn er under streng regulering fra nyfødtp perioden 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 delvis 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. Dette skyldes i hovedsak manglende metoder til å høste og analysere proteiner i vevsvæske, samt etiske begrensninger i forhold til ikke terapeutisk forskning hos barn. I dag er metodene videreutviklet til å kunne analysere mindre volum vevsvæske og det er etisk større vilje til å la barn delta i kliniske studier.

Ved å sy veker inn i underhuden kan vi samle vevsvæske for bestemmelse av COP og proteininnhold. Tilsvarende kan en bestemme COP og proteininnhold i plasma fra en venøs blodprøve. Kjennskap til COP og proteininnhold i vevsvæske hos friske barn er en forutsetning for bedret forståelse av normal væskebalanse hos barnepopulasjonen. Informasjon om COP og protein i interstitial væske mangler helt for syke barn. Bedret forståelse av kroppsvæskenes regulering er sentral for neonatal og pediatrik intensivbehandling.

Prosjektets første studie har sammenlignet verdier for COP, protein distribusjon og veke ekvibleringstid hos friske voksne frivillige samt sett på om bruk av lokal anestesi påvirker mikrovaskulær permeabilitet og dermed COP i vevsvæske. COP som er målt i vevsvæske ved bruk av tørre og våte veker viser resultater lik tidligere studier og ekvibleringstid på 60 minutter ser ut til å være optimalt. Lokal anestesi påvirker mikrovaskulær permeabilitet minimalt og har liten påvirkning av COP i vevsvæske. Artikkel er publisert i PLoS One januar 2012.

I andre studie har vi målt COP og vevsvæske hos friske barn mellom 2-10 år for å finne aldersrelaterte verdier for populasjonen. COP i interstitiet hos barn mellom 2 og 10 år er svært likt som hos voksne, og vi finner økende verdier ved økende alder. Datainnsamling er avsluttet, artikkel er ennå ikke publisert, forventes publisert snarlig.

Tredje studie inkluderer nyfødte barn med fødselsasfyksi. Også i denne populasjonen måler vi COP, proteindistribusjon og cytokinnivå i vevsvæske. Datainnsamling er for artikkel er ferdig, funn er presentert på utenlands kongress, artikkel forventes publisert i 2014.

Siste studie av prosjektet omhandler væskefordeling hos barn som gjennomgår åpen (med hjerte-lunge-maskin) eller lukket (uten bruk av hjerte-lunge-maskin) hjertekirurg ved å måle COP og proteininnhold i vevsvæske. Studiet er et samarbeid med Rikshospitalet, Oslo. Datainnsamling for første pasientgruppe er utført, analysearbeidet av preliminære data er i gang og artikkel under bearbeidelse.

Deltakere:

Hans Jørgen Timm Guthe (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Ansgar Berg (Hovedveileder, Haukeland/Uib)

Kliniske og molekylære effekter av guanylat syklase-aktivering

Prosjektansvarlig: **Rune Rose Tronstad** (rtronstad@gmail.com), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for gastroenterologisk ultrasonografi.

Forskningsprosjektet kretser rundt en arvelig tarmsykdom som for første gang ble karakterisert og navngitt i 2012 av forskere i Helse-Bergen og Indian Institute of Science. Sykdommen er hittil kun kjent hos 32 personer i samme slekt, de fleste bosatt på Vestlandet. Fokus for prosjektet er å utforske mekanismer som fører til tarminflammasjon.

«Familial Diarrhea Syndrome caused by an Activating GUCY2C-mutation» ble publisert New England Journal of Medicine i 2012. Torunn Fiskerstrand var førsteforfatter av artikkelen, med meg som delt annen-forfatter. Artikkelen beskriver en "ny" tarmsykdom, den genetiske årsaken, molekylære effekter og kliniske manifestasjoner. Tilstanden kalt Familiært GUCY2C-diaresyndrom (FGDS), skyldes en aktiverende mutasjon av genet for guanylat syklase C. Hovedfokus for mitt doktorgradsarbeid er å utforske årsaken til den høye forekomst av Crohn's sykdom hos pasienter med FGDS og hvorvidt aktivering av guanylat syklase C er involvert i sykdomsmekanismen for inflammatoriske tarmsykdommer.

Publikasjoner 2013: «Familiært GUCY2C diaresyndrom- mye å lære av en sjelden sykdom» «BestPractiseGastroenterologi» nr 5, november 2013. (Ikke Pub.Med-registrert). BMED 903 Laboratoriekurs i Farmakologisk forskningsmetodikk (-- poeng). MEDMET1 / Grunnkurs i medisinsk og helsefagleg forskning (8 poeng)

1) Signalveisanalyse av guanylat syklase C på pasienter med Crohn's sykdom.

Første halvdel av 2013 laget jeg en liste over 104 gener som inngår i guanylat-syklase signalveien. Vi undersøkte om denne signalveien er overrepresentert i genomvide assosiasjons-studier (GWAS) for Crohn's sykdom. Vår institusjon har erfaring signalveisanalyser gjort innenfor psykiatri-feltet, med metoden Gene-Set Enrichment Analysis (GSEA). Vi utførte GSEA på GWAS-data gjort tilgjengelige av våre samarbeidspartnere i Oslo og i Kiel. Det ble ikke funnet statistisk overbevisende holdepunkt for at genvarianter i guanylat syklase C-signalveien er overrepresentert hos personer med Crohn's sykdom. En svensk forskergruppe vil benytte min gen-liste for å gjøre den samme type analyse hos pasienter med irritabel tarm-sykdom.

2) Forekomst av Crohn's sykdom risiko-gen hos pasienter med Familiært GUCY2C-diare-syndrom.

Pasientene med FGDS fikk i 2013 analysert forekomst av kjente risikovarianter for Crohn's sykdom. Vi arbeider med endelig å verifisere en svært nær korrelasjon mellom Crohn's sykdom risikogen og manifestasjon av Crohn's sykdom hos pasienter med FGDS. Et utkast til artikkel om disse funnene er skrevet.

3) Tarmbakterier ved familiært GUCY2C-diare-syndrom.

FGDS gir økt utskillelse både av væske, salter og bikarbonat til tarmen, noe som antas å påvirke vekstforhold for tarmbakteriene. Vi undersøker tarmfloraen ved FGDS og hvorvidt denne kan ha betydning for utvikling av Crohn's sykdom. Prøvene vil bli analysert basert på bakteriegenetikk i første halvdel av 2014 ved Oslo Universitetssykehus.

4) Gener uttrykt i tarmslimhinnen til pasienter med FGDS.

Tarmbiopsier fra pasienter med FGDS undersøkes for gen-uttrykk ved hjelp av mikromatrise-metode, med mål om å utforske biologiske konsekvenser av guanylat- syklase aktivering. Undersøkelsene gjøres på Genomics Core Facility ved UiB. Vi vil ha data løpet av vinteren 2014.

5) Klinisk oppfølging av pasienter med FGDS.

Vi har startet systematisk klinisk og biokjemisk oppfølging av pasienter med FGDS. Overlege Hilde von Volkmann og dr. med Kim Nylund fra Gastroenterologisk seksjon har fra 2014 HelseVest midler for å gjennomføre dette prosjektet som også omfatter ultralyd-undersøkelser av tarm, knyttet til Nasjonalt Senter for Gastroenterologisk Ultrasonografi. Prosjektet er planlagt å løpe over 2-3 år.

Deltakere:

Rune Rose Tronstad (PhD-kandidat, Haukeland), Torunn Fiskerstrand (Hovedveileder, Haukeland), Edda Jonina Olafsdottir (Medveileder, Haukeland), Per Knappskog (Medveileder, Uib), Tom Hemming Karlsen (Medveileder, Uio/Ous)

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Tronstad, Rune Rose og Fiskerstrand, Torunn
Familiært GUCY2C-diaresyndrom-mye å lære av en sjelden sykdom
BestPractiseGastroenterologi Nr5. November 2013

Forskerutdanning - dr.grad 911610

Long-term cognitive and health related consequences of preterm birth

Prosjektansvarlig: **Håvard Trønnes** (havard.tronnes@isf.uib.no), Helse Bergen HF

Samspillet mellom for tidlig fødsel og kroniske sykdommer

For tidlig fødsel gir økt risiko for flere kroniske sykdommer. Samtidig kan kroniske sykdommer gi økt risiko for for tidlig fødsel. I denne studien undersøkes samspillet mellom for tidlig fødsel, cerebral parese og atopiske sykdommer.

Å bli født for tidlig medfører en risiko for kroniske sykdommer, men kroniske sykdommer kan også være forbundet med risiko for å føde for tidlig. Vi ønsker å se nærmere på samspillet mellom for tidlig fødsel, cerebral parese og atopiske sykdommer. Ved hjelp av koblede registerdata fra Medisinsk fødselsregister, NAV, Utdanningsregisteret og andre nasjonale registre, har vi muligheter til å studere disse sammenhengene i en stor, nasjonal kohort.

Avhandlingens første delprosjekt tar for seg sammenhengen mellom for tidlig fødsel og cerebral parese. Selv om de fleste tilfellene av cerebral parese har ukjent årsak, er det å bli født for tidlig en av de sterkeste risikofaktorene. Bak hver prematur fødsel foreligger det en sykkelig prosess. Eksempler på slike prosesser er svangerskapskomplikasjonene preeklampsi og infeksjon. Det er uavklart om det er det å bli født for tidlig i seg selv eller svangerskapskomplikasjonene som forårsaker for tidlig fødsel som fører til utvikling av CP. Vi har forsøkt å gi ny innsikt i risikoen for å utvikle cerebral parese med svangerskapsalder og for tidlig fødsel. Artikkelen er under revisjon og planlegges å bli publisert i løpet av vinteren 2014.

Det andre delprosjektet handler om sammenhengen mellom for tidlig fødsel og sykdommene astma og atopisk eksem. Astma og atopisk eksem regnes som atopiske sykdommer og har en økende forekomst i vår del av verden. Vår studie viser at for tidlig fødsel gir økt risiko for astma, men redusert risiko for atopisk eksem. Artikkelen ble publisert i desember 2013 i *Pediatric Allergy and Immunology*.

Det tredje delprosjektet skal ta for seg risiko for prematur fødsel og andre fødselsutfall med mors atopiske sykdommer. Artikkelen planlegges å bli publisert i løpet av våren 2014.

Deltakere:

Håvard Trønnes (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Dag Moster (Hovedveileder, Uib/Haukeland/Fhi)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Trønnes Håvard, Wilcox Allen J, Lie Rolv Terje, Markestad Trond, Moster Dag

The association of preterm birth with severe asthma and atopic dermatitis: a national cohort study.

Pediatr Allergy Immunol 2013 Dec;24(8):782-7. Epub 2013 des 2

PMID: 24298940

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Forskerutdanning - dr.grad 911715

Study of Myocardial Recovery after Exercise Training in Heart Failure(SmartEx)

Prosjektansvarlig: **Torstein Valborgland** (tvalborgland@gmail.com), Helse Stavanger HF

Smartex studien er en randomisert internasjonal multisenterstudie som er designet for å teste hypotesen om at et 12 ukers intervalltreningsprogram gir bedre utkomme hos stabile hjertesviktpasienter enn rådende praksis. Hjertesviktpasientene er i funksjonsklasse II eller III og har ejeksjonsfraksjon under 35 %.

Evalueringskriterier er venstre ventrikkeldimensjon og funksjon målt ved ekko, samt maksimalt oksygenopptaknivå. Kliniske hendelser vil bli registrert som hjertesviktforverring som krever intensivering av medikamentell behandling, ventrikkelarytmi, hospitalisering på grunn av hjertesykdom og død av alle årsaker ved 1 års oppfølging.

Dette gir grunnlag for substudier hos oss. Vi har derfor utarbeidet en subprotokoll skissert nedenfor. Prosjektets hovedmål er: 1) Evaluere tre forskjellige testprotokoller for å måle effekt av fysisk trening hos hjertesvikt pasienter. 2) Kartlegge effekten av tre treningsregimer på ultrastrukturelle forandringer i skjelett muskulatur. 3) Kartlegge cytokinaktivering i blod og skjelettmuskulatur, samt analyse av inkludert mitochondriestimulerende enzymer. 4) Evaluere effekten av trening på betareseptortetthet i hjertet målt med Adreview og supplert med hjertefrekvens variabilitet

Metode. Pasientene randomiseres til enten intervalltrening, vanlig kontinuerlig trening eller hjemmetrening i et 12 ukers program. Skjelettmuskelprøver: Vi vil evaluere endring i ultrastruktur slik som mitokondrietetthet og mitokondrie størrelse og også evaluere effekten av endret inflammasjonsprofil(reduisert nivå av proinflammatoriske cytokiner) på skjelettmuskelfiber og ultrastruktur.

Laktat: Vi vil undersøke om intervalltrening fører til større reduksjon i melkesyrenivå enn vanlig kontinuerlig trening. Adreview: Vi vil også undersøke graden av sympatisk nerveaktivering på hjertet gjennom utføre Myocardscintigrafi med adreview.

6 min gangtest: Maksimalt oksygenopptak har tradisjonelt vært den mest benyttede test for treningskapasitet. Siden hjertesviktpasienter har bevegelsesinnskrenkning ved dagliglivets aktiviteter er sannsynligvis 6 min. gangtest en bedre måte å måle arbeidskapasitet på.

Vitenskapelig betydning. Adreview: Sympatisk overaktiv nervestimulering er sentralt hos hjertesviktpasienter, men så langt har man ingen god dokumentasjon på treningsintervensjon på dette feltet. Dette kan være hypotesedannende for kommende studier med tanke på trening og redusert risiko for plutselig død/arytmier.

Hjertevariabilitet: Større grad av normalisering av hjertevariabilitet hos intervalltreningsgruppen. Evaluere treningsprotokollene. Dersom 6 min gangtest viser seg å gi tilsvarende utslag på trening som maksimalt oksygenopptak vil dette forenkle testing og evaluering av trening hos hjertesviktpasienter. Muskelbiopsier: Man vil forvente at høyintensitetstrening vil gi en større grad av normalisering av de patologiske skjelettmuskelforandringene. Dette vil sannsynligvis inkludere økning av type 1 fiber, økt kapillær tetthet og økt mitokondrietetthet. Videre vil man studere den lokalt reduserte inflammasjon på nevnte muskelkarakteristika(sammenheng mellom lokalt redusert TnF alfa og økt mitokondrietetthet)

Fremdrift. Det internasjonale målet på inklusjoner på 200 er nå nådd og av disse har vi inkludert 18 pasienter i Stavanger. Vi har imidlertid fått godkjenning fra REK for å fortsette inklusjoner lokalt for å styrke vår subprotokoll og har derfor i vår inkludert 5 pasienter til og er oppe i 23 fra vårt senter. Vi håper å få analysert data og komme med det første abstraktet i løpet av året. Neste år blir det videre arbeid med publikasjoner. Disputas planlegges i 2016.

Deltakere:

Torstein Valborgland (PhD-kandidat, Sus/Uib), Alf Inge Larsen (Hovedveileder, Uib/Sus), Peter Scott Munk (Medveileder, Sus)

Helserelatert livskvalitet hos ekstremt for tidlig fødte barn

Prosjektansvarlig: **Bente Johanne Vederhus** (bente.vederhus@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Helse og helserelatert livskvalitet etter ekstrem prematur fødsel

Mens overlevelsesraten har økt betydelig fra 1990-årene, er andelen som fødes ekstremt prematur stabil. Med avtagende svangerskapsalder og fødselsvekt øker risikoen for sykdom og funksjonsnedsettelse. Vi har begrenset kunnskap om hvordan barna utvikler seg fysisk og psykisk, samt behovet for oppfølging under skolegang og senere i livet.

Studiens hensikt var å følge opp og sammenligne mental helse og helserelatert livskvalitet (HRLK), målt som fysisk og psykososial funksjon og velvære, hos personer som var født ekstremt for tidlig med kontrollbarn født til termin. Langtidskonsekvenser av å være født veldig for tidlig, samt faktorer som kan være med å påvirke utviklingen ble undersøkt. To grupper barn med svangerskapsalder lik eller under 28 uker, eller fødselsvekt lik eller under 1000 gram født i Hordaland eller Sogn & Fjordane i 1982-85 og 1991-92 ble fulgt. De ble undersøkt ved henholdsvis 17 og 24, og 10 og 17 års alder. Kontrollbarna var av samme kjønn og alder som den prematurfødte. Foreldrene, ungdommene og de unge voksne besvarte spørsmål om mental helse, HRLK og sosiodemografiske forhold. Den yngste gruppen deltok i et smerteeksperiment.

Delstudie 1. Ved 10 års alder rapporterte foreldre at de prematurfødte barna, spesielt guttene, hadde lavere helserelatert livskvalitet sammenlignet med kontrollbarna. Forskjellene var knyttet til barnas generelle helse, atferd og psykososiale funksjon, samt belastning for foreldre og familien. Ingen hadde alvorlige handicap. Lære-/konsentrasjonsproblemer påvirket barnets livskvalitet, og var fordelt med 71 % hos de prematurfødte vs. 20 % hos termin-barna. Kontakt med PPT eller støtteundervisning gjaldt for 65 % vs. 20 % av henholdsvis de prematur- og terminfødte barna. En tredjedel av prematurforeldrene hadde ikke fått den hjelpen de trengte under barnets oppvekst. Forhold før og etter fødsel hadde liten sammenheng med helserelatert livskvalitet ved 10 års alder.

Delstudie 2. Ungdommenes smertetoleranse og smerteopplevelse ble undersøkt ved isvanntest. De prematurfødte ungdommene hadde lavere smertetoleranse enn sine kontroller med en doblett risiko for å trekke hånden fra isvannet. Spesielt var det prematurfødte gutter som avvek fra gutte-kontrollene. I prematurgruppen var det de som hadde opplevd fleste smertehendelser og fått smertebehandling i nyfødtp perioden som viste smertetoleranse tilnærmet kontrollgruppen. Utdannelse hos mor på høyskole/universitets nivå og høyere grad av mestringsforventning hadde positiv sammenheng med smertetoleranse. Graden av smerteintensitet under isvanntesten opplevdes likt i de to gruppene, og det var lik fordeling av subjektive helseplager.

Delstudie 3. Fra 10 til 18 år rapporterte foreldre om bedret helserelatert livskvalitet og mental helse for de prematurfødte barna vs. de terminfødte barna. Spesielt var det skjedd en forbedring hos prematurguttene. Prematur ungdommene selv opplevde tilsvarende HRLK og mental helse som de terminfødte ungdommene. Imidlertid opplevde prematurfødte jenter at de var mer engstelige/deprimerte og hadde mindre sosial kompetanse enn kontrolljentene. Høyere grad av mestringsforventning hos ungdommene påvirket positivt deres HRLK og mentale helse. Problematferd ved 10 år var negativt forbundet med endring i HRLK ved 18 år.

Delstudie 4. I den eldste prematur-gruppen hadde 20 % alvorlige handicap. Ved 17 års alder var HRLK relativt lik for de prematur- og termin-fødte personene, unntatt fysisk funksjon som var lavere blant prematurfødte med alvorlige handicap. Sju år etter, ved 24 års alder, opplevde 'friske' prematurfødte personer lavere HRLK innenfor psykososial funksjon og mental helse og mer psykiske helseplager enn kontrollene.

Prosjektet vil etter planen avsluttes innen utgangen av 2014.

Deltakere:

Thomas Halvorsen (Prosjektleder, Haukeland/Uib), Trond Markestad
(Leder av forskningsgruppe, Innlandet/Uib), Bente Johanne Vederhus (PhD-kandidat,
Uib/Haukeland), Gerd Karin Natvig (Hovedveileder, Uis/Uib), Marit Graue (Medveileder, Uis/Hib/Uio)

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Vederhus B, Eide GE, Natvig GK, Markestad T, Graue M, Halvorsen T
Pain tolerance and pain perception in adolescents born extremely preterm
9th International Symposium on Pediatric Pain, Stockholm, Sweden June 17-20

Forskerutdanning - dr.grad 911536

Forebygging av fysiske, psykiske og kognitive vansker hos ekstremt for tidlig fødte barn.

Prosjektansvarlig: **Maria Vollsæter** (maria.vollsaeter@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Langtids respiratorisk helse etter ekstremt tidlig fødsel.

De siste par tiårene har overlevelsen av ekstremt for tidlig fødte barn, det vil si, barn som er født før 28 fullgatte svangerskapsuker, økt betraktelig, og disse barna kan nå følges langt inn i voksenlivet. Disse barna tilbringer en betydelig andel av foster-tiden utenfor livmoren.

Formålet med prosjektet er å undersøke hvordan det går med respiratorisk helse hos disse barna ettersom de vokser opp. Individene i denne studien er tre kohorter av ekstremt premature (født før fullgatte 28 svangerskapsuker eller med fødselsvekt under 1000 gram) barn født i Helse Vest i årene 1982-85 (48 barn), 1991-92 (35 barn) og 1999-2000 (87 barn). Barna er inkludert i Prosjekt Ekstrem Prematuritet, en oppfølgingsgruppe ved Barneklubben, Haukeland Universitetssykehus, ledet av barnelege og professor Trond Markestad. Det foreligger detaljerte opplysninger for alle disse barna hva gjelder forhold i svangerskapet, rundt fødsel, for tiden på nyfødtavdelingen, for yngste kohort ved oppfølging ved 2 og 5 års alder, for nest yngste kohort ved 11 og 18 års alder og for eldste kohort ved 18 og 25 års alder. Videre er det plukket ut et tilsvarende antall friske kontroller, som er de nærmest fødte barna av samme kjønn, født til termin og med en fødselsvekt mellom 3 og 4 kg. Barna har blitt undersøkt ved Barneklubben, Haukeland, samt ved barneavdelingen i Stavanger, avhengig av bosted.

Barna har blitt undersøkt av barnelege med klinisk undersøkelse, de får målt blodtrykk og detaljerte antropometriske mål (høyde, vekt, mageomkrets, tykkelse av hudfolder), samt målt beintetthet og kropps-sammensetning ved DXA (yngste kohort). De gjennomgår detaljerte lungefunksjonstester for å kartlegge lungene og luftveienes funksjon. De tar blodprøver og urinprøver for å kartlegge markører på kronisk eller aktiv inflammasjon i kroppen, samt blir prikktestet med tanke på allergier og/eller atopisk status. Man har i 2013 fullført 11 års-undersøkelsene av den yngste kohorten i Bergen og Stavanger. Oppslutningen av prematurt fødte er mer enn 90 %, hvilket gir god statistisk tyngde.

Analyser viser at disse premature barna sammenlignet med terminfødte har redusert lungefunksjon langt inn i voksenlivet, men at kliniske symptomer og besvær avtar. Subgruppeanalyser viser at lungesykdom i nyfødtperioden (bronkopulmonal dysplasi) er assosiert med mer uttalt nedsettelse av lungefunksjonen. Det er derfor sannsynlig at denne populasjonen har betydelig økt risiko for å utvikle kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) tidlig i voksenlivet. Videre ser det ut som om utviklingen av lungefunksjon over tid er parallell for alle grupper av terminfødte og premature, det er altså ingen tegn hverken på innhentningsvekst av lungefunksjon eller ytterligere tap av lungefunksjon for disse premature barna gjennom puberteten eller det tidlige voksenlivet. Ytterligere undersøkelser viser dessuten at det er en uttalt sammenheng mellom lungefunksjon målt ved ulike aldre, slik at en nedsatt lungefunksjon ved 11 års alder predikerer en tilsvarende nedsatt lungefunksjon ved 18 års alder, den samme sammenhengen eksisterer for alderen 18-25 år. Ved bredere undersøkelse av lungefunksjon ved 25 års alder, ser det videre ut til at de som er født ekstremt prematurt i tillegg til obstruktivitet også har hyperreaktive luftveier og også lett nedsatt diffusjon (passasje av gasser over membranen mellom luftveiene og blodbanen). Fordi de har nedsatt lungefunksjon med samtidig få symptomer, er det trolig viktig å rådgi dem godt angående grep for å bevare mest mulig god lungehelse videre i livet, både med hensyn til fysisk aktivitet, røyking, yrkesvalg og annet.

Deltakere:

Maria Vollsæter (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Thomas Halvorsen (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Trond Markestad (Medveileder, Innlandet/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Vollsæter Maria, Røksund Ola Drange, Eide Geir Egil, Markestad Trond, Halvorsen Thomas
Lung function after preterm birth: development from mid-childhood to adulthood.
Thorax 2013 Aug;68(8):767-76. Epub 2013 jun 7
PMID: 23749815
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

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 Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Hovedmålet med prosjektet er gjennom en randomisert, kontrollert studie å evaluere effektiviteten av et kognitiv atferdsterapeutisk behandlingsprogram, FRIENDS, gitt som gruppe- eller individuelt behandlingstilbud for barn og ungdom (8-15 år) med angstlidelser ved 7 barne- og ungdomspsykiatriske poliklinikker i Helseregion Vest.

Bakgrunn

Prosjektet inngår i nettverksprosjektet "Kartlegging og behandling – angst hos barn og voksne." Prosjektansvarlige er Professor Odd E. Havik, Institutt for klinisk psykologi, Det psykologiske fakultet og Professor Einar R. Heiervang, Institutt for klinisk medisin, UiO.

Angstlidelser er blant de vanligste psykiske lidelsene i samfunnet, både hos barn og voksne. Barn og unge med angst har dårligere psykososial fungering og livskvalitet enn andre barn, presterer dårligere på skolen, har dårligere sosiale ferdigheter og fungerer dårligere i fritidsaktiviteter. Angstlidelser er vanlige, de rammer unge individer, og medfører risiko for et kronisk forløp og for psykiske og somatiske komplikasjoner. Kognitiv atferdsterapi har vist god effekt i studier gjennomført på universitetsklinikker og er en anbefalt terapiform for angstlidelser. Imidlertid etterlyses det studier utført i klinikker hvor terapeuter og pasienter er mer representative for vanlig klinisk praksis (effectiveness - studier). Det er også uavklart om gruppebehandling kan gi like god effekt som den mer ressurskrevende individuell behandling.

Metode

182 barn og ungdom i alderen 8-15 år ble randomisert til enten 10 ukers venteliste eller 10 ukers behandling, der behandlingen ble gitt som individuell terapi eller gruppeterapi. Ventelistegruppen mottok behandling i etterkant av venteperioden. Hvorvidt pasientene fylte diagnosekriteriene for sosial angst, separasjonsangst eller generalisert angst ble undersøkt før og etter behandling samt ved ett års oppfølging. Symptomnivå av angst og depressive symptomer ble kartlagt ved samme tidspunkt.

Progresjon

Inklusjon av pasienter i studien startet i mars 2008 og ble avsluttet i september 2010, ved oppnådd mål for antall inkluderte pasienter. Alle pasientene var ferdigbehandlet i mai 2011. Innsamling av 1 års oppfølgingsdata ble avsluttet i mai 2012.

Prosjektet har fra tidligere et etablert samarbeid med Child Anxiety and Phobia Program, Institute of Psychology, Florida International University. Dette samarbeidet ble videreført gjennom et 7 mnd langt forskningsopphold våren 2011 og fire uker våren 2012. I løpet av oppholdene ble det etablert et rammeverk for analyseplan for dataene og det er et pågående samarbeid om flere publikasjoner. Resultatene fra studien ble innsendt for fagfelleevaluering i tidsskriftet Behaviour Research and Therapy i september 2013.

Vitenskapelig betydning

Det har til nå ikke blitt gjennomført større kliniske studier som har vurdert effekt av kognitiv atferdsterapi rettet mot barn og unge med angstlidelser i Norge. Studien er unik, også på internasjonalt nivå, da det er en stor studie gjennomført i ordinær klinikk. Barn og unge med angstlidelser har ubehandlet ofte en dårlig prognose, og effektiv behandling er utviklet men i liten grad tilgjengelig. Det er derfor særlig viktig å prøve ut slik behandling i ordinære poliklinikker, både for å vurdere effekten av behandlingen på vanlige, ikke-selekterte barn og unge med angstlidelser og for å vurdere forskjeller i effektivitet ved gruppeterapi sammenlignet med mer kostnads-krevende individuell terapi.

Deltakere:

Odd E. Havik (Prosjektleder, Uni/Uib), Gro Janne Henningsen Wergeland (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Einar Heiervang (Hovedveileder, Uio), Bente Storm Haugland (Medveileder, Uni), Ingvar Bjelland (Medveileder, Uib/Haukeland), Lars-Göran Öst (Medveileder)

Øvrige vitenskapelige artikler (5)

Wergeland, GJ., Fjermestad, KW., Öst, LG. Havik OE & Heiervang, E.
Predictors of treatment outcome in CBT for youth with social anxiety disorder.
43th European Association of Behavioural Cognitive Therapy (EABCT) Annual Congress, Marrakech, Morocco, 2013

Wergeland, GJ., Fjermestad, KW., Silverman W., Öst, LG. Havik OE & Heiervang, E.
Predictors of treatment outcome in CBT for youth with anxiety disorders
Muntlig presentasjon World Congress of Behavioural Cognitive Therapy (WCBCT), Juli 2010, Lima, Peru.

Fjermestad KW, Stokke S, Wergeland GJH, Heiervang ER, Havik OE, Haugland BSM, Antichich S
Socio-emotional problems in boys with sex chromosome aneuploidies compared to a clinical sample
Akseptert for publikasjon i Children's Health Care 10. desember 2013.

Wergeland, GJH, Fjermestad KW, Marin, CE, Haugland BSM, Bjaastad JF, Oeding K, Bjelland I, Silverman WK, Öst LG, Havik OE, Heiervang ER
An Effectiveness Study of Individual versus Group Cognitive Behavioral Therapy for Anxiety Disorders in Youth
Innsendt Behaviour Research and Therapy September 2013.

Bjaastad J, Heiervang ER, Wergeland GJ, Fjermestad KW, Oeding K.
Kunnskapsbasert angstbehandling i psykisk helsevern for barn og unge.
Bokkapittel i: Kvale G, Havik OE, Heiervang ER, Haugland BSM, Tangen T (Red.): Hvordan sikre angstpasienter kunnskapsbasert behandling? Universitetsforlaget, Oslo 2013.

Forskerutdanning - dr.grad 911771

Environmental risk factors in Multiple Sclerosis- a multinational case-control study

Prosjektansvarlig: **Kristin Wesnes** (kristin.wesnes@gmail.com), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for Multippel sklerose.

Overvekt er en sannsynlig risikofaktor for utvikling av multippel sklerose **Faktorer tilknyttet livsstil og miljø ser ut til å påvirke risikoen for utvikling av multippel sklerose. Analyser av italienske og norske data fra en stor pasient-kontroll studie har vist at det er en sammenheng mellom overvekt og risiko for MS, spesielt blant nordmenn.**

Multippel sklerose (MS) er en kronisk betennelse i nervesystemet som typisk rammer unge voksne. Det er mye som tyder på at en livsstil med røyking og lite sollys øker risikoen for MS senere i livet. Vår vestlige livsstil fører også til flere overvektige, og nylig publiserte studier har vist en mulig sammenheng mellom overvekt i tenårene og MS sykdom.

I vårt forskningsprosjekt har vi brukt datamateriale fra EnviMS-studien, en stor multinasjonal pasient-kontrollstudie, for å vurdere om kroppsstørrelse tidlig i livet påvirker risikoen for å få MS. Deltakerne fra Norge og Italia ble i et spørreskjema bedt om å krysse av for hvilken av ni kroppsfigurer fra 1 (tynnest) til 9 (tykkest) som best illustrerte deres egen kroppsfigur hvert femte år fra 5 år til 30 år og ved alder på undersøkelsestidspunktet. Deretter ble resultatene fra pasientene sammenlignet med resultatene fra kontrollene ved hjelp av logistiske regresjonsanalyser hvor man kalkulerte en risiko definert ved såkalt odds ratio (OR).

Analysene viste at risikoen for utvikling av MS økte med økende kroppsfigur i alderen 10 år til 30 år i Norge. Denne risikoen var høyest ved 25 års alder hvor de som rapporterte tykkest kroppsfigur (9) hadde 2,75, ganger økt risiko for MS sammenlignet med dem som rapporterte tynnest kroppsfigur (1). Studien avdekket også at risikoen var vedvarende forhøyet i minst 15 år før første MS symptomer ble rapportert.

Analyser av italienske pasienter viste samme trend, men ingen sikker forskjell fra kontrollpersonene.

Resultatene fra studien kan ha flere forklaringer. Tidligere studier har kommet fram til at lite vitamin D i blodet er en sannsynlig risikofaktor for MS, og overvektige har lavere sirkulerende vitamin D nivåer enn normalvektige. Overvekt er dessuten forbundet med kronisk betennelse i kroppen som kanskje bidrar til å aktivisere immunsystemet og dermed utløse betennelse i nervesystemet.

De sprikende resultatene mellom Norge og Italia kan muligens forklares med forskjeller i genetisk profil eller faktorer knyttet til forskjell i miljø- og kostholds faktorer. En noe lavere svarprosent i det italienske materialet kan også ha påvirket resultatene.

Stipendiat og PhD-student Kristin Wesnes har hatt poster-presentasjon av resultatene på internasjonale nevrovitenskapelige kongresser i Lyon og Stockholm. Wesnes har også holdt et muntlig innlegg om studien på norsk nevrologisk konferanse i Oslo. Endelig er det utarbeidet et manuskript som i disse dager blir sendt inn til nevrologisk tidsskrift for vurdering med tanke på publisering

Deltakere:

Kristin Wesnes (PhD-kandidat, Uib/Stolav), Trond Riise (Hovedveileder, Uib)

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Norsk MS-register og biobank
(Registeret er en vesentlig datakilde.)

Forskerutdanning - dr.grad 911548

Real Time Elastografi og høyfrekvent B-Mode ultralyd til diagnostikk og stadieinndeling av endetarms svulster

Prosjektansvarlig: **Jo Erling Riise Waage** (jo.erling.riise.waage@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for gastroenterologisk ultrasonografi.

Endoluminal elastografi-vurdering av svulster i endetarmen

Elastografi evaluering av lymfeknuter er en ny metode som sannsynligvis kan bedre muligheten for organbevarende behandling for en rekke pasienter med endetarmssvulster

Ultralydbasert elastografi er en metode der man ved hjelp av en avansert algoritme kan finne hardhet i vev som komprimeres og dekomprimeres. Resultatet er et fargekart som kan brukes til å vurdere om svulster er godartede eller ondartede. I tillegg kan man sammenligne svulsten med omkringliggende normalt vev og få ut en tallverdi, en Strain Ratio.

Dette forskningsprosjektet fokuserer primært på slik elastografivurdering av endetarmssvulster, men inkluderer også metodologisk evaluering av elastografi. Den første delstudien som vurderte gjennomførbareheten av metoden i en poliklinisk setting ble publisert i *Colorectal Disease* i 2011. I tillegg er det gjennomført en metode-evaluering av hvordan man skal velge ut referansevev og resultatene av dette ble publisert i *European Journal of Ultrasound* i 2011.

Påfølgende har vi gjennomført en validering av cut-off verdien som ble foreslått som den beste til å skille adenomer fra adenocarcinomer (godartet vs ondartet) og ytterligere evaluert metodens evne til å bedre stadieinndelingen av endetarmskreft. For å vurdere i hvor stor grad evaluering av elastografiundersøkelser varierer med forskjellige undersøkere har vi også gjennomført en studie med 8 forskjellige observatører som har evaluert ultralyd og elastografi video-looper av henholdsvis 95 og 110 pasienter.

Datainnsamling og data-bearbeidelse er fullført, og resultatene er allerede presentert på flere internasjonale konferanser. Funnene tyder på at metoden kan brukes til å velge ut pasienter til mindre invasiv behandling. Metoden synes også særlig å kunne være et godt hjelpemiddel til ultralydvurdering av svulster i institusjoner med lavt-middels volum og kirurger med liten-middels erfaring. Dette er blant funnene som er planlagt publisert i tre separate artikler i 2014.

Overordnet vil prosjektet bidra til å evaluere hvorvidt endorectal elastografivurdering av endetarmssvulster kan bidra til en bedre og mer differensiert behandling, særlig med tanke på organbevarende kirurgisk behandling.

Deltakere:

Jo Erling Riise Waage (PhD-kandidat, Haukeland), Frank Pfeffer (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Gunnar Baatrup (Medveileder), Svein Ødegaard (Medveileder, Uib)

HIV og pasientsikkerhet ved ortopedisk skadekirurgi

Prosjektansvarlig: **Sven Young** (sven.young@kir.uib.no), Helse Bergen HF

Ortopedisk skadekirurgi i lavinntektsland.

Hvert år dør 5,8 mill. mennesker i verden av skader. Det er 32 % mer enn alle som dør av AIDS, Tuberkulose og Malaria til sammen. 90 % av disse dødsfallene skjer i fattige land, og for hver som dør er det 3 til 10 ganger så mange som får varig uførhet etter skader. Like vel er ikke skader eller kirurgi nevnt i FNs tusenårsmål.

Mange kirurger, og mange store FN organisasjoner og andre internasjonale aktører i bistandsbransjen, tror fortsatt at ortopedisk kirurgi er for dyrt og for risikabelt å drive med i fattige land med dårlig infrastruktur. Spesielt har frykten for infeksjoner etter ortopedisk skadekirurgi på grunn av tilsynelatende dårlig hygiene vært et argument mot å bruke midler på denne typen behandling. Dette prosjektet ble godkjent av regional etisk komite i september 2010 (nr. 2010/2040b).

Vi prøver igjennom et samarbeid med en Amerikansk organisasjon, SIGN Fracture Care International (SIGN), å kartlegge risiko for pasienter etter ortopedisk skadekirurgi i 55 lav- og mellom-inntektsland. I vår første artikkel, publisert i Acta Orthopaedica i 2011, kartla vi om man kunne bruke den store databasen, med over 48 000 operasjoner, som SIGN har opparbeidet til forskning på tross av at bare ca. en av fem pasienter kommer til kontroll etter sin skade i fattige land. Vår analyse viste at vi nok kan stole på tallene i stor nok grad til å kunne drive mer målrettet forskning om risiko for infeksjon etter slik kirurgi. I tillegg fant vi svært lav forekomst av infeksjon etter ortopedisk skadekirurgi. Det er altså mye som tyder på at frykten for å drive med, og støtte, ortopedisk skadekirurgi i fattige land er ubegrunnet.

I en artikkel i 2012 tok vi utgangspunkt i SIGNs database og forsøkte å beskrive i mer detalj hvilke risikofaktorer som fører til infeksjon etter ortopedisk kirurgi i lavinntektsland. Vi fant at infeksjonsratene fortsatt var lave tross i en økning i oppfølgingen fra 18 til 23 %. Det er litt mer infeksjoner i lavinntektsland enn i land med høyere inntektsnivå (1,2 mot 0,5 %) men ratene er fortsatt så lave at dette ikke er et argument mot å gjøre disse operasjonene. Antibiotika gitt før inngrepet reduserer risikoen for infeksjon med 29 %, og forsinkede operasjoner for brudd som ikke har grodd ved strekkbehandling har en doblet risiko for infeksjon.

I den siste artikkelen i dette doktorgradsprosjektet gjennomførte vi en lokal prospektiv studie av alle som gjennomgikk operasjon for lårbeinsbrudd ved Kamuzu Central Hospital (KCH) i Malawi. I denne studien fant vi at det kan se ut som pasienter ikke kommer tilbake til kontroll hvis de ikke har problemer etter operasjonen. Dette skyldes i hovedsak at det er svært vanskelig og dyrt for vanlige folk å reise inn til byen. Infeksjonsraten etter kirurgi i Malawi er høyere enn her hjemme i Norge (5%), men, det alvorlige skadepanoramaet og ressursmangelen tatt i betraktning, er ikke dette avskrekkende høyt. Vi fant også en øket postoperativ dødelighet etter skadekirurgi blant HIV positive pasienter, men dette må tolkes med forsiktighet, da tallene våre var svært små.

Deltakere:

Sven Young (PhD-kandidat, Haukeland), Leif Ivar Havelin (Hovedveileder, Uib/Haukeland), Geir Hallan (Medveileder, Haukeland), Lars B. Engesæter (Medveileder, Uib/Haukeland), Stein Atle Lie (Medveileder, Uni/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (3)

Qureshi Javeria S, Young Sven, Muyco Arturo P, Borgstein Eric, Charles Anthony G, Mulwafu Wakisa, Shores Carol G, Banza Leonard, Cairns Bruce, Viste Asgaut, Mkandawire Nyengo
Addressing Malawi's surgical workforce crisis: a sustainable paradigm for training and collaboration in Africa.
Surgery 2013 Feb;153(2):272-81. Epub 2012 okt 12
PMID: 23063312

Young Sven, Lie Stein Atle, Hallan Geir, Zirkle Lewis G, Engesæter Lars B, Havelin Leif I
Risk factors for infection after 46,113 intramedullary nail operations in low- and middle-income countries.
World J Surg 2013 Feb;37(2):349-55.
PMID: 23052810
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Young Sven, Banza Leonard N, Hallan Geir, Beniyasi Fletcher, Manda Kumbukani G, Munthali Boston S, Dybvik Eva, Engesæter Lars B, Havelin Leif I
Complications after intramedullary nailing of femoral fractures in a low-income country.
Acta Orthop 2013 Oct;84(5):460-7. Epub 2013 okt 31
PMID: 24171678
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Forskerutdanning - dr.grad 911439

Management of benign external hydrocephalus (BEH) – surgical treatment or expectation? What are the consequences?

Prosjektansvarlig: **Sverre Morten Zahl** (sverre.zahl@gmail.com), Helse Bergen HF

Benign ekstern hydrocephalus. Kirurgi eller ikke?

Benign ekstern hydrocephalus er en type vannhode som ses hos små barn. Den kjennetegnes ved stort hode, men ellers få symptomer. Tilstanden har tradisjonelt blitt sett på som godartet, men dokumentasjonen mangler.

Benign ekstern hydrocephalus (BEH) er en undergruppe av vannhode, og ses hos barn mellom 0-1 år. De fleste oppdages fordi hodet vokser unormalt mye. Røntgenbilder av hodet viser et væskesjikt mellom hjernen og hodeskallen. Dette til forskjell fra vanlig vannhode, der det ofte er de væskefylte hulrommene i hjernen (ventriklene) som er forstørret.

De fleste eksperter anbefaler at disse barna ikke behandles med kirurgi slik som andre barn med vannhode, ettersom tilstanden går over av seg selv. Det foreligger imidlertid ingen forskning som beviser dette. Tvert i mot har små studier antydnet at noen av disse barna kan slite med dårlige motoriske ferdigheter og reduserte skoleprestasjoner lenge etterpå. I teorien kan disse barna ha fått en skade i ung alder som gir en langvarig nedsatt funksjon.

Ved Haukeland universitetssjukehus og ved Rikshospitalet har man periodevis behandlet disse barna aktivt med kirurgi, og periodevis har de blitt behandlet konservativt med observasjon.

Dette prosjektet er et samarbeidsprosjekt mellom de nevrokirurgiske avdelingene ved disse to sykehusene. Vi ønsker å sammenligne de opererte barna med de ikke-opererte, for å se om det foreligger forskjeller i ulike mentale og fysiske funksjoner. Disse testene vil bli utført av sykehusenes egne nevropsykologer.

Målene med studien er å se om kirurgi kan bedre langtidsprognosene til noen av barna, om evt. disse barna kan identifiseres tidlig, eller om risikoen som alltid hefter ved operativ behandling vil oppveie evt. positive effekter. Resultatene vil kunne få konsekvenser for hvordan barn med benign ekstern hydrocephalus skal behandles i framtiden.

Prosjektet er nå i datainnsamlingsfasen. Pasientene som samtykker til å delta i studien blir nå testet/undersøkt av nevropsykologer og barneleger.

Deltakere:

Sverre Morten Zahl (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Knut Wester (Hovedveileder, Uib), Arild Egge (Medveileder), Eirik Helseth (Medveileder, Uio/Ous)

Forskerutdanning - dr.grad 911702

Functional imaging to promote individualized and targeted therapy in endometrial cancer.

Prosjektansvarlig: **Jenny Hild Aase Husby** (jenny.hild.aase@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

FUNKSJONELL MR OG PET VED LIVMORKREFT

Livmorkreft er den vanligste formen for underlivskreft i Norge. Dette prosjektet søker å kartlegge kreftsvulstens egenskaper basert på funksjonelle MR- og PET undersøkelser. Vi tror prosjektet kan gi oss ny kunnskap om biomarkører av betydning for målrettet behandling av livmorkreft, sier Jenny Aase Husby ved PET-senteret, Radiologisk avdeling.

Livmorkreft er den hyppigste formen for underlivskreft i vestlige land og forekomsten øker. Hos 15-20 % av pasientene har sykdommen et aggressivt forløp. Karyndannelse (angiogenese) er nødvendig for vekst og spredning av en kreftsvulst. Vevsundersøkelser av kreftsvulster har avdekket en rekke markører som har sammenheng med økt kardannelse i svulsten. I hvilken grad de ulike markørene er uttrykt i svulsten har vist seg å påvirke sannsynlighet for tilbakefall og mulighet for helbredelse ved livmorkreft. Undersøkelser med nye avanserte MR metoder og PET med bruk av egnede radioaktive isotoper kan kartlegge funksjonelle aspekter ved en kreftsvulst slik som grad av karyndannelse, metabolisme eller bevegelse av vannmolekyler i svulsten. Aktuelle bildefunn kan potensielt gi nyttig informasjon om svulstens aggressivitet og pasientens leveutsikter.

Pasienter med nydiagnostisert livmorkreft henvist til Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssykehus har siden 2009 fått tilbud om preoperativ MR undersøkelse. De funksjonelle MR opptakene blir undersøkt spesielt med tanke på å kartlegge svulstens vekstmønster og blodforsyning. Aktuelle bildekaraktistika sammenholdes med kjente markører for sykdomsaggressivitet fra vevsundersøkelsen av svulsten utført etter operasjonen. Vi høster nå nyttige erfaringer i dette arbeidet, og har så langt inkludert nesten 300 pasienter i MR studien, sier Jenny Aase Husby.

Pasienter med nydiagnostisert livmorkreft får nå også tilbud om preoperativ PET undersøkelse, og 160 pasienter er til nå undersøkt. Dette muliggjør en unik sammenlikning av de funksjonelle egenskapene i svulsten fremstilt ved MR- og PET undersøkelsene. Svulstens metabolisme basert på PET skal sammenholdes med kjente markører for sykdomsaggressivitet fra vevsundersøkelsen av svulsten, slik at vi kan høste ny kunnskap om den kliniske betydningen av aktuelle funksjonelle bildefunn.

På sikt håper vi at funksjonelle MR- og PET undersøkelser kan muliggjøre tidlig igangsettelse av skreddersydd behandling tilpasset svulstens egenskaper hos den enkelte pasient. Dette håper vi vil føre til en betydelig forbedret prognose i fremtiden også for pasienter med den mest aggressive kreftformen, avslutter Jenny Aase Husby.

Deltakere:

Jenny Hild Aase Husby (PhD-kandidat, Haukeland), Ingfrid S Haldorsen (Hovedveileder, Uib/Haukeland)

Forskerutdanning - postdoc 911782

Predictive factors of success following obesity surgery

Prosjektansvarlig: John Roger Andersen (john.roger.andersen@helse-forde.no), Helse Førde HF

Føremålet med prosjekt er å undersøke kvifor nokre pasientar oppnår større vektreduksjon -og har større forbetring i helserelatert livskvalitet enn andre etter fedmekirurgi. Fleire oversiktsartiklar har konkludert med at desse spørsmåla lyt det fokuserast meir på. Forskingsgruppa består av personar både frå USA og Noreg.

Prosjektet er ein del av Helse Førde si satsing: «Multidisiplinær tilnærming til sjukleg overvekt». Vi har publisert to artiklar i prosjektet i 2013. I den første artikkelen undersøkte vi preoperative prediktorar for vektreduksjon etter fedmekirurgi med metoden "sleeve gastrectomy" hos 160 pasientar. Her fann vi at mannleg kjønn, låg preoperativ kroppsmasseindeks og røyking predikerte høgare vektreduksjon (prosentvis tap av overvekta) to år etter operasjon. Vi gjorde også kjønnsespesifikke analysar. Her fann vi at ung alder og det å ha diabetes predikerte høgare vektreduksjon hos menn, medan å ha ein betalt jobb og ikkje ha ein diagnose med angst eller depresjon predikerte høgare vektreduksjon hos kvinner. Dersom den eksterne validiteten i denne studien kan stadfestast så betyr det at vi i framtida må gjere slike analysar på kvart kjønn.

I den andre artikkelen undersøkte vi endringar i helserelatert livskvalitet i ein femårsperiode etter fedmekirurgi med metoden "duodenal switch". Det er svært få langtidsstudiar på akkurat dette. Vi fann at pasientane rapporterte om store forbetringar i helserelatert livskvalitet etter operasjon. Eit og to år etter operasjon var verdiane for helserelatert livskvalitet på nivå med den generelle befolkninga. I perioden mellom to og fem år etter operasjon observerte vi derimot ein liten til moderat nedgang i helserelatert livskvalitet, men den var likevel vesentleg betre etter fem år - enn den var preoperativt. Unnataket var symptom på angst som ikkje forbetra seg etter operasjon, og dette er noko vi må undersøke nærmare. Vi fann også at vektreduksjonen heldt seg stabil i heile femårsperioden etter kirurgi. Endring i helserelatert livskvalitet var berre svakt korrelert med grad av vektreduksjon, noko som nok skuldast at dei aller fleste pasientane hadde oppnådd ein stort varig vekttaf.

I 2013 ferdigstilte vi ein oversiktsartikkel der vi undersøkte studiar som har rapportert langtidsresultat i høve helserelatert livskvalitet etter fedmekirurgi. Vi har også ferdigstilt ein artikkel om arbeidslivsdeltaking og fedme og ein om meistringsforventning for matvanar hos personar som gjennomgår fedmekirurgi.

I 2014 står det att å skrive tre artiklar. Den første omhandlar i kva grad pasientane sin metabolske profil predikerar endring i vekt etter fedmekirurgi. Den andre er ein langtidsstudie i høve til arbeidslivsdeltaking etter fedmekirurgi. Den tredje studien er ein ikkje-randomisert kontrollert studie der vi undersøker vektreduksjon og helserelatert livskvalitet etter tre ulike typar fedmekirurgi.

Vi skreiv også eit bokkapitel i 2013. Det omhandlar livskvalitet og fedme og vert ein del av boka "Integrative Weight Management", som kjem ut på Springer i 2014. Forskingsgruppa arrangerer ein internasjonal fedmekonferanse i Balestrand 18-20 juni i 2014. Den skal handle om fedmen sin kompleksitet. <http://complexobesity.net>.

Deltakere:

John Roger Andersen (Prosjektleder, Hisf), Geir Kåre Resaland (Prosjektdeltaker, Hisf), Gerd Karin Natvig (Prosjektdeltaker, Uis/Uib), Haldis Økland Lier (Prosjektdeltaker, Helsefonna/Haukeland), Olav Martin Kvalheim (Prosjektdeltaker, Hisf/Uib), Ronette Loganzo Kolotkin (Prosjektdeltaker, Hisf), Roy Miodini Nilsen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Tone Flølo (Prosjektdeltaker), Villy Våge (Prosjektdeltaker, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Andersen John Roger, Aadland Eivind, Nilsen Roy Miodini, Våge Villy
Predictors of Weight Loss are Different in Men and Women After Sleeve Gastrectomy.
Obes Surg 2013 Nov 18. Epub 2013 nov 18
PMID: 24242844

Aasprang Anny, Andersen John Roger, Våge Villy, Kolotkin Ronette L, Natvig Gerd K
Five-year changes in health-related quality of life after biliopancreatic diversion with duodenal switch.
Obes Surg 2013 Oct;23(10):1662-8.
PMID: 23722527

Forskerutdanning - postdoc 911466

Identifisering av gener assosiert med arvelig øyesykdom

Prosjektansvarlig: **Cecilie Bredrup** (cecilie.bredrup@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Arvelige øyesykdommer er en hyppig årsak til synshemming i ung alder og er et betydelig helseproblem. I løpet av de siste par tiår har det skjedd en enorm utvikling i vår forståelse av den molekylære bakgrunn for mange slike sykdommer. Dette har gitt en mer presis diagnostikk og dannet grunnlag for forsøk på genterapi for noen tilstander.

Dette postdoktorprosjektet går over 6 år (i 50 % stilling) og utgår fra samarbeidet mellom Oftalmogenetisk forskningsgruppe ved Øyeavdelingen og Genjakt gruppen ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin. Vi har sammen funnet den sykdomsfremkallende genforandring hos flere familier med ulike arvelige øyesykdommer. For noen av tilstandene har vi studert hvordan sykdom oppstår. Vi har samarbeid med flere forskningsgrupper i inn- og utland.

Mesteparten av det siste året har postdoktorstipendiaten vært i morspermisjon og det har derfor vært begrenset fremdrift i prosjektet. Arbeidet har vært konsentrert om følgende tilstander:

1. Vi har undersøkt en familie som var diagnostisert med Senior-Løken syndrom. Denne diagnosen innebærer at de syke kan ha både retinitis pigmentosa og cystenyrer. Ved hjelp av utvidede genetiske analyser har vi funnet at det dreier seg om to ulike genfeil som nedarves uavhengig i familien. De har en velkarakterisert genforandring som gir retinitis pigmentosa mens nyresykdommen skyldes forandringer i et gen som ikke tidligere er koblet opp mot cystenyrer. Vi har etablert samarbeid med Friedhelm Hildebrandt ved Harvard Medical School og Sophie Saunier ved Inserm, Paris, som uavhengig av oss har funnet at forandringer i dette genet kan være koblet mot nyresykdom.

2. Vi har over lang tid arbeidet med en familie hvor de syke blir blinde grunnet innvekst av bindevev over hornhinnen. De affiserte har også keloiddannelse i hud. Sykdommen er svært sjelden og andre familier er ikke beskrevet i litteraturen. Familien er liten og det har vært utfordrende å finne den sykdomsfremkallende genforandring. Imidlertid har vi klart å komme ned i noen få kandidater. Vi har ved hjelp av Prof. Raoul CM Hennekam ved University of Amsterdam identifisert en familie i Peru med et lignende sykdomsbilde. Vi vil nå undersøke pasienten fra Peru samt pasienter med keloiddannelse av annen årsak. Postdoktorstipendiaten skal ha et 3 måneders opphold i Nederland for å arbeide med dette sammen med Dorien JM Peters, Leiden University Medical Center. Vi håper dette vil kaste lys over hvordan sykdommen oppstår og være til hjelp i arbeidet med å identifisere den sykdomsfremkallende genforandring i de to familiene.

3. Vi har undersøkt en familie med en medfødt forandring på synsnerven og funnet at tilstanden skyldes forandringer i et gen som er med på å regulere vekst av nevroner og dannelse av synapser. I året som har gått har vi fullført en fullstendig klinisk undersøkelse av familien. En artikkel om tilstanden er under bearbeidelse.

Deltakere:

Cecilie Bredrup (Postdoktor, Haukeland/Uib), Anne Elisabeth C. Mellgren (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Damien Brackman (Prosjektdeltaker, Haukeland), Gunnar Houge (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Gunnar Jr Høvdning (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Helge Boman (Prosjektdeltaker, Uib), Jostein Kråkenes (Prosjektdeltaker, Haukeland/Stolav/Uib), Laurence Bindoff (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Olav Haugen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Ove Bruland (Prosjektdeltaker, Uib), Sabine Maria Leh (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Stefan Johansson (Prosjektdeltaker, Uib), Eyvind Rødahl (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Per Knappskog (Medveileder, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Kjeka Ole, Jansson Ragnhild W, Bredrup Cecilie, Krohn Jørgen
Early panretinal photocoagulation for ERG-verified ischaemic central retinal vein occlusion.
Acta Ophthalmol 2013 Feb;91(1):37-41. Epub 2011 des 16
PMID: 22176715

Haugarvoll Kristoffer, Johansson Stefan, Tzoulis Charalampos, Haukanes Bjørn Ivar, Bredrup Cecilie, Neckelmann Gesche, Boman Helge, Knappskog Per Morten, Bindoff Laurence A
MRI characterisation of adult onset alpha-methylacyl-coA racemase deficiency diagnosed by exome sequencing.
Orphanet J Rare Dis 2013;8():1. Epub 2013 jan 3
PMID: 23286897

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Norsk nefrologiregister
(Registeret gir kun supplerende opplysninger.)

Forskerutdanning - postdoc 911649

Cardiac mechanic response to pressure overload

Prosjektansvarlig: **Einar Skulstad Davidsen** (einar.davidsen@med.uib.no), Helse Bergen HF

A.) Ekkokardiografisk oppfølgingsstudie av utvikling og karakterisering av kardiomyopati hos pasienter med diabetes mellitus type 2. B.) Transkateterbasert aortaventilimplantasjon (TAVI)

Dette 50 % stipendiet har i jan-mar 2013 vært tatt ut som 100 % i forbindelse med utenlandsopphold ved universitetssykehuset i Lyon, Frankrike, deretter 50 % ved Haukeland universitetssykehus, hjerteavdelingen. Arbeidet under utenlandsoppholdet tok utgangspunkt i en ekkokardiografisk database som er bygget opp ved Hôpital Louis Pradel i Lyon fra 2006, med 500 type-2-diabetikere uten tidligere påvist hjertesykdom. Pasientene følges årlig, inkludert årlig ultralydundersøkelse av hjertet, og inklusjon og oppfølgning pågår fortløpende.

Arbeidet var først å overlese undersøkelsene og kvalitetssikre dataene. Opprinnelig plan baserte seg på løfte om at datafil med data innsamlet så langt, allerede skulle være ferdig til bruk. Man fant ved ankomst raskt ut at nødvendig ryddearbeid enda gjenstod, og dette merarbeidet medførte betydelig forsinkelse i fjor i forhold til opprinnelig fremdriftsplan. Ekkokardiografiske målinger ble derfor først overlest, komplettert og supplert med senest utførte pasientundersøkelser. Alt det arbeidet ble i vår fullført, og dataene er nå komplette og pålitelige.

Første manuskript, om sammenheng mellom systolisk funksjon og remodelering i hjertets venstre ventrikel i denne pasientgruppen, er antatt til trykking i J Am Soc Echocardiogr. Neste manuskript omhandler funn knyttet til forandringer i hjertets fylningsfase, og forventes innsendt i januar/februar 2014. Dataene har vært presentert som plakater på nasjonale og europeiske møter høsten 2013.

Parallelt er arbeidet med å samle inn data fra pasientene behandlet med transkateterbasert aortaventilimplantasjon (TAVI) ved Haukeland universitetssykehus avsluttet. Her pågår ennå bildepost-processingen. I en kontrollgruppe av pasienter med tilsvarende klaffelidelse, men behandlet med ventilimplantasjon ved åpen hjertekirurgi møter siste pasient til siste kontrollundersøkelse om 2 uker, - for øvrig er alle kontrollgruppeundersøkelsene gjennomført og dataene sikret, men ennå ikke postprocessert. Datagrunnlaget vil deretter være klart for analyser.

Vitenskapelige artikler

Acute obstruction by Pannus in patients with aortic medtronic-hall valves: 30 years of experience.
Ellensen VS, Andersen KS, Vitale N, Davidsen ES, Segadal L, Haaverstad R.
Ann Thorac Surg. 2013 Dec;96(6):2123-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.07.019. Epub 2013 Sep 23.
PMID: 24070701 [PubMed - in process]
Related citations

Assessment of left ventricular systolic function by deformation imaging derived from speckle tracking: a comparison between 2D and 3D echo modalities.
Altman M, Bergerot C, Aussoleil A, Davidsen ES, Sibellas F, Ovize M, Bonnefoy-Cudraz E, Thibault H, Derumeaux G.
Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013 Sep 18. [Epub ahead of print]
PMID: 24047866 [PubMed - as supplied by publisher]

Deltakere:

Helga Bergljot Midtbø (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Einar Skulstad Davidsen (Postdoktor, Haukeland), Eva Gerds (Hovedveileder, Uib/Haukeland), Geneviève Derumeaux (Medveileder), Jan Erik Nordrehaug (Medveileder, Uib/Haukeland), Knut Matre (Medveileder, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Altman Mikhail, Bergerot Cyrille, Aussoleil Alexandra, Davidsen Einar S, Sibellas Franck, Ovize Michel, Bonnefoy-Cudraz Eric, Thibault Hélène, Derumeaux Geneviève
Assessment of left ventricular systolic function by deformation imaging derived from speckle tracking: a comparison between 2D and 3D echo modalities.
Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2013 Sep 18. Epub 2013 sep 18
PMID: 24047866

Ellensen Vegard Skulstad, Andersen Knut Sverre, Vitale Nicola, Davidsen Einar Skulstad, Segadal Leidulf, Haaverstad Rune
Acute obstruction by Pannus in patients with aortic medtronic-hall valves: 30 years of experience.
Ann Thorac Surg 2013 Dec;96(6):2123-8. Epub 2013 sep 23
PMID: 24070701

Forskerutdanning - postdoc 911724

Identifying molecular targets that halt neuronal degeneration in Parkinson's disease using a new *C. elegans* model

Prosjektansvarlig: **Maria Doitsidou** (doitsidou.maria@uis.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Despite the many neurodegenerative diseases that afflict the aging population, the underlying molecular mechanisms that lead to neuronal cell death are largely unknown. This lack of understanding hinders the development therapeutic or preventive strategies.

The dopaminergic neurons comprise a neuronal class of particular interest since they are involved in various physiological processes and they are specifically affected in Parkinson's disease.

The overall objectives of this study have been: 1. To better understand the molecular mechanisms of dopaminergic neurodegeneration using a *Caenorhabditis elegans* model 2. To use this model for identifying targets that can stop neuronal cell death and 3. To explore the possibility that mutations in TRP channels in humans might increase the risk for Parkinson's disease.

Our first objective employed a novel *C. elegans* mutant, in which a gain-of-function (gf) mutation in a channel of the transient receptor potential (TRP) family, *trp-4(gf)*, causes dopaminergic neurons to degenerate robustly. TRP channels had not previously implicated as a direct cause of dopaminergic degeneration. Towards our first aim, characterized this new model of neurodegeneration in terms of timing and cell-type specificity of neuronal death. Through a candidate approach, we investigated which cell death pathways are involved in the process of *trp-4(gf)* induced neurodegeneration. Our results indicate that in our model, classic apoptotic pathways are not involved in dopaminergic cell death and instead the neurons die through a necrotic mechanism. Furthermore, we show that intracellular calcium homeostasis as well as exit of Ca^{++} from the endoplasmic reticulum (ER) play a key role in *trp-4(gf)*-mediated neuro-degeneration. Our findings are included in a manuscript under revision in the *Journal of Neuroscience*.

For accomplishing our second objective, we used a mutagenesis-based, automated genetic screening strategy, implemented by a specialized instrument, the Biosorter. We performed several rounds of screening on *trp-4(gf)* mutants and isolated several secondary mutations that are protective for the neurons. We are in the process of uncovering their molecular identity of these protective mutations.

For our third objective, we set out to identify genetic risk loci for Parkinson's disease, within genes that code for TRP family channels. We have utilized DNA from ParkWest patients and controls. Using next generation sequencing approaches, we have successfully sequenced all 27 human TRP channels from 48 individuals and we are analysing the sequencing data. Depending on the result, we will expand the analysis to the entire cohort.

Deltakere:

Jan Petter Larsen (Prosjektleder, Sus), Maria Doitsidou (Leder av forskningsgruppe, Uis)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Doitsidou Maria, Flames Nuria, Topalidou Irini, Abe Namiko, Felton Terry, Remesal Laura, Popovitchenko Tatiana, Mann Richard, Chalfie Martin, Hobert Oliver
A combinatorial regulatory signature controls terminal differentiation of the dopaminergic nervous system in *C. elegans*.
Genes Dev 2013 Jun 15;27(12):1391-405.
PMID: 23788625

Forskerutdanning - postdoc 911581

Fostersirkulasjon og vekst, en ultralydstudie av sirkulatoriske prioritinger, medikamenters påvirkning og potensielle prognostiske faktorer

Prosjektansvarlig: **Cathrine Ebbing** (cathrine.ebbing@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Ekstrem prematuritet er en av de største utfordringene innen obstetikk og pediatri. Overvåkingen av svangerskap med diabetes og unormal fostervekst krever betydelige ressurser i helsevesenet. I dette prosjektet fokuserer vi på disse risikogruppene.

Ved Haukeland universitetssykehus fødes det årlig ca. 30 ekstremt premature barn, (ved Stavanger universitetssykehus ca. 20). Ivaretagelse av vordende mødre og deres fostre, og senere de ekstremt premature barna er tett knyttet sammen, men til nå vet vi lite om hvordan prenatale faktorer påvirker det premature barnets helse på kort og lang sikt. Vårt prosjekt er en del av "BabyPEP" prosjektet ved Kvinneklinikken-Barneklivikken ved Haukeland universitetssykehus og Stavanger universitetssykehus, som søker å identifisere prenatale og postnatale prognostiske faktorer for overlevelse, vekst og sykkelighet av barn født ekstremt prematurt. Vi har siden oppstart oktober 2010 inkludert ca 50+10 mor-barn par til dette tverrfaglige og regionale prosjektet som inkluderer prenatale ultralydundørsøkelser, og prøver til biobank.

Forekomsten av diabetes er økende. Det skilles mellom pasienter som har diabetes før svangerskapet (diabetes type 1 eller type 2) og diabetes som oppstår i løpet av svangerskapet (svangerskapsdiabetes). På tross av svært tett oppfølging er slike svangerskap forbundet med økt sykkelighet og dødelighet for mor og barn. Selv om diabetiske svangerskap i likhet med intrauterin veksthemming bærer en økt risiko for oksygenmangel hos fosteret og død i mors liv, har etablerte diagnostiske overvåkningsmetoder ikke vært effektive i denne gruppen. I vårt prosjekt søker vi å prøve ut våre nyutviklede ultralydmetoder som fokuserer på blodstrøm i leveren, og tilstøtende organer samt morkakesirkulasjon for å kunne beskrive ukjente sider av diabetiske svangerskap og etablere bedre metoder for diagnostikk og overvåkning

Hypertensive svangerskapskomplikasjoner og intrauterin veksthemming er vanlige årsaker til maternell og perinatal sykkelighet og dødelighet. Hos mødre med preeklampsi og hypertensjon senker man ofte blodtrykket med blodtrykksmedisiner. En stor andel av de ekstremt prematurt fødte barna har hatt veksthemming med sirkulatoriske forandringer i fosterlivet. Studien undersøker hvordan blodtrykksmedisin og betametason påvirker fosterets sirkulasjon, med spesielt fokus på morkakesirkulasjon og på den føtale responsen. Kunnskapen kan brukes til å identifisere svangerskap der steroider vil være nyttig, og i hvilke svangerskap en bør være tilbakeholden med antihypertensiv behandling.

Velamentøst navlesnorsfeste foreligger når navlesnoren fester i hinnene, og umbilikalarterier og vene løper i hinnene før de når placentakanten. Unormalt feste av navlesnoren er assosiert med økt risiko for uønskede utfall. Vi har ved hjelp av data fra medisinsk fødselsregister et pågående forskningsprosjekt som fokuserer på navlesnorsfeste, risikofaktorer og utfall av disse svangerskapene. Vi har kartlagt forekomst, risikofaktorer og svangerskapsutfall, og siden tilstandene var assosiert med økt perinatal risiko er det mulig at målrettet diagnostikk og oppfølging gjennom svangerskap og fødsel kan bedre utfallet.

I den neste fasen av dette prosjektet undersøker vi maternelle komplikasjoner og neonatal sykkelighet i disse svangerskapene. Dette er ny og klinisk nyttig kunnskap som kan hjelpe oss å identifisere risikosvangerskap for å bedre svangerskapsomsorgen.

Deltakere:

Torvid Kiserud (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/Uib), Trond Markestad (Leder av forskningsgruppe, Innlandet/Uib), Agnethe Lund (PhD-kandidat, Haukeland), Cathrine Ebbing (Postdoktor, Haukeland/Uib), Anne Lise Bjørke Monsen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Stolav/Uib), Anne Tandberg (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Chen Sun (Prosjektdeltaker, Uit/Haukeland), Henriette Hellebust (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Mariann Bentsen (Prosjektdeltaker, Haukeland), Nils-Halvdan Morken (Prosjektdeltaker, Fhi/Haukeland/Uib), Ragnar Sande (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Susanne Albrechtsen (Prosjektdeltaker, Haukeland), Svein Rasmussen (Prosjektdeltaker, Fhi/Haukeland/Uib), Synnøve Lian Johnsen (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Jørg Kessler (Hovedveileder, Haukeland/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Ebbing Cathrine, Kiserud Torvid, Johnsen Synnøve Lian, Albrechtsen Susanne, Rasmussen Svein
Prevalence, risk factors and outcomes of velamentous and marginal cord insertions: a population-based study of 634,741 pregnancies.
PLoS One 2013;8(7):e70380. Epub 2013 jul 30
PMID: 23936197

Øvrige vitenskapelige artikler (2)

Ebbing C, Kiserud T, Lian Johnsen SL, Albrechtsen A, Rasmussen S
VELAMENTØST ELLER MARGINALT FESTE AV NAVLESNOR: RISIKO FOR MOR OG BARN BLANT 773 145 FØDSLER
Gynekologen, Poster NGF årsmøte 2013.

Lund A, Kessler J Ebbing C, Albrechtsen S, Kiserud T,
The relationship between birthweight, glycemic control and cord acid base at birth in pregnancies complicated by pre-gestational
The 7th international DIP symposium, Florence, Italy (Poster).

Forskerutdanning - postdoc 911652

Growth-Factor Signalling and Estrogen Receptor Coactivators during Endocrine Treatment of Breast Cancer

Prosjektansvarlig: **Marianne Hauglid Flågeng** (marianne.hauglid@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Antihormonell behandling av brystkreft

Resistensutvikling under antihormonell behandling av brystkreft er eit vanleg problem. Dette prosjektet ønskjer å kartleggja kva mekansimar som er involvert i behandlingsrespons og resistensutvikling for dermed å kunne effektivisere behandlinga. Vi tar i bruk brystkreftcellekulturar og studere gen-uttrykk i svulstvev frå pasientar med brystkreft.

Brystkreft er den hyppigaste kreftforma hjå kvinner med over 2700 nye tilfelle i Noreg kvart år. Endokrin behandling av brystkreft, også kalla antihormonbehandling, er effektiv, men over tid så sluttar fleire brystkreftsvulstar å respondere på behandlinga og vil begynne å vekse igjen. Kvifor dette skjer er ikkje heilt kartlagd, men ei kopling mellom østrogenreseptor- og vekstfaktor-signalvegar er føreslåtte som ein av mekanismane.

Hormonet østrogen bind til østrogenreseptor og stimulerer blant anna vekst av brystkreftceller. Aktiviteten til reseptoren vert regulert av nokre cellulære protein kalla koaktivatorar, og auka nivå av desse koaktivatorane kan vere assosiert med resistens mot endokrin behandling. Vekstfaktorreseptorar og då spesielt onkogenet HER-2/neu er i tillegg også assosiert med dårlig respons på endokrin behandling. Vi har tidlegare vist at nivået av koaktivatorane og HER-2/neu auker under antihormonbehandling.

Prosjektet fokuserer på korleis østrogen og antihormonbehandling påverkar vekstfaktorreseptorar og koaktivatorar i brystkreftceller. Ulike ekspresjonsanalysar og funksjonelle studiar av enkeltgen og protein under østrogendeprivering er starta opp og fleire planlagde analysar skal utførast for å kunne kartlegge deira rolle under endokrin behandling.

For å vidare studere koplinga mellom vekstfaktorar, koaktivatorar og østrogen har vi nytta eit biologisk materiale med tumor og normalvev tilgjengelig frå same bryst. Våre resultat viste at vekstfaktorreseptoren EGFR/HER-1 var nedregulert av østrogener i tumor, medan dei andre HER-reseptorane, og då spesielt HER-3, var auka og positivt assosiert med østrogener. I tillegg har vi identifisert ei tydelig kopling mellom koaktivatoren PELP1 og østrogener. Vidare har vi i eit materiale frå kvinner som blir behandla med aromatasehemmere mot brystkreft vist at EGFR/HER-1 og ein ligand for vekstfaktor-reseptorane, Neuregulin (NRG)-1, auke under antiøstrogen behandling. Saman gjev desse resultatane klare indikasjonar på korleis østrogener påverkar vekstfaktorreseptorar i svulstvev frå brystkreftpasientar.

Deltakere:

Marianne Flågeng (Postdoktor, Uib), Gunnar Mellgren (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Per Eystein Lønning (Medveileder, Haukeland/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Fenne Ingvild S, Helland Thomas, Flågeng Marianne H, Dankel Simon N, Mellgren Gunnar, Sagen Jørn V
Downregulation of steroid receptor coactivator-2 modulates estrogen-responsive genes and stimulates proliferation of mcf-7 breast cancer cells.
PLoS One 2013;8(7):e70096. Epub 2013 jul 30
PMID: 23936147

Flågeng Marianne Hauglid, Knappskog Stian, Haynes Ben P, Lønning Per Eystein, Mellgren Gunnar
Inverse regulation of EGFR/HER1 and HER2-4 in normal and malignant human breast tissue.
PLoS One 2013;8(8):e74618. Epub 2013 aug 22
PMID: 23991224

Forskerutdanning - postdoc 911583

Biology of sleep disorders in patients with Parkinson's disease

Prosjektansvarlig: **Michaela Dreetz Gjerstad** (gjmi@sus.no), Helse Stavanger HF
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

Betydning og utvikling av søvnforstyrrelser ved tidlig Parkinsons sykdom

Parkinsons sykdom (PS) er en kronisk nevrodegenerativ sykdom med motoriske og ikke motoriske symptomer. I denne studien ønskes det kartlagt tidspunkt for debut av søvnforstyrrelser ved tidlig PS, utviklingen over tid og evaluering av mulig prediktive faktorer. Videre evalueres det Stavanger søvnskjema for pasienter med PS.

Kardinaltegn til PS er fire motoriske symptomer. Utover disse kan pasienten oppleve en rekke ikke-motoriske symptomer. Tidligere forskning har vist at opptil 88 % av pasientene affiseres av søvnforstyrrelser. Det er uklart om noen av disse søvnplager ved PS forutsier pasientens videre sykdomsutvikling og i hvilken grad den medikamentelle behandlingen er medvirkende.

The Norwegian ParkWest study er en prospektiv longitudinell kohort studie. Pasientene og deres kontrollere følges fra diagnosen ble stilt og fortløpende gjennom en 10-års periode. Den aktuelle studien er basert på data frem til 5 år etter diagnosen. 200 nydiagnostiserte og ubehandlede pasienter med PS og 173 alders- og kjønnsmatched kontrollpersoner uten PS ble inkludert. Før behandlingsstart ble pasientene omfattende utredet for søvnplager på nattes- og dagtid med hjelp av standardisert søvnintervju ("John Hopkins telephon interview for restless legs syndrome", "Parkinson's disease sleep scale", "Stavanger sleep questionnaire", og "Epworth sleepiness scale"). Undersøkelsene ble gjentatt etter 1, 3 og 5 år.

Valideringen av Stavanger søvnskjema for pasienter med PS mot Epworth Sleepiness Scale (ESS) er pågående. ESS er et internasjonal brukt instrument til vurdering av hypersomni (patologisk økt søvnighet). I henhold til spørreskjema relatert til hypersomni (ESS og Stavanger Søvn Skjema) er hypersomni ikke, som ved mer langtkommen sykdom, et vedvarende problem ved tidlig PS, men økende over tid. Disse funnene er nye og ikke gjort tidligere. Data ble publisert i form av en poster og tatt ut til plattform presentasjon ved kongressen "World Association and Sleep Medicine" i Valencia i 2013.

"Restless legs syndrome" (RLS) beskriver en uimotståelig trang til å bevege underekstremiteten, ofte assosiert med ubehagelig sanseopplevelse (kribling, svie, press). Trangen forsvinner eller minsker når pasienten er i bevegelse og forverres når pasienten er i ro. Symptomene tilkommer eller forverres om kvelden. Det har lenge vært diskutert i hvilken grad RLS er assosiert med PS. Våre funn av forekomst før behandlingsstart viste at pasienter med PS har betydelig mer rastløshet i underekstremiteten enn kontrollpersoner (relativ risiko 2,84, $p = 0,001$). Derimot var det ingen signifikant forskjell i forekomst av RLS mellom gruppene. Funnene tyder på at RLS og rastløse ben ved Parkinsons sykdom har forskjellig genese og understreker et behov for forenklet og bedret diagnostisk verktøy.

Data mht.den videre utvikling av rastløshet og RLS ved PS etter 1, 3 og 5 år med behandling tyder på at RLS er ikke et økende fenomen over tid. Dette er i motsetning til tidligere antagelser. Rastløsheten avtar med behandlingsstart og i de følgende år, noe som muligens kan settes i sammenheng med den dopaminerge behandlingen. De aktuelle funnene er nye og vil ha betydning for den kliniske håndtering av pasienten. Data om hypersomni og RLS regnes publisert tidlig 2014.

Foredrag nasjonalt:

- Okt 2013
- Fagdag, Parkinson sykepleier, Lillestrøm: «Søvnforstyrrelser ved Parkinsons Sykdom»
- Kurs: søvnrelaterte sykdommer. Utredning og behandling spesielt beregnet på sykehusleger, RLS.

Foredrag internasjonalt:

- Jun 2013
-

- Nordic Sleep Conference, Copenhagen, Denmark: "EDS in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders".
- Nordic Sleep Conference, Copenhagen, Denmark: «Restless legs in neurodegenerative diseases».

Deltakere:

Michaela D Gjerstad (Postdoktor, Sus)

Øvrige vitenskapelige artikler (3)

Tholfen L, MD, Larsen JP, MD, Dr med, Tysnes OB, MD, Dr med, Gjerstad MD, MD, PhD;
Excessive daytime sleepiness in early Parkinson's disease
Poster i Valencia, September 2013, World Association of Sleep Medicine

Gjerstad M.D.,
Søvnforstyrrelser ved Parkinsons sykdom,
Parkinson Posten Nr 4/2013-årgang 29, utgitt av Norges Parkinsonforbund

Gjerstad MD
Parkinson sykdom og søvn,
Best Practice Nevrologi og Psykiatri, April 2013

Forskerutdanning - postdoc 911777

Targeting the Tumor Specific Energy Metabolism in Glioblastoma

Prosjektansvarlig: **Amra Grudic-Feta** (amra.grudic@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

Lentiviral teknologi og glioblastoma multiforme

Glioblastoma multiforme er en veldig aggressiv form for hjernekreft der pasientene til tross for behandling kun lever i gjennomsnittlig 14 måneder. Vårt mål er å finne komponenter i humane celler som svikter ved utvikling av glioblastoma som kan brukes i terapi mot denne kreftformen.

Vi har benyttet oss av lentiviral teknologi til å nedregulere dannelsen av over tusen ulike target i cella som alle er kjent for å være involvert i ulike kreft typer.

Vi har gått fram slik:

Først av alt har vi bestilt et shRNA bibliotek som bærer sekvenser som kan nedregulere over tusen humane gener. Hvert av genene er representert med seks ulike sekvenser. Dette biblioteket har vi laget lentivirale virus av der vårt mål har vært at hver viruspartikkel kun skal inneholde en sekvens. Etter kontroll at virusproduksjonen har vært en suksess og at våre target celler faktisk lot seg transformere, behandlet vi to ulike glioma cellelinjer in vitro.

Forsøket ble satt opp med ubehandlede celler. Ett sett av celler ble dyrket under hypoksi som er tilstand med 1 % oksygen og skal bedre forestille et tumor miljø. I tillegg inkluderte vi celler behandlet med temozolomid som for tiden brukes i terapi mot glioblastoma.

Cellene ble dyrket og etter en viss tid høstet vi cellene.

Cellepelletene ble sendt til selskapet som shRNA biblioteket kom fra for analyse.

Resultatene har gitt oss mange interessante funn og flere target vi er i gang med å studere nærmere. Nå er målet vårt å velge oss ut noen få aktuelle kandidater som skal jobbes videre med i resten av prosjektet.

Det vi også har startet er å se på noen av disse kandidatene i kombinasjon med temozolomid som er eksisterende terapi mot glioblastoma. Det som er hensikten med dette er at en kombinasjonsterapi vil kunne senke mengde nødvendig medisin for pasienter. Denne vil igjen gi færre bivirkninger.

Deltakere:

Amra Grudic-Feta (Postdoktor, Uib)

Forskerutdanning - postdoc 911722

Bronchoscopic findings in stable COPD: Airway microbiome-host interaction and biomarkers.

Prosjektansvarlig: **Rune Grønseth** (nielsenrune@me.com), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.

Bronkoskopi av kolspasienter. På jakt etter mikroorganismer.

I en studie av kolspasienter og individer uten kols ("kontroller"), ønsker vi å undersøke om et samspill mellom mikroorganismer og vertens immunforsvar kan forklare utvikling av kols og forskjeller i sykdomsbilde mellom kols-pasienter. Vi har til nå gjennomført mer enn 70 bronkoskopier, og forventer å begynne publiseringarbeidet i løpet av 2014.

Kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) er en irreversibel luftveis- og lungelidelse som oppstår i relasjon til en kronisk inflammasjon assosiert med inhalasjon av toksiske substanser. I all hovedsak kommer disse toksiske substansene fra tobakksrøyk, men også fra forskjellige substanser i arbeidslivet og ved bruk av brensel innendørs. Imidlertid er det uklart hvorfor kun en brøkdel av eksponerte utvikler sykdommen, og hvorfor sykdommen uttrykker seg så forskjellig fra individ til individ.

Både ut fra insidensen av virus- og bakterie-assosierte symptomforverring, og fra kunnskap om kols som en inflammasjonsmediert sykdom, kan en tenke seg at infeksjoner og/eller kolonisering av mikroorganismer er av betydning for kols. Men tidligere har lungene vært betraktet som et nærmest sterilt område. Imidlertid har nye metoder for å påvise bakterielt DNA (16S rRNA) indikert at bakterier er tilstede både i syke og friske lunger. Disse nye metodene muliggjør identifisering av et stort antall mikroorganismer i en og samme prøve, og gjør at en i dag vil fokusere på det såkalte mikrobiomet (summen av mikroorganismer hos en bestemt vertsorganisme) heller enn mikrobiologiske enkeltorganismer.

Vår hypotese er at samspill mellom individ og mikrobiom kan forklare utvikling av kols, og forskjellige symptom- og sykdomsbilder. For å undersøke dette har vi satt oss som mål å gjennomføre verdens største studie av mikroorganismer i lungene til friske og individer med kols. Vi ønsker å undersøke 400 individer med kols, og 200 individer uten kols. Deltakerne blir undersøkt med lungefunksjonsundersøkelse (spirometri), høyde/vekt, bioimpedans, blodprøver (hematologi, inflammasjonsmarkører, genetikk) og en bronkoskopi (endoskopisk undersøkelse av luftveiene). Ved sistnevnte undersøkelse tas børsteprøver og skyllevæske til mikrobiologiske analyser. Prøvematerialet går så gjennom en rensing og forsterking av DNA-materialet (polymerase kjedereaksjon, PCR) og deretter identifiseres bakterielt DNA ved hjelp av såkalte prober som fanger opp 16S rRNA-sekvenser. Deretter gjøres det en sekvensering og til slutt en sammenlikning mot et DNA-bibliotek for kjente bakterier.

Til nå har vi gjort 8 bronkoskopier i pilotundersøkelsen, 68 i hovedundersøkelsen og 10 2. gangsundersøkelser av deltakere i hovedstudien. Frekvensen av undersøkelser per uke har øket betydelig de to siste månedene, og vi håper å passere et gjennomsnitt på 5 undersøkelser per uke i løpet av januar 2014. Det har ikke vært noen publikasjoner basert på materialet foreløpig, men undertegnede har i år 2013 to førsteforfatterskap på annet materiale, samt 2 medforfatterskap.

I løpet av våren 2014 vil vi analysere materiale fra pilotundersøkelsen. Dette vil danne utgangspunkt for første metodepublikasjoner fra denne studien. Imidlertid antar vi at datainnsamlingen vil fortsette også gjennom 2014 og 2015. Materialet som sammenlikner første og andre bronkoskopi vil være klart i løpet av andre halvår i 2014. Dermed forventer jeg at det vil bli sendt inn én artikkel i 2014 og en artikkel i 2015 basert på dette materialet. Undertegnede er veileder for to forskerlinjestudenter ved UiB/MedFak, de kommer også til å sende inn én artikkel hver i løpet av 2014/2015, hvor jeg er sisteforfatter.

Deltakere:

Tomas Mikal Eagan (Prosjektleder, Haukeland/UiB), Rune Nielsen (Postdoktor, Haukeland/UiB), Harald G Wiker (Prosjektdeltaker, UiB/Haukeland), Per Bakke (Prosjektdeltaker, Haukeland/UiB)

Vitenskapelige artikler i pubmed (4)

Janson Christer, Marks Guy, Buist Sonia, Gnatiuc Louisa, Gislason Thorarinn, McBurnie Mary Ann, Nielsen Rune, Studnicka Michael, Toelle Brett, Benediktsdottir Bryndis, Burney Peter
 The impact of COPD on health status: findings from the BOLD study.
 Eur Respir J 2013 Dec;42(6):1472-83. Epub 2013 mai 30
 PMID: 23722617

Nielsen Rune, Kankaanranta Hannu, Bjermer Leif, Lange Peter, Arnetorp Sofie, Hedegaard Morten, Stenling Anna, Mittmann Nicole
 Cost effectiveness of adding budesonide/formoterol to tiotropium in COPD in four Nordic countries.
 Respir Med 2013 Nov;107(11):1709-21. Epub 2013 jul 13
 PMID: 23856511

Lamprecht Bernd, Vanfleteren Lowie E, Studnicka Michael, Allison Michael, McBurnie Mary Ann, Vollmer William M, Tan Wan Cheng, Nielsen Rune, Nastalek Pawel, Gnatiuc Louisa, Kaiser Bernhard, Janson Christer, Wouters Emiel F M, Burney Peter, Buist A Sonia, BOLD Collaborative Research Group
 Sex-related differences in respiratory symptoms: results from the BOLD Study.
 Eur Respir J 2013 Sep;42(3):858-60.
 PMID: 24000253

Nielsen Rune, Vollmer William M, Hardie Jon A, Olafsdóttir Inga Sif, Lamprecht Bernd, Buist A Sonia, Gnatiuc Louisa, Gulsvik Amund, Johannessen Ane, Enright Paul
 Predictors of dyspnoea prevalence: results from the BOLD study.
 Eur Respir J 2013 Oct 31. Epub 2013 okt 31
 PMID: 24176991

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Nasjonalt register for KOLS
 (Registeret er en vesentlig datakilde.)

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 Nasjonal strategi for kreftområdet.

FUNKSJONELL MR OG PET VED LIVMORKREFT

Livmorkreft er den vanligste formen for underlivskreft i Norge. Dette prosjektet søker å kartlegge kreftsvulstens egenskaper basert på funksjonelle MR- og PET undersøkelser. Vi tror prosjektet kan gi oss ny kunnskap om biomarkører av betydning for målrettet behandling av livmorkreft, sier Ingfrid S. Haldorsen ved Radiologisk avdeling.

Livmorkreft er den hyppigste formen for underlivskreft i vestlige land og forekomsten øker. Hos 15-20 % av pasientene har sykdommen et aggressivt forløp. Karydannelse (angiogenese) er nødvendig for vekst og spredning av en kreftsvulst. Vevsundersøkelser av kreftsvulster har avdekket en rekke markører som har sammenheng med økt kardannelse i svulsten. I hvilken grad de ulike markørene er uttrykt i svulsten har vist seg å påvirke sannsynlighet for tilbakefall og mulighet for helbredelse ved livmorkreft. Undersøkelser med nye avanserte MR metoder i prosjektet har kartlagt funksjonelle aspekter ved svulsten som har sammenheng med pasientens levestikter og med karmarkører i vevet. Aktuelle bildefunn kan derfor gi nyttig informasjon om svulstens aggressivitet og pasientens levestikter (1, 2).

Pasienter med nydiagnostisert livmorkreft henvist til Kvinneklinikken, Haukeland universitetssykehus har siden 2009 fått tilbud om preoperativ MR undersøkelse. De funksjonelle MR opptakene blir undersøkt spesielt med tanke på å kartlegge svulstens vekstmønster og blodforsyning. Aktuelle bildekarakteristika sammenholdes med kjente markører for sykdomsaggressivitet fra vevsundersøkelsen av svulsten utført etter operasjonen. Vi høster nå nyttige erfaringer i dette arbeidet, og har så langt inkludert over 250 pasienter i MR studien, sier Ingfrid S. Haldorsen.

Pasienter med nydiagnostisert livmorkreft får nå også tilbud om preoperativ PET undersøkelse, og omkring 150 pasienter er til nå undersøkt. Dette muliggjør en unik sammenlikning av de funksjonelle egenskapene i svulsten fremstilt ved MR- og PET undersøkelsene. Svulstens metabolisme basert på PET skal sammenholdes med kjente markører for sykdomsaggressivitet fra vevsundersøkelsen av svulsten, slik at vi kan høste ny kunnskap om den kliniske betydningen av aktuelle funksjonelle bildefunn.

Forskningsgruppen utvider nå aktiviteten ved å studere dyremodeller av svulsten med funksjonell MR og PET. På sikt håper vi at de avanserte bildeundersøkelsene kan muliggjøre tidlig igangsettelse av skreddersydd behandling tilpasset svulstens egenskaper hos den enkelte pasient. Dette håper vi vil føre til en betydelig forbedret prognose i fremtiden også for pasienter med den mest aggressive kreftformen, avslutter Ingfrid S. Haldorsen.

Deltakere:

Helga Birgitte Salvesen (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/Uib), Jenny Hild Aase Husby (PhD-kandidat, Haukeland), Ingfrid S Haldorsen (Postdoktor, Uib/Haukeland), Eli Renate Gruner (Prosjektdeltaker, Uib), Inger Johanne Magnussen (Prosjektdeltaker, Haukeland), Ingunn Marie Stefansson (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Jone Trovik (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Lars A. Aksten (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Line Bjørge (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Torfinn Taxt (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Øyvind Salvesen (Prosjektdeltaker, Ntnu)

Vitenskapelige artikler i pubmed (6)

Haldorsen I S, Stefansson I, Grüner R, Husby J A, Magnussen I J, Werner H M J, Salvesen O O, Bjørge L, Trovik J, Taxt T, Akslen L A, Salvesen H B
 Increased microvascular proliferation is negatively correlated to tumour blood flow and is associated with unfavourable outcome in endometrial carcinomas.
 Br J Cancer 2014 Jan;110(1):107-14. Epub 2013 okt 31
 PMID: 24178757

Haldorsen Ingfrid S, Grüner Renate, Husby Jenny A, Magnussen Inger J, Werner Henrica M J, Salvesen Oyvind O, Bjørge Line, Stefansson Ingunn, Akslen Lars A, Trovik Jone, Taxt Torfinn, Salvesen Helga B
 Dynamic contrast-enhanced MRI in endometrial carcinoma identifies patients at increased risk of recurrence.
 Eur Radiol 2013 Oct;23(10):2916-25. Epub 2013 jun 4
 PMID: 23732687

Tjora E, Wathle G, Erchinger F, Engjom T, Molven A, Aksnes L, Haldorsen I S, Dimcevski G, Raeder H, Njølstad P R
 Exocrine pancreatic function in hepatocyte nuclear factor 1 β -maturity-onset diabetes of the young (HNF1B-MODY) is only moderately reduced: compensatory hypersecretion from a hypoplastic pancreas.
 Diabet Med 2013 Aug;30(8):946-55. Epub 2013 apr 19
 PMID: 23600988

Wathle Gaute K, Tjora Erling, Ermland Lars, Dimcevski Georg, Salvesen Oyvind O, Molven Anders, Njølstad Pål R, Haldorsen Ingfrid S
 Assessment of exocrine pancreatic function by secretin-stimulated magnetic resonance cholangiopancreatography and diffusion-weighted imaging in healthy controls.
 J Magn Reson Imaging 2013 May 6. Epub 2013 mai 6
 PMID: 23649590

Tjora Erling, Wathle Gaute, Engjom Trond, Erchinger Friedemann, Molven Anders, Aksnes Lage, Haldorsen Ingfrid Salvesen, Dimcevski Georg, Njølstad Pål Rasmus, Ræder Helge
 Severe pancreatic dysfunction but compensated nutritional status in monogenic pancreatic disease caused by carboxyl-ester lipase mutations.
 Pancreas 2013 Oct;42(7):1078-84.
 PMID: 23770712

Chudasama Kishan Kumar, Winnay Jonathon, Johansson Stefan, Claudi Tor, König Rainer, Haldorsen Ingfrid, Johansson Bente, Woo Ju Rang, Aarskog Dagfinn, Sagen Jørn V, Kahn C Ronald, Molven Anders, Njølstad Pål Rasmus
 SHORT syndrome with partial lipodystrophy due to impaired phosphatidylinositol 3 kinase signaling.
 Am J Hum Genet 2013 Jul 11;93(1):150-7. Epub 2013 jun 27
 PMID: 23810379

Forskerutdanning - postdoc 911465

Benmargendotelceller i utviklingen av akutt myelogen leukemi

Prosjektansvarlig: **Kimberley Joanne Hatfield** (mmakh@med.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon.

Betydningen av endotelceller i akutt myelogen leukemi

Det er omtrent 120 nye tilfeller av den aggressive kreftsykdommen akutt myelogen leukemi (AML) i Norge hvert år og det er hovedsakelig eldre personer (>60 år) som rammes. AML er en benmargssykdom, og i dette prosjektet prøver vi å forstå mer om hvordan leukemiceller påvirkes av en type benmargstromaceller som kalles endotelceller.

Alle blodkar består av et tynt lag med endotelceller som dekker innsiden av karveggen. Disse cellene er involvert i viktige prosesser, inkludert inflammatoriske og immunologiske responser, kar permeabilitet og nykardannelse (angiogenese). Studier i dyremodeller tyder på at endotelceller er i nær kontakt med leukemiske stam/progenitorceller i benmargen hvor de også bidrar til å skape et miljø hvor leukemiske stamceller trives og oppholder seg. Endotelceller kan enten påvirke leukemicellene ved direkte celle-celle kontakt eller ved å skille ut mediatorer som stimulerer leukemicellene.

I dette prosjektet har vi undersøkt hvordan endotelceller påvirker humane leukemiceller sin vekst over en lang tidsperiode med direkte celle-celle kontakt. Leukemiceller isolert fra AML pasienter ble inkubert sammen med endotelceller i 4-6 uker og deretter ble antall kolonidannende AML celler identifisert, som et mål på antall leukemiske progenitor/stamceller tilstede etter langtids-dyrkingen. Vi har også undersøkt hvilke mediatorer som ble frigitt av AML celler etter korttids- og langtidsdyrking sammen med endotelcellene, og videre analyse av disse resultatene kan muligens si noe om hvilke signalmolekyler som kan være viktige for langtidsoverlevelse av leukemicellene.

Endotelceller kan som nevnt ha en direkte effekt på AML celler sin vekst, og de kan også beskytte leukemiceller mot cytostatika-indusert celledød. Cytostatika og andre typer anti-leukemiske medikamenter virker direkte på kreftcellene, men de kan også virke direkte på normale celler som for eksempel endotelceller. Vi undersøkte derfor hvordan ulike medikamenter som brukes i sykdoms-stabiliserende behandling av AML påvirker endotelceller, bl.a. all-trans retinoid syre, valproinsyre og lavdose cytarabin ble undersøkt i funksjonelle eksperimentelle studier med endotelceller. Valproinsyre og cytarabin inhiberte veksten av endotelceller, mens retinoidsyre og valproinsyre endret funksjonelle egenskaper hos endotelceller som er viktige for angiogenese, bl.a. hadde de en effekt på migrasjon og tubedannelse.

For å konkludere, så kan disse medikamentene virke direkte på kreftcellene, men funnene våre viser at medikamentene også kan virke direkte på endotelceller, som da muligens kan bidra til en indirekte anti-leukemisk effekt ved å påvirke prosesser (endotelial migrering og tubedannelse) som er involvert i benmargsangiogenese i AML.

Funnene fra dette prosjektet tyder på at det er et viktig samspill mellom endotelceller og leukemiceller i AML, og i det videre arbeidet vil vi undersøke hvilke signalmolekyler som synes å være sentrale i stimulering av leukemisk vekst og overlevelse.

Deltakere:

Øystein Bruserud (Leder av forskningsgruppe, Haukeland), Kimberley Joanne Hatfield (Postdoktor, Hib/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (3)

Reikvam Håkon, Nepstad Ina, Bruserud Øystein, Hatfield Kimberley Joanne

Pharmacological targeting of the PI3K/mTOR pathway alters the release of angioregulatory mediators both from primary human acute myeloid leukemia cells and their neighboring stromal cells.

Oncotarget 2013 Jun;4(6):830-43.

PMID: 23919981

Reikvam H, Øyan A M, Kalland K H, Hovland R, Hatfield K J, Bruserud Ø

Differences in proliferative capacity of primary human acute myelogenous leukaemia cells are associated with altered gene expression profiles and can be used for subclassification of patients.

Cell Prolif 2013 Oct;46(5):554-62.

PMID: 24073609

Reikvam Håkon, Nepstad Ina, Sulen André, Gjertsen Bjørn Tore, Hatfield Kimberley Joanne, Bruserud Øystein

Increased antileukemic effects in human acute myeloid leukemia by combining HSP70 and HSP90 inhibitors.

Expert Opin Investig Drugs 2013 May;22(5):551-63.

PMID: 23586877

Forskerutdanning - postdoc 911580

Clinical and genetic studies of familial parkinsonism and tremor

Prosjektansvarlig: **Kristoffer Haugarvoll** (kristoffer.haugarvoll@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Kliniske og genetiske studiar av rørsleforstyringar

I denne studien samlar me inn kliniske data og blodprøvar frå pasientar og kontrollpersonar med rørsleforstyringar, slik som Parkinson sjukdom, skjelving og dystoni. Studien har som mål å identifisere sjukdomsutløysande genmutasjonar. Me nyttar genetiske metodar, inkludert ny djupsekvenseringsteknologi for å identifisere nye genmutasjonar.

Rørsleforstyringar, inkludert parkinsonisme, tremor (skjelving) og dystoni vert hyppigare med aukande alder. På grunn av den aukande levealderen i folket, vert difor desse sjukdomane stadig vanlegare. Desse sjukdomane kan også være assosiert med demensutvikling, og er særst plagsame for pasientar og pårørande. Bette forståing av årsakene til parkinsonisme, tremor og dystoni er naudsynt for å kunne utvikle bette behandling. I denne studien arbeider vi med å identifisere nye årsaker til parkinsonisme, tremor og dystoni slik at me bette kan forstå desse sjukdomane og utviklinga deira. I løpet av 2013 har vi kome eit langt steg vidare med datainnsamlinga og genetiske analyser. Prosjektet fekk støtte utlyste midlar frå Dystonia Medical Research Foundation for 2013 og 2014. Pasientar og familiemedlemmer har blitt undersøkt etter standardprotokollar med videoopptak for å verifisere diagnosen hjå kvar einiskild studiedeltakar. I løpet av 2013 har vi analysert tre affiserte individ frå ein familie med Parkinson sjukdom og over 20 pasientar med arveleg tremor eller nakkedystoni med djupsekvensering og oppfølging av desse resultatata er i full gang med fleire interessante kandidatmutasjonar. Vi har funne både sjeldne komplekse former for tremor og myoclonus-dystoni i to uavhengige familiar og desse resultatata er publiserte. Prosjektet gjennom tilleggstilendingar fått midlar til djupsekvensering av langt pasienter med Parkinson sjukdom, tremor og dystoni. Og vi er i gang med exome SNP-chip analyse i eit stort tal pasientar med desse sjukdomane.

Deltakere:

Kristoffer Haugarvoll (Prosjektleder, Uib/Haukeland), Laurence Bindoff (Leder av forskningsgruppe, Uib/Haukeland)

Vitenskapelige artikler i pubmed (5)

Müller B, Assmus J, Larsen J P, Haugarvoll K, Skeie G O, Tysnes O-B, ParkWest study group
Autonomic symptoms and dopaminergic treatment in de novo Parkinson's disease.
Acta Neurol Scand 2013 Apr;127(4):290-4. Epub 2012 sep 23
PMID: 22998158

Tveiten O V, Skeie G O, Haugarvoll K, Müller B, Larsen J P, Tysnes O B
Treatment in early Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study.
Acta Neurol Scand 2013 Aug;128(2):107-13. Epub 2012 nov 29
PMID: 23190324

Haugarvoll Kristoffer, Johansson Stefan, Tzoulis Charalampos, Haukanes Bjørn Ivar, Bredrup Cecilie, Neckelmann Gesche, Boman Helge, Knappskog Per Morten, Bindoff Laurence A
MRI characterisation of adult onset alpha-methylacyl-coA racemase deficiency diagnosed by exome sequencing.
Orphanet J Rare Dis 2013;8():1. Epub 2013 jan 3
PMID: 23286897

Tzoulis Charalampos, Tran Gia Tuong, Schwarzlmüller Thomas, Specht Karsten, Haugarvoll Kristoffer, Balafkan Novin, Lilleng Peer K, Miletic Hrvoje, Biermann Martin, Bindoff Laurence A
Severe nigrostriatal degeneration without clinical parkinsonism in patients with polymerase gamma mutations.
Brain 2013 Aug;136(Pt 8):2393-404. Epub 2013 apr 26
PMID: 23625061

Haugarvoll Kristoffer, Tzoulis Charalampos, Tran Gia T, Karlsen Bjørn, Engelsen Bernt A, Knappskog Per M, Bindoff Laurence A
Myoclonus-dystonia and epilepsy in a family with a novel epsilon-sarcoglycan mutation.
J Neurol 2013 Dec 3. Epub 2013 des 3
PMID: 24297365

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

Utvikling av betra behandling av leukemi, nanopartiklar og naturstoff

Med dette prosjektet vil me utvikla nano-partikkel-baserte formuleringar som kan nyttast i behandling av leukemi og andre kreftformer. Dette for å betra effekten av eksisterande cellegifter, og for å kunna ta i bruk nye substansar med anti-cancer effekt, men som er vanskelege å testa ut i dyreforsøk.

Behandling av kreft med kjemoterapi står overfor fleire utfordringar. I tillegg til at legemiddelet skal eliminera kreftceller, skal det ikkje ha negative effektar på normalt vev. Andre faktorar som hindrar effektiv behandling er at legemiddelet ikkje når fram til kreftcellene, eller at kreftcellene utviklar resistens mot kjemoterapi. Me nyttar nanopartiklar for å overvinna ein del av desse utfordringane. Nanopartiklar med storleik mellom 80 og 200 nm kan bera med seg legemiddel, og transporterast fritt i blodbana. I tillegg kan ein modifisera overflata slik at sirkulasjonstida i blodet aukar, og at dei vil binda til overflateprotein på kreftceller.

Me har utvikla ein liposom-basert formulering som inneheld ei blanding av cellegifta daunorubicin og protein syntese-inhibitoren emetin. I tillegg er liposoma dekte med PEG for å auka sirkulasjonstida, samt folsyre for å binda til leukemiceller. Me fann auka opptak av cellegift i leukemiceller med liposom som har folsyre i forhold til liposom utan folsyre på overflata. For å auka uttrykk av folsyre-reseptor ytterligere vert leukemicellene behandla med anti-folat terapi, som betrar den terapeutiske effekten ytterlegare.

Me har også fortsett arbeidet med bioprospektering, med fokus på om det mikrobielle stoffet iodinin kan ha potensiale som kjemoterapi. Ei hindring var tilgjengelegheit av stoffet, men det har me løyst saman med kjemikar Prof. Pål Rongved ved UiO, som har utvikla metode for syntese av dette stoffet. Me har funne at iodinin kan kombinerast med allereie nytta cellegifter, for å betra terapeutisk effekt. Samarbeidspartnarar ved Universitetet i Lyon, Frankrike, har laga nanopartiklar med iodinin. Både daunorubicin/emetin-liposom formuleringa og iodinin-nanopartiklar vil verta testa på dyremodellar for leukemi våren 2014. I tillegg har me utført ein ny screen av cyanobakterie-ekstrakt i samarbeid med Prof. Kaarina Sivonen ved Univ. Helsinki, Finland. Frå 44 stammer av cyanobakterier fann me 4 som har interessant effekt, og som me vil arbeida vidare med for å isolera det aktive stoffet.

Ei form for behandling av maligne kreftformer er å nytta kjemoterapi retta mot tumor supressor faktoren p53. Denne er ofte mutert eller fråverande i kreftceller, og ved å gjenoppretta funksjonen vil kreftcellene verta meir sensitive for kjemoterapi eller stråling. Eit problem med ein slik terapi kunne vera at normale celler også ville få auka sensitivitet. Me fann at dette ikkje var tilfelle i milt og beinmarg, som er særskilt utsette for toksiske biverknader frå behandling med cellegiftene daunorubicin eller doxorubicin.

Eit anna mål er å auka akkumulering av terapeutiske nanopartiklar i solide kreftformer. Kreftsvulstar har mindre tette blodkar enn andre vev, men høgt trykk. Me har undersøkt om ein kan senka trykket, og dermed auka akkumuleringa av nanopartiklar. I samband med dette prosjektet, har me synt at fleire substansar nytta til å studera dei cAMP-aktivererte proteina PKA og Epac har effektar på protein som normalt ikkje bind til cAMP. Dette kan føra til hemming av blodplateaktivitet eller redusert opptak av metabolittar i leverceller.

Deltakere:

Lars Herfindal (Prosjektleder, Uib), Lene Elisabeth Myhren (Prosjektdeltaker, Uib), Nina Lied Larsen (Prosjektdeltaker, Uib), Stein Ove Døskeland (Prosjektdeltaker, Uio/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (5)

Myhren Lene E, Nygaard Gyrid, Gausdal Gro, Sletta Håvard, Teigen Knut, Degnes Kristin F, Zahlens Kolbjørn, Brunsvik Anders, Bruserud Øystein, Døskeland Stein Ove, Selheim Frode, Herfindal Lars
Iodinin (1,6-dihydroxyphenazine 5,10-dioxide) from *Streptosporangium* sp. induces apoptosis selectively in myeloid leukemia cell lines and patient cells.

Mar Drugs 2013;11(2):332-49. Epub 2013 jan 30
PMID: 23364682

Gausdal G, Wergeland A, Skavland J, Nguyen E, Pendino F, Rouhee N, McCormack E, Herfindal L, Kleppe R, Havemann U, Schwede F, Bruserud O, Gjertsen B T, Lanotte M, Ségal-Bendirdjian E, Døskeland S O

Cyclic AMP can promote APL progression and protect myeloid leukemia cells against anthracycline-induced apoptosis.
Cell Death Dis 2013;4():e516. Epub 2013 feb 28

PMID: 23449452

Herfindal Lars, Myhren Lene, Gjertsen Bjørn Tore, Døskeland Stein Ove, Gausdal Gro

Functional p53 is required for rapid restoration of daunorubicin-induced lesions of the spleen.

BMC Cancer 2013;13():341. Epub 2013 jul 11

PMID: 23841896

Herfindal Lars, Nygaard Gyrid, Kopperud Reidun, Krakstad Camilla, Døskeland Stein Ove, Selheim Frode

Off-target effect of the Epac agonist 8-pCPT-2'-O-Me-cAMP on P2Y₁₂ receptors in blood platelets.

Biochem Biophys Res Commun 2013 Aug 9;437(4):603-8. Epub 2013 jul 12

PMID: 23850619

Sletta Håvard, Degnes Kristin F, Herfindal Lars, Klinkenberg Geir, Fjærvik Espen, Zahlens Kolbjørn, Brunsvik Anders, Nygaard Gyrid, Aachmann Finn L, Ellingsen Trond E, Døskeland Stein O, Zotchev Sergey B

Anti-microbial and cytotoxic 1,6-dihydroxyphenazine-5,10-dioxide (iodinin) produced by *Streptosporangium* sp. DSM 45942 isolated from the fjord sediment.

Appl Microbiol Biotechnol 2013 Oct 26. Epub 2013 okt 26

PMID: 24158735

Forskerutdanning - postdoc 911718

Robust planning of pelvic intensity-modulated radiotherapy to spare the small bowel

Prosjektansvarlig: **Liv Bolstad Hysing** (liv.bolstad.hysing@gmail.com), Helse Bergen HF

Robust bekkenstrålebehandling

Inni er vi ulike - og anatomien vår endrar seg frå dag til dag. I dette prosjektet arbeider vi med å utvikle og implementere metodar for enno meir presis og enno betre individuelt tilpassa strålebehandling. Dette vil på sikt opne opp for at vi og kan ta i bruk nye former for stråling og behandle med høgare stråledosar der det er nødvendig, utan at dette medfører auka risiko for alvorlege biverknader.

Strålebehandling er ein kreftbehandlingsmetode som brukar ioniserande stråling (vanlegvis foton, men også proton eller carbon-ion) frå ein ekstern strålemaskin til å drepe kreftcellene inni ein kreftsvulst i kroppen. Moderne strålebehandling er tilpassa kvar einskild pasient ved hjelp av eit CT-scan som viser pasienten sin indre anatomi nokre dagar før behandlinga startar. Merk at dette berre er eit augneblinksbilde av pasienten og at mykje kan endre seg undervegs i behandlinga som vert gitt over fleire fraksjonar og varer typisk frå 5 til 7 veker. I bekkenet kan til dømes luftbobler i tarmen og blærefylling påverke forma og posisjonen til både svulsten og dei omkringliggende friske organa. Vi og andre har vist at det er store individuelle skilnader i korleis og kor stor grad anatomien endrar seg frå dag til dag. For å sikre stråledosen til svulsten, vert strålinga planlagt med ein sikkerheitsmargin som er lik for alle pasientar innanfor ei pasientgruppe. Marginen sikrar at alle pasientar med stort sannsyn skal få den dosen som er planlagt. Er marginen for stor – vil ein unødvendig avgrense behandlingdosen på grunn av risiko for biverknader frå stråling til nærliggande friske organ. Er den for liten, risikerer ein og “bomme” på delar av svulsten og såleis ikkje kurere pasienten.

I dette prosjektet har vi implementert og prøvd ut ein statistisk metode for å kunne modellere organbevegelsen til kvar einskild pasient basert på repeterte CT-scan tatt undervegs i strålebehandlingsperioden. Med denne metoden kan ein betre estimere forventa totaldose til dei ulike delane av svulsten og kritiske friske organ. Modellen gjev oss også uvissa i denne forventa dosen. Dette vil vi på sikt bruke til å overvake strålebehandlinga og vurdere undervegs om pasienten får ei optimalt tilpassa behandling. Såkalla adaptiv bilderettleia strålebehandling. Pasientar som har mykje organbevegelse vil då få behandling med ein større sikkerheitsmargin enn pasientar som har liten organbevegelse. Ein kan også tenke seg at ein har eit “bibliotek” av behandlingsplanar og vel planen som passar best den aktuelle dagen ut frå eit anatomisk bilde (cone-beam CT) tatt i behandlingssposisjon rett før kvar behandlingsfraksjon.

Om få år vil ein i Norge kunne tilby strålebehandling med proton. Protonterapi har ein meir presis doseavsetning enn tradisjonell strålebehandling med foton – og kan difor brukast til gje ei enno meir optimal behandling. Føresetnaden for å kunne utnytte presisjonen til protonterapi er at ein tek i bruk og vidareutviklar strategiar for adaptiv bilderettleia strålebehandling.

Deltakere:

Liv Bolstad Hysing (Postdoktor, Haukeland), András Zolnay (Prosjektdeltaker), Are Losnegård (Prosjektdeltaker, Uib), Ben Heijmen (Prosjektdeltaker), Camilla Stokkevåg (Prosjektdeltaker, Uib/Hib), Claudio Fiorino (Prosjektdeltaker), Else-Gunn Bøe Fjell (Prosjektdeltaker), Grete May Engeseth (Prosjektdeltaker), Ingvild Dalehaug (Prosjektdeltaker), Marcin Sikora (Prosjektdeltaker, Haukeland), Maria Thor (Prosjektdeltaker), Matthias Söhn (Prosjektdeltaker), Mischa Hoogeman (Prosjektdeltaker), Sara Thörnqvist (Prosjektdeltaker), Svein Inge Helle (Prosjektdeltaker, Haukeland), Turid Husevåg Sulen (Prosjektdeltaker), Ludvig Paul Muren (Hovedveileder, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (4)

Thörnqvist Sara, Muren Ludvig P, Bentzen Lise, Hysing Liv B, Høyer Morten, Grau Cai, Petersen Jørgen B B
Degradation of target coverage due to inter-fraction motion during intensity-modulated proton therapy of prostate and elective targets.

Acta Oncol 2013 Apr;52(3):521-7. Epub 2013 feb 14
PMID: 23409771

Thor Maria, Bentzen Lise, Hysing Liv B, Ekanger Christian, Helle Svein-Inge, Karlsdóttir Ása, Muren Ludvig Paul
Prediction of rectum and bladder morbidity following radiotherapy of prostate cancer based on motion-inclusive dose distributions.
Radiother Oncol 2013 May;107(2):147-52. Epub 2013 mai 14
PMID: 23684586

Thörnqvist Sara, Hysing Liv B, Zolnay Andras G, Söhn Matthias, Hoogeman Mischa S, Muren Ludvig P, Heijmen Ben J M
Adaptive radiotherapy in locally advanced prostate cancer using a statistical deformable motion model.
Acta Oncol 2013 Oct;52(7):1423-9. Epub 2013 aug 22
PMID: 23964658

Thörnqvist Sara, Hysing Liv B, Zolnay Andras G, Söhn Matthias, Hoogeman Mischa S, Muren Ludvig P, Bentzen Lise, Heijmen Ben J M
Treatment simulations with a statistical deformable motion model to evaluate margins for multiple targets in radiotherapy for high-risk prostate cancer.
Radiother Oncol 2013 Dec;109(3):344-9. Epub 2013 okt 31
PMID: 24183863

Forskerutdanning - postdoc 911716

DiaFoto - Effekten av telemedisinsk oppfølging av diabetesrelaterte fotsår i kommunehelsetjenesten på sårtilhelingstid sammenlignet med tradisjonell oppfølging i spesialisthelsetjenesten - en klynge ("cluster") randomisert kontrollert studie.

Prosjektansvarlig: **Marjolein M. Iversen** (miv@hib.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingsskjeder.

Effekten av telemedisinsk oppfølging av diabetes fotsår

Prosjektet kartlegger om effekten av telemedisinsk oppfølging av diabetes relaterte fotsår i kommunehelsetjenesten i samarbeid med spesialisthelsetjenesten er et likeverdig alternativ til tradisjonell poliklinisk oppfølging i spesialisthelsetjenesten når det gjelder sårtilhelingstid (klynge RCT).

Før hovedprosjektet ble satt i gang ble det gjennomført både et preprosjekt og et pilotprosjekt for å legge et godt grunnlag for hovedprosjektet. Målgruppen er alle pasienter med diabetesrelaterte fotsår fra Sør-Rogaland og Sunnhordland som blir henvist til resp. medisinsk endokrinologisk poliklinikk ved Stavanger HF og kirurgisk poliklinikk ved Stord sykehus. Det primære endepunktet i studien er helingstid målt fra tidspunktet pasienten blir inkludert i studien til fotsåret er helet eller studien avsluttet. I intervensjonsgruppen får hjemmesykepleie tilbud om et tett samarbeid om fotsår oppfølging med spesialisthelsetjenesten (medisinsk poliklinikk). Oppfølgingen skjer ved hjelp av telemedisinsk utstyr (webjournal og smarttelefon). Sykepleier i kommunehelsetjenesten overfører bilder av fotsåret til spesialisthelsetjenesten for vurdering og samhandling. Kontrollgruppen får tilbud om tradisjonell oppfølging på sykehuset. Det er tilfeldig fordelt hvilken kommune som er i intervensjonsgruppen eller kontrollgruppen (kluster RCT). Etter at hovedprosjektet startet i 2012 gikk inkluderingen saktere enn antatt. Tiltak som er iverksatt i 2013 er dels å utvide prosjektet til også å omfatte Stord sjukehus/Helse Fonna HF. Det er også vært en gjennomgang av rutiner og et intensivert fokus på SUS. Vi er i rute med inklusjon av oppsatt antall pasienter i forhold til endret tidsplan.

Foruten den vitenskapelige publiseringen er det i 2013 publisert en populærvitenskapelig artikkel: «Tidlig og tett oppfølging av diabetes relaterte fotsår». Best Practice, (nr. 6, April 2013). Prosjektet har vært presentert på omsorgsteknologi-konferansen i Bergen (invitert foredrag) og på en internasjonal konferanse (oral presentasjon) med tittelen: «The feasibility of the intervention in a telemedicine follow-up of patients with diabetes related foot ulcers in community health care. A pilot study». Gjennom NFR sin tildeling til DiaHealth satsingen ved Høgskolen i Bergen har prosjektet fått tildelt en stipendiatstilling. Stipendiaten ble ansatt i august 2013.

Deltakere:

Marjolein Iversen (Prosjektleder, Hib), Berit Rokne (Prosjektdeltaker, Uib), Birgitte Espehaug (Prosjektdeltaker, Hib), Bodo Gunther (Prosjektdeltaker), Grethe S Tell (Prosjektdeltaker, Fhi/Uib), John Cooper (Prosjektdeltaker, Sus/Uis/Uib), Marie Fjelde Hausken (Prosjektdeltaker), Marit Graue (Prosjektdeltaker, Uis/Hib/Uio), Svein Skeie (Prosjektdeltaker, Uis/Sus), Truls Østbye (Prosjektdeltaker)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Iversen Marjolein M, Espehaug Birgitte, Rokne Berit, Haugstvedt Anne, Graue Marit
Psychometric properties of the Norwegian version of the Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life.
Qual Life Res 2013 Dec;22(10):2809-12. Epub 2013 apr 19
PMID: 23605747

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Graue M, Iversen, MM, Sigurdardottir, AK, Zoffmann, K, Smide, B, Leksell J.
Diabetes research reported by nurses in Nordic countries
European Diabetes Nursing, 2013, 10 (2): 46-51.

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Norsk diabetesregister for voksne (Registeret gir kun supplerende opplysninger.)

Forskerutdanning - postdoc 911579

Lifestyle and environmental risk factors for COPD

Prosjektansvarlig: **Ane Johannessen** (ane.johannessen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.

Kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) vil i 2030 være verdens tredje hyppigste dødsårsak, ifølge WHO. Sigarettøyking er den viktigste risikofaktoren, men også andre miljømessige eksponeringer og livsstilsfaktorer er viktige for å forstå hvorfor så mange utvikler kols.

I dette prosjektet ønsket vi å kartlegge hvordan risikofaktorer i miljøet rundt oss og risikofaktorer knyttet til livsstilen vår, er med på å utløse kols. Kols er en sykdom som er forbundet med høy morbiditet og tap av livskvalitet for pasienten. Den kjennetegnes av en gradvis forverret lungefunksjon og en abnorm betennelsesreaksjon på skadelige partikler i lungene. Den er svært utbredt, bare i Norge regner vi med at ca. 370 000 personer er KOLS-syke.

Forskningsprosjektet "Lifestyle and environmental risk factors for COPD" baserer seg på data fra to studier i Hordaland hvor data allerede er samlet inn (Hordalandsundersøkelsen og BergenKOLS) samt en internasjonal longitudinell studie: Respiratory Health in Northern Europe (RHINE) / European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Denne studien ble gjennomført i 1990, 1999 og 2011-12.

Prosjektet som helhet tar for seg følgende risikofaktorer: sosioøkonomisk status i voksen alder og i barndom, passiv røyk i barndom, mangel på fysisk aktivitet hos voksne og luftforurensing i boligområder. I tillegg inngår metodologiske arbeider knyttet til diagnostisering av kols, samt ulike fenotyper av kols i forbindelse med dødelighet.

I 2013 ble et abstract om hvordan eksponering for trafikkforurensing er forbundet med kols-symptomer presentert på European Respiratory Society sin årlige kongress. Det ble også publisert to artikler med sykehusinnleggelse og dødelighet som utkomme, en som sammenlignet evnen nye og gamle retningslinjer for kols-diagnostisering har til å predikere sykdomsprogresjon, og en som fokuserte på hvordan tilstedeværelse av emfysem i kols predikerer dødelighet. Begge disse artiklene ble publisert i det høyest rangerte tidsskriftet for lungesykdommer i verden, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.

Trafikkforurensing og luftveissymptomer: 12319 personer i alderen 38-65 år svarte på spørreskjemaer om risikoeksponering og luftveissymptomer i RHINE i 2010-12. Ti prosent av befolkningen levde nær en gate med mye trafikk. De som bodde nær en slik gate hadde 1.2 til 1.7 ganger høyere odds for å ha luftveissymptomer (hoste, oppspytt, piping, tungpust) enn de som ikke bodde nær en slik gate, i større grad gjaldt dette kvinner enn menn.

Emfysem og mortalitet: Basert på GenKOLS studien i Bergen undersøkte vi 8-års mortalitet i forhold til CT-målt grad av emfysem og veggtykkelse. Totalt 947 personer i alderen 40-85 år deltok, hvorav halvparten var kolsere. Mens 4 % av de med lav emfysemgrad døde i oppfølgingsperioden, døde hele 44% av de med middels eller høy emfysemgrad. Videre kom de med høy emfysemgrad ut med 33 mnd kortere overlevelse enn de med lav emfysemgrad. Veggtykkelse predikerte ikke dødelighet, men det var en interaksjon mellom veggtykkelse og emfysem (veggtykkelse predikerte dødelighet ved alvorligere emfysemgrad).

Nye og gamle retningslinjer for kols-klassifisering: De internasjonale retningslinjene til Global Initiative for Obstructive Lung Disease innførte nye klassifiserings-definisjoner på kols fra 2007 til 2011. Vi brukte data fra GenKOLS studien i Bergen og sammenlignet retningslinjene i forhold til dødelighet og sykehusinnleggelser i perioden 2003 til 2011. Vi fant at begge retningslinjene predikerte dødelighet og sykehusinnleggelser, og at de nye og mer kompliserte retningslinjene ikke tilførte noe merverdi i forhold til de foregående enklere retningslinjene.

Også andre forskningsresultater ble publisert i 2013 hvor fokus er relatert til postdoc-prosjektet. Selv om de ikke inngår direkte i postdoc-prosjektet til undertegnede er de meldt inn som publikasjoner her for å vise forskningsaktiviteten i 2013.

Deltakere:

Per Bakke (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/Uib), Ane Johannessen (Postdoktor, Haukeland/Uib), Cecilie Svanes (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Ernst Omenaas (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Ferenc Macsali (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Francisco Gomez Real (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Tomas Mikal Eagan (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Trude Duélien Skorge (Prosjektdeltaker, Haukeland)

Vitenskapelige artikler i pubmed (5)

Macsali Ferenc, Svanes Cecilie, Sothorn Robert B, Benediktsdottir Bryndis, Bjørge Line, Dratva Julia, Franklin Karl A, Holm Mathias, Janson Christer, Johannessen Ane, Lindberg Eva, Omenaas Ernst R, Schlünssen Vivi, Zemp Elizabeth, Real Francisco Gómez
Menstrual cycle and respiratory symptoms in a general Nordic-Baltic population.
Am J Respir Crit Care Med 2013 Feb 15;187(4):366-73. Epub 2012 nov 29
PMID: 23204251

Nielsen Rune, Vollmer William M, Hardie Jon A, Olafsdóttir Inga Sif, Lamprecht Bernd, Buist A Sonia, Gnatiuc Louisa, Gulsvik Amund, Johannessen Ane, Enright Paul
Predictors of dyspnoea prevalence: results from the BOLD study.
Eur Respir J 2013 Oct 31. Epub 2013 okt 31
PMID: 24176991

Waatevik Marie, Skorge Trude Duélien, Omenaas Ernst, Bakke Per Sigvald, Gulsvik Amund, Johannessen Ane
Increased prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a general population.
Respir Med 2013 Jul;107(7):1037-45. Epub 2013 mai 13
PMID: 23680166

Johannessen Ane, Nilsen Roy M, Storebø Michael, Gulsvik Amund, Eagan Tomas, Bakke Per
Comparison of 2011 and 2007 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease guidelines for predicting mortality and hospitalization.
Am J Respir Crit Care Med 2013 Jul 1;188(1):51-9.
PMID: 23590268

Johannessen Ane, Skorge Trude Duélien, Bottai Matteo, Grydeland Thomas Blix, Nilsen Roy Miodini, Coxson Harvey, Dirksen Asger, Omenaas Ernst, Gulsvik Amund, Bakke Per
Mortality by level of emphysema and airway wall thickness.
Am J Respir Crit Care Med 2013 Mar 15;187(6):602-8. Epub 2013 jan 17
PMID: 23328525

Forskerutdanning - postdoc 911779

SonoPlus+: Smart-bubble cancer therapy using ultrasound

Prosjektansvarlig: **Spiros Kotopoulos** (Spiros.Kotopoulos@uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Smart-bubble cancer therapy showing great promise.

In 2013, the SonoPlus+ project published its results of the world first clinical trial using sonoporation to enhance drug delivery. The study shows an effective doubling of the healthy period of patient with pancreatic cancer when compared to identical treatment with the best chemotherapeutic available.

Cancer is a severe disease affecting over 7.6 million people worldwide. It is estimated that approximately 13% of the Norwegian population will die of cancer each year. Dr. Kotopoulos' project titled "SonoPlus+: Smart-bubble cancer therapy using ultrasound" is focused on finding a viable method to improve these distressing statistics.

The SonoPlus+ project takes advantage of the non-invasive nature of ultrasound in combination with microscopic gas bubbles to increase the efficacy of existing drugs. A major challenge in today's cancer treatment is getting enough chemotherapeutic to the target area without damaging the rest of the body. Specifically, what is lacking, is a targeted treatment method that only treats the tumour of interest and leaves the rest of the body unaffected. In traditional drug delivery, the cell membrane acts like a gate, deciding what is allowed to enter and leave the cell. It is the most difficult barrier that needs to be surpassed for efficient drug delivery.

SonoPlus+ is basing its research on the theory of sonoporation, where a microscopic bubble is forced to penetrate the cell walls with precision equivalent to the thickness of a human hair non-invasively. When the microbubbles penetrate the cell wall, they leave a temporary pore allowing for the influx of drugs at quantities not previously possible.

In 2013, the SonoPlus+ research project, lead by Dr. Kotopoulos, completed and published a pre-clinical trial showing that sonoporation enhanced treatment dramatically inhibits the growth of pancreatic cancer by a factor of 4. To compliment this success, Dr. Kotopoulos and his collaborators at Haukeland University Hospital, completed the World first clinical trial using sonoporation to enhance chemotherapy. In this trial, patients with pancreatic adenocarcinoma were treated with a combination of the best chemotherapeutic available and sonoporation. Once again the results were extremely promising, a large portion of the patients showed primary tumour size reduction, and the average healthy survival period was effectively doubled when compared to the patients undergoing the identical chemotherapeutic treatment without sonoporation. These results were also published in a peer-reviewed journal.

Whilst these results have shown great promise, they are far from perfect and can be drastically improved. Dr. Kotopoulos, along with his international collaborators published a review article describing the on-going challenges for effective drug and gene delivery using sonoporation. A major component that needs to be improved is the microbubbles. Specifically, more sensitive microbubbles that are capable of carrying drugs need to be developed. Based on this, Dr. Kotopoulos, in collaboration with the Nanotechnology group at the Department of Physics and Technology, University of Bergen developed a preliminary device to manufacture customised microbubbles on demand. This was published in the Biomedical Technology Journal.

In the coming years, Dr. Kotopoulos, along with his national and international collaborators aim to produce drug-loaded microbubbles and evaluate their efficacy as drug delivery vehicles. He will also develop a device that will allow enhanced ultrasound conditions for sonoporation treatment in the clinic.

Deltakere:

Spiros Kotopoulos (Postdoktor, Haukeland), Anthony Delalande (Prosjektdeltaker), Bjørn Tore Gjertsen (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Bodil Holst (Prosjektdeltaker, Uib), Chantal Pichon (Prosjektdeltaker), Dag Hoem (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Emmet Martin McCormack (Prosjektdeltaker, Uib), Georg Gjorgji Dimceviski (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Kristoffer Johansen (Prosjektdeltaker), Martin Møller Greve (Prosjektdeltaker, Uib), Michiel Postema (Prosjektdeltaker, Uib), Mihaela Lucia Popa (Prosjektdeltaker, Uib), Patrick Midoux (Prosjektdeltaker), Sabrina Daniela Eder (Prosjektdeltaker, Uib), Torstein Yddal (Prosjektdeltaker), Veronika Mamaeva (Prosjektdeltaker), Odd Helge Gilja (Hovedveileder, Haukeland/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (4)

Kotopoulos Spiros, Dimceviski Georg, Gilja Odd Helge, Hoem Dag, Postema Michiel
Treatment of human pancreatic cancer using combined ultrasound, microbubbles, and gemcitabine: a clinical case study.
Med Phys 2013 Jul;40(7):072902.
PMID: 23822453

Delalande Anthony, Kotopoulos Spiros, Postema Michiel, Midoux Patrick, Pichon Chantal
Sonoporation: mechanistic insights and ongoing challenges for gene transfer.
Gene 2013 Aug 10;525(2):191-9. Epub 2013 apr 6
PMID: 23566843

Kotopoulos Spiros, Delalande Anthony, Popa Mihaela, Mamaeva Veronika, Dimceviski Georg, Gilja Odd Helge, Postema Michiel, Gjertsen Bjørn Tore, McCormack Emmet
Sonoporation-Enhanced Chemotherapy Significantly Reduces Primary Tumour Burden in an Orthotopic Pancreatic Cancer Xenograft.
Mol Imaging Biol 2013 Jul. Epub 2013 jul 23
PMID: 23877869

Kotopoulos Spiros, Eder Sabrina D, Greve Martin M, Holst Bodil, Postema Michiel
Lab-on-a-chip device for fabrication of therapeutic microbubbles on demand.
Biomed Tech (Berl) 2013 Sep 7. Epub 2013 sep 7
PMID: 24042635

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Viola I, Birkeland Å, Soltészova V, Helljesen L, Hauser H, Kotopoulos S, Nylund K, Ulvang DM, Øye OK, Hausken T, Gilja OH
High-Quality 3D Visualization of In-Situ Ultrasonography
Eurographics, 2013

Forskerutdanning - postdoc 911699

Multi-metabolite profiling of brain tissue and serum for novel diagnostics of multiple sclerosis

Prosjektansvarlig: **Tarja A.R. Kvalheim** (tarja.rajalahti@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for Multipel sklerose.

Metabolomikk og sykdomsmarkører ved multipel sklerose (MS)

NMR (kjernemagnetisk resonans spektroskopi) basert metabolomikk er brukt i denne studien for å undersøke om det finnes forskjeller i lipoproteiner og andre metabolitter i blod fra personer med MS, sammenliknet mot kontrollpersoner. Dataanalytiske verktøy er utviklet og brukes for å finne forandringene og potensielle sykdomsmarkører.

Laboratorieanalyser av blodserum ble startet i 2012 og arbeidet fortsatte i 2013. Totalt har jeg nå preparert og analysert ca. 600 serumprøver med 600 MHz NMR instrumentet i Trondheim (MR-senteret ved NTNU/St Olavs Hospital). Av disse er ca. 220 blodprøver samlet i tidligere MS-relaterte prosjekter (ca. 200 prøver med MS og ca. 20 med andre nevrologiske sykdommer), ca. 80 blodprøver fra kontrollpersoner, ca. 200 blodprøver fra personer med metabolsk syndrom og ca. 100 blodprøver fra barn. Utvikling av dataanalytiske verktøy er utført i samarbeid med kjemometrimiljøet ved UiB og Universitetet i Amsterdam. Dette har ført til bedre presisjon i beregningene og nye effektive grafiske verktøy som gjør det mulig å finne markørkandidatene med større sikkerhet. Dette gjør også tolkningen av resultatene lettere. Metoder blir direkte implementert i programvaren Sirius. Første manuskript ble sendt til Journal of Chemometrics i desember 2013 (Kvalheim OM et al. Variable importance in latent variable regression models). Neste blir ferdig i løpet av våren 2014. Jeg har etablert samarbeid med Helse Førde og Høgskulen i Sogn og Fjordane og er involvert i prosjekter der metabolsk profilering er tilknyttet til f.eks. fedmekirurgi, rehabilitering av overvektige og fysisk aktivitet hos barn. I tillegg har jeg hatt kontakt med metabolomikk forskere ved NTNU/St Olavs Hospital der bruk av de nye dataanalytiske verktøy kan være aktuelt. Samarbeid med Karolinska Institutet i Stockholm er også under etablering.

Resultater av NMR profilering av blodserum fra både MS og andre metabolomikk prosjekter skal bearbeides til publikasjoner i løpet av 2014. En studie innen proteomikk er allerede publisert sammen med forskere i Stavanger (IRIS) (Provan F et al. Proteomic analysis of epidermal mucus from sea lice-infected Atlantic salmon, *Salmo salar* L. J Fish Dis. 2013;36(3):311-21) og neste studie er snart ferdig for publisering.

Jeg har presentert resultater i form av en poster i 2 konferanser: "Selectivity ratio enhanced variable selection in latent variable regression models with continuous response variables" (13th Scandinavian Symposium on Chemometrics, Djurönäset, Sweden, 17.-20.6.2013) og "A multivariate approach to reveal biomarker signatures in instrumental profiles of body fluids" (The 9th Annual Conference of the Metabolomics Society, Glasgow, Scotland, 1.-4.7.2013). I november holdt jeg et invitert foredrag i U.S.A.: "Multivariate approach to reveal biomarker signatures for disease classification" (The 2013 Eastern Analytical Symposium, Somerset, NJ, U.S.A., 18.-20.11.2013).

Jeg har holdt 2 inviterte foredrag i norske møter i 2013: "Genes, proteins and metabolites: Information flow in biological systems" (ASK prosjekt seminar, Høgskulen i Sogn og Fjordane, Førde, 30.5.2013) og "Metabolomics, instrumental profiles & biomarker signatures - a chemometrician's view" (Seminar, Nasjonalt Kompetansesenter for multipel sklerose, 23.10.2013). I tillegg har jeg vært medlem i vitenskapelig komite for 13th Scandinavian Symposium on Chemometrics (juni 2013, Djurönäset, Sweden) og ekstern sensor/opponent for forskerlinjeoppgave til Michel Gulati (Subclassification of brain tumors based on ex vivo metabolic profiles) ved NTNU, Medisinsk fakultet (oktober 2013/januar 2014).

Deltakere:

Tarja Annikki Rajalahti Kvalheim (Postdoktor)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Provan F, Jensen L B, Uleberg K E, Larssen E, Rajalahti T, Mullins J, Obach A
Proteomic analysis of epidermal mucus from sea lice-infected Atlantic salmon, *Salmo salar* L.
J Fish Dis 2013 Mar;36(3):311-21. Epub 2013 jan 11
PMID: 23305410

Neuroinflammation in Parkinson's Disease

Prosjektansvarlig: **Johannes Lange** (johannes.lange@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

Nevroinflammasjon hos pasienter med Parkinsons sykdom

Parkinsons sykdom er en multifaktoriell neurodegenerasjon som rammer stadig flere eldre. Karakteristisk er et omfattende tap av dopaminerge nevroner. Årsaken(e) til selve tapet er ikke klarlagt. Hvordan nevroinflammasjonen bidrar til neurodegenerasjon ved Parkinsons sykdom og hva som eventuelt kan gjøres er tema for dette prosjektet.

Parkinsons sykdom er en neurodegenerativ multisystemforstyrrelse med utpreget klinisk heterogenitet. Varierende grad og fluktuasjon av motoriske og psykiske symptomer reduserer pasientens livskvalitet i stor grad, men er også krevende for pårørende og pleiere. Sykdommen selv kan ikke kureres, bare symptomene kan til en viss grad behandles. Kunnskap om prosesser som bidrar til sykdomsutvikling som for eksempel nevroinflammasjon er derfor viktig for utredning av nye behandlingsalternativer. Nevroner er høyspesialiserte celler med sært behov for beskyttelse. Hjernen er derfor skjermet fra den perifere blodsirkulasjon med hjelp av blod-hjerne-barrieren. Mikroglia-celler er spesialiserte immunceller i hjernen som stadig «skanner» omgivelsene med sine bevegelige armer. Når skadelige hendelser blir oppdaget setter de fri en rekke inflammatoriske signalstoffer (cytokiner) som påvirker målcellene med tanke på å reparere skaden. Slike inflammatoriske reaksjoner er som regel kortvarige, tett regulerte og lokalt begrenset, men en vedvarende inflammatorisk reaksjon i seg selv er skadelig og bidrar til neurodegenerasjon.

Tidligere i prosjektet ble det opprettet en cellemodell for dopaminerge nevroner basert på nevroblastomacellene SH-SY5Y som etter hvert ved hjelp av MPP+ ble påført mitokondrieskader som ligner Parkinson sykdom. Denne modellen måtte tilpasses ytterlige fordi det viste seg at behovet for utgangsmateriale til eksperimentene var høyere enn det var gjennom oppretting av systemet. Med disse modellcellene ble det undersøkt hvilken effekt cytokinene som også blir funnet i hjernevev og spinalvæske fra Parkinson-pasienter har på overlevelsen av dopaminerge nevroner.

Tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α) minket signifikant overlevelsen av cellene, mens både Interleukin (IL)-6 og IL-10 viste en tendens til det med stigende konsentrasjon uten å slå ut statistisk signifikant. PI-3K-signalkaskaden er involvert i regulering av celleoverlevelsen, vekst og inhibisjon av apoptose. Inhibisjon av PI-3K i seg selv reduserte signifikant overlevelsen av modellcellene men uten å endre den tidligere sett effekten av TNF- α som dermed er uavhengig av PI3K. I hjernen står nevroner og gliaceller i et tett samspill både funksjonelt og lokalt. Det er derfor viktig å undersøke hvilken effekt konsentrerte faktorer fra gliaceller som blir satt fri under inflammatorisk stress har på dopaminerge nevroner. Kondisjonert medium fra 1321N1 gliaceller endret ikke overlevelsen mens medium fra inflammasjons-stressede gliaceller førte til en reduksjon. Dette skal undersøkes videre for å finne faktorer fra gliaceller som motvirker de cytokinenes effekt.

Fellestrekkene mellom Parkinsons sykdom og Alzheimers demens har fått oppmerksomhet i det siste. Pasienter med Parkinson sykdom har stor risiko for å utvikle demens. Vi kunne vise at mengden av amyloidpeptider i spinalvæske ved sykdomsdebut kan predikere grad av risiko for å utvikle demens senere i forløpet (publikasjon akseptert 14.1.2014). De første eksperimentene viser at amyloidpeptider kan måles i lysater og kondisjonert medium av dopaminerge modellceller. Cytokinbehandling kan påvirke amyloidpeptider, f.eks. fantes økte amyloid-42-mengder i lysater av TNF- α -behandlede celler. Ikke differensierte SH-SY5Y celler derimot hadde generelt betydelig lavere amyloidpeptidmengder noe som tyder på at den dopaminerge fenotypen av modellcellene følges av en endret amyloidmetabolisme. Dette undersøkes videre i prosjektet.

Deltakere:

Johannes Lange (Prosjektleder, Uis)

Forskerutdanning - postdoc 911719

The Art and Science of Conducting Psychotherapy

Prosjektansvarlig: **Christian Moltu** (christian.moltu@helse-forde.no), Helse Førde HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Hva medvirker til endring gjennom psykoterapi? En instrumentutvikling og en mixed-method prosessstudie.

En finner ved gjentatte metastudier en robust og stabil generell effekt av psykoterapi som intervensjon for mennesker med psykiske lidelser. En vet imidlertid mindre om hva det er i psykoterapi som skaper denne endringen, og gjentatte forsøk på å knytte dette til generelle psykoterapeutiske retninger har vist seg mindre fruktbare enn håpet.

I prosjektet "The Art and Science of Conducting Psychotherapy. How Collaborative Action between Therapist and Patient" søker vi ved en innovativ sammenstilling av kvantitative og kvalitative metoder å besvare spørsmål som dette fagfeltet har strevd lenge med: Hva er det som skjer i terapi som gjør at en ser bedring fra langvarige psykiske lidelser.

I første fase av prosjektet oversetter og validerer vi et prosessmål, The Treatment Outcome Package (TOP), for norske forhold. Bakgrunnen for dette er at tilgjengelige instrumenter som er overkommelige nok til å følge hver enkelttime i en psykoterapiprosess er kategoribaserte og lite sensitive for endring. Psykisk lidelse, slik den fremkommer i naturalistiske sammenhenger, er dimensjonell over en rekke livsområder og funksjoner, gjerne med en fortetning rundt den primærdiagnostiske kategorien, og endring fremkommer følgelig både spesifikt, multidimensjonelt og globalt. For å bevege prosessforskningen videre må instrumentene ivareta denne virkeligheten. TOP er utviklet for dette formål, og blir brukt til kvalitetsutvikling og forskning i store toneangivende miljøer i USA, som klinisk feedbackinstrument og som forskningsinstrument.

Et initiativ som har kommet ut av prosjektets første fase er å opprette et kvalitetsregister, et klinisk feedbacksystem og en forskningsdatabase i Helse Førde som bygger på den norske versjonen av TOP. Dette prosjektet er eid av Psykisk Helsevern i Helse Førde og er støttet av de tematiske forskningsgruppene for psykisk helse i Helse Vest (Angstnettverket, Psykosenettverket og MoodNet). Et slikt kvalitetsregister / forskningsdatabase kan gjøre tilgjengelig umiddelbar kvalitetsutvikling av tjenester, og samtidig legge et innovativt og betydelig fremtidig grunnlag for nye forskningsprosjekter, og vil kunne utvides regionalt.

I andre fase av prosjektet, som er pågående i datainnsamlingsfasen i skrivende stund, følger vi en rekke terapier med en rekke terapeuter med prosessendringsinstrumentet. Vi vil på bakgrunn av dette få varsler om ulike endringsfenomener i terapi, i det de forekommer. På bakgrunn av disse varslene skal vi umiddelbart iverksette de kvalitative forskningsstrategiene (intervjuer med terapeut og pasient / lydopptak for analyse) som sammen med det dimensjonelle prosessinstrumentet vil kunne finne de prosesser som har gjort at endringen har oppstått. Vi har i denne sammenheng også data på en rekke kontrollterapier som vi skal bruke for å finne ut om våre resultater er av spesifikk eller generaliserbar karakter. Forskningsprosjektet bygger på et samarbeidsfokus, et ressurs- og aktørperspektiv hvor pasienten blir forstått som en aktiv skaper av egen bedring sammen med psykologen/psykiateren og ikke som passivt hjelpemottakende.

Med kunnskapen som kommer ut fra dette prosjektet kan vi oppnå bedre psykoterapeutiske tjenester og vi kan oppnå at terapier fokuserer mer på det som virker endrende. Dette vil kunne komme pasienter til gode ved at terapi blir mer virksom, i større grad tilpasset den enkeltes helhetlige utgangspunkt, og vil kunne føre til forkortet varighet av lidelse.

Deltakere:

Christian Moltu (Prosjektleder, Uib/Uio), John McLeod (Prosjektdeltaker), Marit Råbu (Prosjektdeltaker, Uio), Marius Veseth (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Sam Nordberg (Prosjektdeltaker)

Øvrige vitenskapelige artikler (2)

Moltu, C. & Binder, P.E.

Skilled therapists' experiences of how they contributed to cure in difficult therapies: A qualitative study.
Journal of Counselling and Psychotherapy Research, 2013

Moltu, C., Stefansen, J., Svisdahl, M., & Veseth, M.

How to enhance the quality of research into mental health issues: Service users' experiences.
American Journal of Psychiatric Rehabilitation, 2013

Forskerutdanning - postdoc 911783

Biological mechanisms for chronic fatigue in primary Sjögren`s syndrome

Prosjektansvarlig: **Katrine Brække Norheim** (katnorheim@gmail.com), Helse Stavanger HF

Fatigue ved primært Sjögren`s syndrom

Kronisk fatigue, eller sykkelig trøtthet, er et utbredt og invalidiserende fenomen ved primært Sjögren`s syndrom (pSS) og andre kroniske inflammatoriske sykdommer. Vi leter etter (noe av) årsaken til fatigue ved pSS ved hjelp av genteknologi og andre analyser av biologisk materiale.

Primært Sjögren`s syndrom (pSS) er en kronisk autoimmun sykdom som hovedsakelig rammer kvinner over 50 år. Hovedplagene er tørr munn og tørre øyne, men pasientene kan også ha muskel- og skjelettplager og affeksjon av indre organer. Fatigue er et utbredt fenomen ved pSS, og en av hovedårsakene til høy grad av sykefravær og uføretrygd i denne pasientgruppen. Det er ingen godkjent behandling for fatigue, og på tross av økt fokus og forskning på fenomenet siste år er det fortsatt ikke klart hva som er årsaken.

Vår forskningsgruppe har jobbet med fatigue ved pSS i mange år. Vi har flere tilnærminger til dette, hovedfokus i dette post doc. arbeidet er å se på genvarianter som kan være av betydning. Alle mennesker har de samme genene, men det er stor individuell variasjon i genvarianter. Pasienter med tilsynelatende lik sykdomsaktivitet kan ha svært ulik grad av fatigue, og vår hypotese er at enkelte genvarianter kan medvirke til mer fatigue hos noen individer.

Post doc. prosjektet startet i august 2013 med 50 % stilling. August og september ble brukt til litteraturstudier, planlegging av postdoc perioden og oppstart av prosjekter. Vi samarbeider med Uppsala Universitetssykehus om metyleringsstudie på fatigue ved pSS. Metylering er en epigenetisk modifikasjon av DNA som har betydning for hvilke gener som kommer til uttrykk i en celle. Metyleringsdataene analyseres ved SNP&SEQ platformen ved Uppsala Universitet. Dataene har latt vente på seg, første analyse var mislykket og prøvene måtte kjøres på nytt. I de nye analysene ser vi ikke forskjell på pasienter med og uten fatigue. Det var opprinnelig inkludert 40 pSS pasienter i studien, og vi har nå bestemt oss for å inkludere ytterligere 62 pSS pasienter fra Karolinske Institutet i Stockholm. Resultatene vil foreligge før sommerferien.

Vi har en stor biobank med tilhørende kliniske data for pSS pasienter i Stavanger universitetssykehus sitt nedslagsfelt. Vi har sendt blodprøver for gen-analyser til Oklahoma Medical Research Foundation, dette er et samarbeidsprosjekt mellom forskere ved Newcastle University i England, forskere ved Oklahoma Medical Research Foundation og SUS. Dataene er ferdig analysert, og vi skal reise til Oklahoma 3.-8. februar for å diskutere publisering og videre samarbeid.

Forskningsgruppen har startet en ny prospektiv studie av fatigue ved pSS, vi startet med inklusjon av pasienter i januar. Pasientene undersøkes med blodprøver, nevropsykiatrisk testing, MR og vanlig klinisk undersøkelse. Blodprøvene tas spesielt med tanke på genetiske undersøkelser, og vil samholdes med fatigue-data. En del av pasientene som nå inkluderes har vært undersøkt i tidligere studier, og vil da inngå i en longitudinell studie på fatigue ved pSS.

I desember ble artikkelen "Primary Sjögren's syndrome - Fatigue is an ever-present, fluctuating and uncontrollable lack of energy" (Mengshoel, Norheim, Omdal) publisert.

Deltakere:

Roald Omdal (Leder av forskningsgruppe, Sus/Uib), Svein Joar Auglænd Johnsen (PhD-kandidat, Sus), Katrine Brække Norheim (Postdoktor, Uis/Sus), Mari Mæland (Postdoktor, Iris)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Mengshoel Anne Marit, Norheim Katrine B, Omdal Roald
 Primary Sjögren's syndrome - Fatigue is an ever-present, fluctuating and uncontrollable lack of energy.
 Arthritis Care Res (Hoboken) 2013 Dec 10. Epub 2013 des 10
 PMID: 24339344

Forskerutdanning - postdoc 911780

The effect of acute stress on the maturing brain: neuropsychological and neurophysiologic investigations of the survivors from the Norwegian terror 22/7 2011 attack on Utøya.

Prosjektansvarlig: **Olga Therese Ousdal** (olgatherese.ousdal@gmail.com), Helse Bergen HF

Effekten av akutt stress på en hjerne i utvikling.

Man vet per i dag lite om langtidskonsekvensene av traumatiske opplevelser hos ungdommer. I dette prosjektet benyttes funksjonell MR sammen med psykologiske tester for å kartlegge hvordan en påkjenning som terrorangrepet 22. juli påvirker kognitive funksjoner over tid. Denne kunnskapen er viktig for å bedre oppfølgingen etter traumatiske hendelser.

Terrorangrepet 22. juli er den største voldshandlingen begått på norsk jord siden 2. verdenskrig. Spesielt for denne hendelsen var at den hovedsakelig rammet ungdommer, der hjernen fortsatt er under utvikling, og følgelig er spesielt sårbar for store påkjenninger. I tillegg til økt sårbarhet, har også ungdommers hjerne større evne til reparasjon sammenlignet med den aldrende hjerne. Som følge av dette, kan eventuelle senvirkninger også være mindre uttalt og av kortere varighet enn hos voksne berørte.

Flere studier hos voksne i etterkant av traumatiske opplevelser har vist langtidseffekter på kognitive funksjoner som oppmerksomhet og hukommelse. I tillegg har man avdekket forstyrrelser i stresshormonet kortisol og i enkelte hjerneområders aktivitet under situasjoner som krever økt oppmerksomhet og hukommelse, noe som kan forklare hvorfor voksne opplever slike vansker. Slike funn er av stor betydning for helsepersonell som skal hjelpe mennesker etter traumatiske hendelser, da de bidrar til at man kan sette i gang mer målrettede tiltak for den enkelte.

Per dags dato vet man lite om de kroppslige langtidsvirkningene av traumatisk stress hos ungdommer. Målet med det pågående prosjektet er å kartlegge hvordan Utøya massakren har påvirket viktige kognitive funksjoner og underliggende biologiske mekanismer hos de overlevende på lang sikt. I samarbeid med Universitetet i Bergen og Ressurssenter om vold, traumatisk stress og selvmordsforebygging – region vest (RVTS vest) har vi rekruttert en gruppe overlevende fra Utøya i alderen 16-25 år og en matchet kontrollgruppe som ikke var på Utøya. Forsøket består av nevropsykologisk kartlegging, undersøkelser av spytt kortisol, kartlegging av søvnkvalitet og en MR undersøkelse. Selve MR undersøkelsen er tredelt, og innebærer måling av hjerneaktivitet under hvile og under en kognitiv oppgave (funksjonell MR). I tillegg måles konsentrasjonen av ulike signalstoffer i enkelte deler av hjernen ved såkalt MR spektroskopi.

Det har i 2013 blitt samlet inn data fra 46 forsøkspersoner, og resultatene er foreløpig under bearbeiding. Studien gir en unik mulighet til å studere kroppslige senvirkninger av traumatiske opplevelser hos ungdommer, og kan danne grunnlag for mer målrettet oppfølging av de overlevende nå og i fremtiden.

Deltakere:

Anne Marita Milde (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/Uib), Olga Therese Ousdal (Postdoktor, Uio/Uib/Haukeland), Robert Murison (Prosjektdeltaker, Uni/Uib), Venke Agnes Johansen (Prosjektdeltaker, Hib/Uio/Uni/Hih), Åsa Hammar (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib/Uio), Kenneth Hugdahl (Hovedveileder, Haukeland/Uib)

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Ousdal OT, Milde AM

To år etter terrorangrepet. Hvordan har Utøya-ungdommene det når hverdagen har kommet?
Bergens Tidende

Forskerutdanning - postdoc 911576

Novel MRI diffusion method for characterization of malignant brain tumor microstructure and assessment of early treatment response

Prosjektansvarlig: **Tina Pavlin** (tina.pavlin@biomed.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Novel MR diffusion methods for imaging of brain tumours

The main goal of the project is to implement and test novel diffusion MRI methods and tissue microstructure models for better characterization, diagnosis and treatment response of malignant brain tumors.

Diffusion-weighted MRI provides a noninvasive tool to probe tissue microstructure and fuels the hope that the MRI scanner may eventually serve as an in-vivo microscope of the brain and body. However, a more precise correspondence between physiological or biophysical properties and the obtained diffusion parameters remain uncertain due to lack of specificity. The many emerging biophysical models of diffusion have to be applied first in preclinical setting, as these allow for a comparison between the in-vivo and the ex-vivo imaging methods. Once the models are validated, they hold a great potential for characterizing tissue microstructure, identifying pathology and evaluating early response to treatment.

The focus in 2013 was to test the capabilities of the newly upgraded preclinical MRI system, especially in relation to diffusion imaging. I was able to obtain high-quality ADC (apparent diffusion coefficient) and DTI (diffusion tensor imaging) using conventional diffusion protocols. These protocols are now available to other scientists working in the preclinical imaging field in Bergen. My next goal is to streamline diffusion-data processing, either by developing data-processing software in-house, in collaboration with experts within image visualization group, or by utilizing noncommercial ("for academic use") software, or both.

In parallel to this work, I used my new knowledge of pulse-sequence and methods scripting on the preclinical Bruker system to begin implementing the OGSE (Oscillating Gradient Spin Echo) DW MRI method. As reported before, this task proved to be more complex than initially thought, because the pulse sequence cannot be implemented as a simple modification of the commercially available diffusion method. Despite this setback, I have made significant progress and hope to have the OGSE method working by the summer of 2014. In addition, my knowledge of pulse-programming language now enables me to participate in research projects that require special imaging protocols not implemented on our scanner.

In 2013 I continued my collaboration with the cancer group at the Institute of Biomedicine at the University of Bergen, studying the effect of anti-VEGF cancer treatment on tumor stroma. I coordinated and assisted with MRI scanning and analyzed the majority of MR data. The manuscript on this work is in preparation.

I have also initiated two international collaborations, one with a G. Sanguinetti, currently at the INRIA Sophia Antipolis in France, and one with S. Jespersen at Aarhus University in Denmark. Both collaborations focus on testing how well different biophysical models of tissue microstructure describe diffusion-weighted MR signal. Unlike signal models of diffusion, the biophysical models attempt to relate diffusion signal to tissue structure, such as cell and fiber density, compartment sizes, membrane permeability, and various cytoarchitectural attributes. G. Sanguinetti is testing a modified version of the co-called AxCaliber imaging method which infers the distribution of axon diameters within each white matter voxel. My contribution to the project is to collect the relevant MR images in order to validate the model. The collaboration with S. Jespersen involves using his biophysical diffusion model to measure dendrite density, a parameter of great importance in many brain disorders.

Deltakere:

Tina Pavlin (Postdoktor, Uni/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

McCormack Emmet, Silden Elisabeth, West Richard M, Pavlin Tina, Micklem David R, Lorens James B, Haug Bengt Erik, Cooper Michael E, Gjertsen Bjørn Tore

Nitroreductase, a near-infrared reporter platform for in vivo time-domain optical imaging of metastatic cancer.

Cancer Res 2013 Feb 15;73(4):1276-86. Epub 2012 des 10

PMID: 23233739

Fjær Sveinung, Bø Lars, Lundervold Arvid, Myhr Kjell-Morten, Pavlin Tina, Torkildsen Oivind, Wergeland Stig

Deep gray matter demyelination detected by magnetization transfer ratio in the cuprizone model.

PLoS One 2013;8(12):e84162. Epub 2013 des 30

PMID: 24386344

Forskerutdanning - postdoc 911784

Early detection of cognitive decline and dementia in Parkinson's disease

Prosjektansvarlig: **Kenn Freddy Pedersen** (kenfrp@online.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

Tidlig diagnostikk av kognitiv svikt og demens ved Parkinsons sykdom **Kognitiv svikt og demens er vanlig i forløpet av Parkinsons sykdom, og fører ofte til vesentlig redusert livskvalitet for pasienter og omsorgspersoner samt høye kostnader for helsevesenet. Tidlig diagnostikk av kognitiv svikt og begynnende demensutvikling er derfor viktig for planlegging av fremtidig tiltak for å bedre belastningen dette medfører.**

Prosjektet utgår fra ParkVest-studien, som i perioden november 2004 – august 2006 rekrutterte 212 nydiagnostiserte pasienter med Parkinsons sykdom og 209 kontroller fra Vestlandet og i Aust-Agder. Studiedeltakerne skal følges i minst 10 år. Alle pasienter og kontroller som fortsatt er med i studien forventes å ha gjennomført 7-årsundersøkelsene innen utløpet av januar 2014. Prosjektet har tre hovedmål: 1) å validere kriteriene for mild kognitiv svikt (engelsk: mild cognitive impairment – MCI) ved Parkinsons sykdom, 2) å undersøke betydningen av beta-amyloid og tau i spinalvæske som prognostiske biomarkører for kognitiv svikt og demens ved Parkinsons sykdom, og 3) å vurdere betydning av nevropsykiatriske symptomer som ledsagende stressmoment og risikofaktor ved utvikling av kognitiv svikt og demens ved Parkinsons sykdom.

Det første året av prosjektet har blant annet gått med til kvalitetssikring av innsamlede kliniske og kognitive data i ParkVest-databasen. Samtidig ble det arbeidet med første artikkel i prosjektet, der man belyste forekomst og prognose av MCI ved tidlig Parkinsons sykdom. Nylig publiserte diagnosekriterier for MCI ved Parkinsons sykdom ble benyttet. Hovedfunnet fra denne studien var at 27% av pasienter med MCI versus 0,7% av pasienter med normal kognisjon (definert som ikke MCI) ved studiestart utviklet demens i løpet av de 3 første årene etter parkinsondiagnosen. Samtidig påviste vi at over 21% av pasientene med MCI ved studiestart var kognitivt normale 3 år senere. Det ble også funnet at MCI-pasienter med redusert oppmerksomhet og verbal hukommelse ved studiestart hadde størst risiko for demensutvikling. Artikkelen ble publisert i JAMA Neurology våren 2013, og ble trukket frem i lyset av en tilhørende lederartikkel (Editorial) i samme tidsskrift. Artikkelen ble også møtt med stor internasjonal interesse, med blant annet omtale i en rekke medisinsk faglige nettsteder (Medscape, Alzforum, Medpage today, Science daily m.m.).

Deltakere:

Jan Petter Larsen (Leder av forskningsgruppe, Sus), Ole-Bjørn Tysnes (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/Uib), Kenn Freddy Pedersen (Postdoktor, Sus), Guido Alves (Prosjektdeltaker, Sus), Johannes Lange (Prosjektdeltaker, Uis)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Pedersen Kenn Freddy, Larsen Jan Petter, Tysnes Ole-Bjorn, Alves Guido
Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study.
JAMA Neurol 2013 May;70(5):580-6.
PMID: 23529397

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Tysnes Ole-Bjørn, Pedersen Kenn Freddy
"Mild cognitive impairment" (MCI) ved Parkinsons sykdom
Nyhetsbulletin nr.1/2013 årgang 18

Forskerutdanning - postdoc 911723

Autistic problems from childhood to adolescence

Prosjektansvarlig: **Maj-Britt Posserud** (maj-britt.posserud@uni.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Selvrapport av autismediagnoser og autismesyntomer

Ung@hordaland er en spørreundersøkelse av ungdommers mentale helse som ble gjennomført i 2012, der over 10000 ungdommer ble spurt om et bredt spekter av mentale helseproblemer og relaterte områder som søvn, mosjon og skole. Et kort spørreskjema for autismesyntomer ble laget til denne undersøkelsen og prøvd ut.

Autisme eller trekk av autisme kjennetegnes av vansker med å forstå og bruke vedtatte sosiale koder og er ofte forbundet med fastsatte rutiner eller uvanlig sterke interesser som kan oppta hele livet eller fastsatte rutiner. I ung@hordaland spurte vi om ungdommene selv opplever vansker på disse områdene. Dette er første gang vi prøver ut å spørre ungdommer selv om slike vansker, noe som kan være viktig i de situasjoner en ikke har adgang til foreldreinformasjon. Siden autisme tradisjonelt sett har vært knyttet til barndom, finnes det lite kartleggingsverktøy for ungdom og voksne, selv om man nå tror at opp til en prosent har denne typen problemer i mer eller mindre grad. Dermed ble noen spørsmål i et diagnostisk intervju som brukes i utredning av autismespekterforstyrrelser hos voksne (ASDI) brukt som utgangspunkt og tilpasset til spørreskjema format, og det nye spørreskjemaet ble omdøpt ASSERT (Autism Symptom SElf-RepOrT). Deltakerne ble bedt om å svare på syv spørsmål, tre gikk på interesser og rutiner, mens fire omhandlet sosiale vansker og forståelse av sosiale koder. Over halvparten av ungdommer svarte at de hadde interesser som forstyrret dagliglivet, dette tror vi er et vanlig ungdomsproblem så lenge det ikke er knyttet til sosiale vansker.

Ungdommene ble også spurt om de har fått noen psykiatrisk diagnose, som for eksempel autisme. Omtrent en halv prosent av ungdommene svarte at de hadde fått en diagnose innenfor autismespekteret. Denne prevalensen stemmer godt med tidligere estimat fra Barn i Bergen studien.

Det viste seg at spørreskjemaet for autismevansker fungerte ganske godt for å fange opp de som selv rapporterte å ha fått en diagnose, med god spesifisitet og sensitivitet. Aller best fungerte spørreskjemaet når vi vektla de sosiale vanskene mer enn de sterke interessene. Det ble i tillegg gjort bifaktoranalyse som gav støtte for en overordnet faktor og to subfaktorer i ASSERT. Det er første gang at en slik type faktoranalyse blir gjort på et spørreskjema av autismesyntomer i en normalpopulasjon.

Videre er det i prosjektet også gjort undersøkelser av sammenhengen mellom antall problemområder innenfor mental helse og kontakt med hjelpeapparatet, der en har sett at foreldre til barn som er i kontakt med barn og ungdomspsykiatrisk helsetjeneste, rapporterer om høye symptomnivåer på i snitt 6 forskjellige områder. Et snevert fokus på enkeltproblemer vil da mest sannsynlig være lite hensiktsmessig innenfor barnpsykiatrisk helsetjeneste. Videre fant en at jenter var lagt sjeldnere i kontakt med BUP enn gutter selv etter at en hadde kontrollert for antall problemområder som ble rapportert.

Deltakere:

Maj-Britt Roccio Posserud (Prosjektleder, Haukeland/Uni)

Vitenskapelige artikler i pubmed (5)

Nordanger Dag Ø, Hysing Mari, Posserud Maj-Britt, Lundervold Astri Johansen, Jakobsen Reidar, Olf Miranda, Stormark Kjell Morten

Posttraumatic responses to the July 22, 2011 Oslo terror among Norwegian high school students.

J Trauma Stress 2013 Dec;26(6):679-85. Epub 2013 Nov 15

PMID: 24243587

Posserud Maj-Britt, Breivik Kyrre, Gillberg Christopher, Lundervold Astri J

ASSERT--the Autism Symptom SElf-RepOrT for adolescents and adults: bifactor analysis and validation in a large adolescent population.

Res Dev Disabil 2013 Dec;34(12):4495-503. Epub 2013 Okt 28

PMID: 24176259

Lundervold Astri J, Breivik Kyrre, Posserud Maj-Britt, Stormark Kjell Morten, Hysing Mari
Symptoms of depression as reported by Norwegian adolescents on the Short Mood and Feelings Questionnaire.
Front Psychol 2013;4():613. Epub 2013 sep 11
PMID: 24062708

Posserud Maj-Britt, Ullebø Anne Karin, Plessen Kerstin Jessica, Stormark Kjell Morten, Gillberg Christopher, Lundervold Astri
Johansen
Influence of assessment instrument on ADHD diagnosis.
Eur Child Adolesc Psychiatry 2013 Jul 4. Epub 2013 jul 4
PMID: 23824470

Posserud Maj-Britt, Lundervold Astri J
Mental health services use predicted by number of mental health problems and gender in a total population study.
ScientificWorldJournal 2013;2013():247283. Epub 2013 apr 4
PMID: 23690740

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Andersson S, Posserud M, & Lundervold AJ (2013)
Early and late auditory event-related potentials in cognitively high functioning male adolescents with autism spectrum disorder
Research in Autism Spectrum Disorders, 7(7), 815-823.

Forskerutdanning - postdoc 911778

Dissecting the heterogeneity of cancer stem cells in a single cell-derived tumor: implications in anti-cancer drug development

Prosjektansvarlig: **Yi Qu** (Qu.Yi@gades.uib.no), Helse Bergen HF

Dissecting the heterogeneity in a single cell-derived tumor

Tumor heterogeneity is believed to be the main contributor to drug resistance and tumor recurrence, a common cause of poor clinical outcome of cancer. This project is designed to dissect the heterogeneity of cancer stem cells (CSCs) in a single cell-derived tumor model and develop drugs targeting all the CSCs to achieve complete cures of tumor.

During the last years, we have established a single cell-derived tumor model and representing the first tumorigenic prostate model without the use of external oncogenes (Yi Qu, et al, 2013). Importantly, we have found that generation of prostate tumor-initiating cells (EPT3) is associated with elevation of reactive oxygen species and IL-6/STAT3 signaling.

Accumulated evidences have demonstrated a significant role of WNT/ β -catenin signaling in cancer stem cells or tumor initiating cells. In this study, we have detected and isolated a small minority of EPT3 cells with high Wnt signaling activity using a fluorescence-based Wnt pathway reporter. indicating there are distinct cell populations with different signaling pathway activities in a single cell derived tumor.

In a pilot screening of Wnt inhibitors, 5 out of 500 compounds have been found inhibiting Wnt signaling pathway in both Topflash reporter assay and Top-fluorescent reporter assay. The inhibition of Wnt signaling by these compounds were further supported by the repressed expression of Wnt target genes in compounds treated prostate cancer EPT3 cells in Western blotting assay and quantitative reverse transcription PCR. Additionally, all these compounds inhibited Wnt signaling-involved developmental phenotypes in zebrafish embryos.

The plans in the next year will be 1) identification of the tumor initiation of the Wnt (+) cells, 2) functional evaluation of Wnt inhibition by these candidate compounds, 3) examination of the anti-cancer ability of these compounds in vitro and in vivo.

Deltakere:

Yi Qu (Prosjektleder, Uib), Karl-Henning Kalland (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Xisong Ke (Medveileder, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Qu Yi, Oyan Anne Margrete, Liu Runhui, Hua Yaping, Zhang Jigang, Hovland Randi, Popa Mihaela, Liu Xiaojun, Brokstad Karl A, Simon Ronald, Molven Anders, Lin Biaoyang, Zhang Wei-Dong, McCormack Emmet, Kalland Karl-Henning, Ke Xi-Song
Generation of prostate tumor-initiating cells is associated with elevation of reactive oxygen species and IL-6/STAT3 signaling.
Cancer Res 2013 Dec 1;73(23):7090-100. Epub 2013 okt 7
PMID: 24101153

Qu Yi, Li Wen-Cheng, Hellem Margrete Reime, Rostad Kari, Popa Mihaela, McCormack Emmet, Oyan Anne Margrete, Kalland Karl-Henning, Ke Xi-Song
MiR-182 and miR-203 induce mesenchymal to epithelial transition and self-sufficiency of growth signals via repressing SNAI2 in prostate cells.
Int J Cancer 2013 Aug 1;133(3):544-55. Epub 2013 feb 27
PMID: 23354685

Forskerutdanning - postdoc 911785

Genetiske forhold ved demens med lewylegemer

Prosjektansvarlig: **Arvid Rongve** (arvid.rongve@helse-fonna.no), Helse Fonna HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM).

2013 var første år med 50 % post doc. stipend fra Samarbeidsorganet i Helse Vest til seksjonsoverlege Arvid Rongve i Psykiatrisk Klinikk i Helse Fonna i prosjektet. I løpet av dette året er det etablert et større nasjonalt forskningssamarbeid mellom alle helseregioner på området demens og genetikk- DemGene.

Ved Alzheimers sykdom (AD) er risikoen for selv å bli rammet økt om det finnes flere tilfeller i familien, men tidligere var kun mutasjoner i 3 gener kjent ved sjeldne familiære former. Nylig er 10 nye risikogener for utvikling av AD påvist ved helgenom assosiasjonsstudier (GWAS) der man undersøker store deler av det menneskelige genom. Samtidig blir stadig flere risikogener for å utvikle Parkinsons sykdom (PD) kartlagt, men gener som assosieres med sporadisk opptredende demens med Lewylegemer (DLB) er imidlertid lite kjent. Dette gjelder også APOE, som koder for proteinet med samme navn (Apolipoprotein E), og er det sterkest assosierte risikogen for utvikling av AD. DLB er en sykdom med hjerneforandringer typisk for både AD og PD, slik at genetiske forhold relatert til både AD og PD er aktuelle kandidater også for DLB. Kun en GWAS-studie fra en familie er per i dag publisert ved DLB, og et locus for sykdommen er identifisert på kromosom 2. Andre familier med flere syke er beskrevet, og mutasjoner i ulike gener er kartlagt i disse familiene. Data fra en større studie av søsken til personer med spontant opptredende DLB ble nylig presentert, og man finner at disse har 2.3 ganger økt risiko for selv å utvikle denne formen for demens, og dette indikerer at genetiske faktorer er av betydning for sykdommen. Forskere antar at en del av forklaringen på at det hittil ikke har blitt identifisert flere risikogener for DLB delvis skyldes at det ikke er gjort tilsvarende store GWAS-studier som ved AD. I tillegg mener man at mutasjoner som påvirker risikoen for å utvikle DLB kan være genetiske varianter som influerer nivået av funksjonelt protein og RNA, og ikke klassiske mutasjoner som forårsaker dysfunksjonelt protein. En genetisk komponent ved Parkinsons sykdom, som er nært beslektet med demens med Lewylegemer, ble først identifisert i familier med mutasjoner i SNCA som koder for proteinet α -synuclein. Både mutasjoner som gir endret proteinsekvens av α -synuclein og mutasjoner som forårsaker økt mengde α -synuclein protein (økt genekspressjon) er identifiserte.

Det er i løpet av 2013 etablert en nasjonal demens-genetikk gruppe kalt DemGene. Denne ledes av professor Ole A Andreassen ved UiO, professor Tormod Fladby ved AHUS, professor Dag Årsland ved Karolinska Institutet og SUS og professor Geir Selbæk ved Aldring og Helse. Gruppen koordineres av postdoc Arvid Rongve og postdoc Ingun Ulstein som begge er sentrale i dette arbeidet der man tar sikte på å samle alle tilgjengelige demens og MCI kohorter nasjonalt for genotyping før sommeren 2014. Samarbeidet sikrer tilgang til genetiske data fra en større nasjonal kohort med personer diagnostisert med AD, PD, DLB og MCI, og dette forventes å gi datagrunnlag for flere spennende publikasjoner og videre internasjonalt samarbeid de neste årene i prosjektet.

Deltakere:

Dag Årsland (Leder av forskningsgruppe, Ahus), Arvid Rongve (Postdoktor, Helsefonna), Ole Andreas Andreassen (Prosjektdeltaker, Stolav/UiO/Ous), Tormod Fladby (Prosjektdeltaker, Uio/Ahus)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Rongve Arvid, Årsland Dag, Graff Caroline
 [Alzheimer's disease and genetics].
 Tidsskr Nor Lægeforen 2013 Aug;133(14):1449-52.
 PMID: 23929292

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Kvalitetsregister for demens
 (Registeret er en vesentlig datakilde.)

Forskerutdanning - postdoc 911578

Clinical and molecular studies of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction

Prosjektansvarlig: **Helge Ræder** (helge.rader@uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Det er stor forskningsinteresse knyttet til å forstå mekanismene som ligger bak diabetesutviklingen fordi dette kan åpne for nye terapeutiske prinsipper. Prosjektet ønsker å kartlegge rollen til bukspyttkjertelen i forhold til diabetesutvikling ved å benytte cellemodeller, dyremodeller, og kliniske materialer.

Ved Haukeland universitetssykehus har man siden av slutten av 90-tallet studert de genetiske og cellulære mekanismene bak diabetesutvikling med særlig fokus på modellsykdommer hvor diabetes utvikles som følge av mutasjon i bare et gen (Mendelske sykdommer) fordi slike sykdommer gir en unik innsikt i sykdomsmekanismer som også kan være involvert i vanlig type 1 og type 2 diabetes. Betydningen av dette har vært ny forståelse og dermed nye gendiagnostiske metoder og nye behandlingsprinsipper. Det aktuelle prosjektet tar utgangspunkt i funnet av en ny modellsykdom for diabetes som ikke bare rammer de insulin-produserende øycellene, men også kjertelvevet rundt de insulin-produserende øycellene i bukspyttkjertelen (Ræder, 2006 og 2007). Vi har nylig publisert resultater fra en musemodell for denne modellsykdommen (såkalt knock-out modell) med utgangspunkt i prosjektleders og kollegers tidligere opphold ved Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, i Boston (Vesterhus, Ræder et al, 2010). Prosjektleder var fra august 2010 – juni 2011 ved Joslin Diabetes Center, hvor han studerte en transgen dyremodell for sykdommen hvor pasientenes genforandringer er kopiert over til musen (det såkalte Cre-lox-systemet; Ræder et al, Plos One, 2013).

Prosjektleder innledet der også et samarbeid med Professor Gygis gruppe ved Institutt for cellebiologi ved Harvard Medical School for proteomikk-analyser av bukspyttkjertelsaft fra pasienter med den ovennevnte modellsykdommen for å finne markører som kan si noe om sykdomsmekanismene (Ræder et al, Diabetes, 2014). Vi har videre fått to arbeider publisert for analyser av eksokrin funksjon hos pasienter med MODY5 og MODY8 (Tjora et al, Pancreas Journal, 2013; Tjora et al, Diabetes Medicine, 2013). Planen videre å se om påviste sykdomsmarkører kan gjenfinnes andre allerede eksisterende kliniske materialer, blant annet fra diabetikere og fra pasienter med kronisk pankreatitt og pankreaskreft. Til dette bruker vi en massespektrometrisk analyse som strømlinjeformer undersøkelse av et stort antal prøver (Serial Reaction Monitoring, SRM).

Jeg har også fått flerårige midler fra Helse Vest og dermed ansatt en tekniker med tilknytting til Probe-plattformen slik at jeg nå i Bergen kan utføre masse spectrometriske analyser jeg fikk erfaring med under oppholdet i Boston. Vi har foreløpig pilotdata som viser god overenskomst både mellom SRM og pilotdata fra proteomikk-analysen og mellom SRM og enzymanalyser for fordøyelsesenzymmer. Videre har jeg publisert et arbeid som seniorforfatter om adulte stamceller utviklet fra fibroblaster fra norske pasienter med enkelt-gen-diabetes (Teo et al, J Biol Chemistry, 2013).

Deltakere:

Helge Ræder (Prosjektleder, Haukeland/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (5)

Teo Adrian K K, Windmueller Rebecca, Johansson Bente B, Dirice Ercument, Njolstad Pal R, Tjora Erling, Raeder Helge, Kulkarni Rohit N
Derivation of human induced pluripotent stem cells from patients with maturity onset diabetes of the young.
J Biol Chem 2013 Feb 22;288(8):5353-6. Epub 2013 jan 10
PMID: 23306198

Ræder Helge, Vesterhus Mette, El Ouaamari Abdelfattah, Paulo Joao A, McAllister Fiona E, Liew Chong Wee, Hu Jiang, Kawamori Dan, Molven Anders, Gygi Steven P, Njølstad Pål R, Kahn C Ronald, Kulkarni Rohit N
Absence of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction in a transgenic model of carboxyl-ester lipase-MODY (maturity-onset diabetes of the young).
PLoS One 2013;8(4):e60229. Epub 2013 apr 2
PMID: 23565203

Rafaelsen Silje Hjorth, Raeder Helge, Fagerheim Anne Kristine, Knappskog Per, Carpenter Thomas O, Johansson Stefan, Bjerknes Robert
Exome sequencing reveals FAM20c mutations associated with fibroblast growth factor 23-related hypophosphatemia, dental anomalies, and ectopic calcification.
J Bone Miner Res 2013 Jun;28(6):1378-85.
PMID: 23325605

Tjora E, Wathle G, Erchinger F, Engjom T, Molven A, Aksnes L, Haldorsen I S, Dimcevski G, Raeder H, Njølstad P R
Exocrine pancreatic function in hepatocyte nuclear factor 1 β -maturity-onset diabetes of the young (HNF1B-MODY) is only moderately reduced: compensatory hypersecretion from a hypoplastic pancreas.
Diabet Med 2013 Aug;30(8):946-55. Epub 2013 apr 19
PMID: 23600988

Tjora Erling, Wathle Gaute, Engjom Trond, Erchinger Friedemann, Molven Anders, Aksnes Lage, Haldorsen Ingfrid Salvesen, Dimcevski Georg, Njølstad Pål Rasmus, Ræder Helge
Severe pancreatic dysfunction but compensated nutritional status in monogenic pancreatic disease caused by carboxyl-ester lipase mutations.
Pancreas 2013 Oct;42(7):1078-84.
PMID: 23770712

Forskerutdanning - postdoc 911577

Molecular alterations for targeted therapy in metastatic gynecologic cancer

Prosjektansvarlig: **Maria Th Barøy Ræder** (Maria.Rader@uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Kreft i livmoren er den vanligste formen for underlivskreft. Det er spesielt dersom kreftsykdommen sprer seg at behandling er vanskelig. Målet er å finne mekanismer for spredning og benytte kunnskapen til utvikle effektiv og målrettet behandling.

Prosjektet tar utgangspunkt i gynekologiske kreftprøver som er innsamlet ved Kvinneklivnikken ved Haukeland universitetssykehus over mange år.

Vi ønsker å identifiserer molekylære mekanismer som karakteriserer de mest aggressive kreftformene. Ulike molekylære mekanismer fører til at noen svulster oppfører seg fredelig, mens andre svulster blir mer aggressive og sprer seg lettere. Hvis man kan karakterisere disse molekylære mekanismene kan man klassifiserer kreftsvulster med høy risiko for spredning, og har et utgangspunkt for å skreddersy behandling til den enkelte pasient.

Spesifikt studerer vi markører som skiller svulster uten spredning fra svulster med spredning. Vi studerer også molekylære karakteristika ved metastasene per se. Det benyttes metoder som ser på gene-uttrykk, signalveisaktivering og DNA amplifikasjoner og funn er validert i cellemodell-system. Prosjektleder har i perioden juli 2010-juli 2011 vært ved Dana Farber Cancer Institute ved Harvard Medical School i Boston, USA. Det er etablert flere samarbeid, og en prosjektleder har vært med på et arbeid som viste hvordan kreftsvulster kan reagere på målrettet behandling med PIK3Ca hemmere (Lui et al, Nature Medicine).

Videre foreligger også resultater fra flere hel-genomiske undersøkelser og vi har identifisert nye markører både på gene- epigenetisk –og på signalveis-nivå som synes og være viktige for aggressive kreft-svulster. Spesifikt har vi funnet oppregulering av et gen som koder for et protein som fungerer som en positiv modulator for MYC. MYC aktivering er viktig for en rekke kreftformer og vi har allerede etablert et samarbeid for å utvikle en spesifikk hemmer av denne MYC-modulatoren.

Deltakere:

Maria B Ræder (Prosjektleder, Haukeland/Uib), Helge Salvesen (Leder av forskningsgruppe, Uit)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Wik Elisabeth, Ræder Maria B, Krakstad Camilla, Trovik Jone, Birkeland Even, Hoivik Erling A, Mjos Siv, Werner Henrica M J, Mannelqvist Monica, Stefansson Ingunn M, Oyan Anne M, Kalland Karl H, Akslen Lars A, Salvesen Helga B
Lack of estrogen receptor- α is associated with epithelial-mesenchymal transition and PI3K alterations in endometrial carcinoma. Clin Cancer Res 2013 Mar 1;19(5):1094-105. Epub 2013 jan 14
PMID: 23319822

Ræder Maria B, Birkeland Even, Trovik Jone, Krakstad Camilla, Shehata Shyemaa, Schumacher Steven, Zack Travis I, Krohn Antje, Werner Henrica Mj, Moody Susan E, Wik Elisabeth, Stefansson Ingunn M, Holst Frederik, Oyan Anne M, Tamayo Pablo, Mesirov Jill P, Kalland Karl H, Akslen Lars A, Simon Ronald, Beroukhir Rameen, Salvesen Helga B
Integrated genomic analysis of the 8q24 amplification in endometrial cancers identifies ATAD2 as essential to MYC-dependent cancers. PLoS One 2013;8(2):e54873. Epub 2013 feb 5
PMID: 23393560

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 behandlingstjeneste for leppe-kjeve-ganespalte.

Exposures in pregnancy and risk of oral clefts

Leppe- kjeve- ganespalte er en av de vanligste misdannelsene i hode-hals. To plastikkirurgiske avdelinger, ved Haukeland universitetssykehus og Rikshospitalet, behandler pasientgruppen i flerfaglige team. Forskningsprosjektene er i samarbeid med disse avdelingene og Universitetet i Bergen.

The influence of maternal fever and MTHFR-677C T on the risk of orofacial clefts in a nationwide cleft study from Norway. The 677C T variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) has previously been associated with an increased risk of orofacial clefts. This variant has shown a reduced enzyme activity at higher temperatures in vitro. Our hypothesis was that hyperthermia due to maternal fever may produce a more thermolabile MTHFR enzyme, leading to an increased risk of clefts among mothers who report frequent episodes of fever during the first-trimester of pregnancy. To investigate this, we examined a large collection of case-parent trios (n=573) and control-parent trios (n=763) in a population-based cleft study from Norway (1996-2001) and data on exposures during pregnancy. We found no higher risk for the mothers with 677 TT or CT variants and fever, and this result was presented at the Cleft2013 Congress in Orlando May-13.

Long-term medical and social consequences of being born with orofacial cleft. By linking national clinical data to information from national registries on medical disabilities, education, income, family status, social security benefits and unemployment compensation – we want to learn more about the ability of children born with orofacial clefts to cope with the demands of adulthood. The study is approved by Regional Committees for Medical and Health research Ethics and informed consent was required from the study subjects. Data from almost 3300 patients born between 1967 and 1992 is available for this study. The comparison group comprises all live born children registered in the National Birth Registry of Norway in the same time period, about two million births. Preliminary results were presented at the Cleft2013 Congress in Orlando May-13, and education is the first topic under preparation.

Prenatal ultrasound detection of orofacial cleft in national data from the Norwegian registry of Cleft Lip and Palate. Prenatal detection of malformations is registered in the Medical Birth Registry (MFR) of Norway since 1999. The Norwegian Registry of Cleft Lip and Palate was legalized by the authorities January 2011 and contains clinical data on all newborns referred for cleft treatment and information on prenatal diagnosis available from their mothers. REK's approval (2012/2144) is received and allows us to link these two data sources to describe the prenatal ultrasound detection rate of orofacial clefts in a national dataset of live births, pregnancies terminated after 12 weeks of gestation, stillbirths and perinatal deaths in Norway 1999-2012. We will study the accuracy of prenatal diagnosis related to cleft type and additional deformities and do descriptive analyzes of mothers and infants related to maternal age, parity, BMI, birth weight and certain risk factors and complications in pregnancy. When MFR 2012 data is available (expected in Febr-14) we will link with the Norwegian registry of Cleft Lip and Palate (three years) and start analyzing the data. The project is cooperation between the University of Bergen and the departments of plastic surgery at Haukeland University Hospital and Rikshospitalet.

Language development in children with cleft lip and palate. Project in cooperation with speak therapists at Statped Vest and The Faculty of Psychology at University of Bergen, waiting for REKs evaluation (application submitted Dec-13).

Deltakere:

Erik Berg (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Åse Sivertsen (Postdoktor, Haukeland/Uib), Hans Christian Sylvester-Jensen (Prosjektdeltaker), Miriam Gjerdevik (Prosjektdeltaker, Uib)

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Leppe-kjeve-ganespalteregisteret
(Registeret er en vesentlig datakilde.)

Forskerutdanning - postdoc 911781

Metabolic adverse effects of antipsychotic drugs

Prosjektansvarlig: **Silje Skrede** (silje.skrede@med.uib.no), Helse Bergen HF

Antipsykotiske medikamenter gir til dels alvorlige metabolske bivirkninger, samtidig som de er helt nødvendige for mange pasienter. Mer robuste funn i dyremodell gir bedre grunnlag for å sammenlikne med funn i pasientprøver.

Antipsykotiske medikamenter gir metabolske bivirkninger, som overvekt og sukkersyke. Overvekt skyldes i stor grad overspising som følge av økt sultfølelse. Vi har tidligere vist at den økte appetitten skyldes aktivering av el senter, hypothalamus, i hjernen. Det har imidlertid pågått en diskusjon rundt det sentrale molekylet AMPK i hypothalamus, der noen arbeider har tydet på at antipsykotikainduisert aktivering av dette molekylet gir økt sultfølelse, mens andre har ment at AMPK-aktivering ikke var nødvendig for antipsykotikainduisert sultfølelse. Studier av denne typen kan bare utføres i dyremodeller, og rotter har vært hyppigst brukt. En av årsakene til denne uenigheten rundt AMPK har vært at antipsykotiske medikamenter brytes raskt ned i rotte, slik at det er vanskelig å oppnå pålitelige nivåer av medikamenter i rotte. Vi har nå, som første forskningsgruppe, begynt å ta i bruk såkalte depotinjeksjoner, det vil si at antipsykotiske medikamenter injiseres i en muskel, og det blir frisatt litt og litt medikament over en periode på 2 uker. Dette gir høye og stabile nok nivåer av medikament til at vi har kunnet vise at aktivering av AMPK er viktig for antipsykoikainduisert appetittøkning. Samtidig pågår det rekruttering av pasienter i en større klinisk studie, der det tas blodprøver før oppstart av behandling med antipsykotiske medikamenter, og på flere tidspunkter etter oppstart. Vi er i ferd med å innhente tilbud på såkalt RNA-sekvensering av blodprøver fra disse pasientene, og det er hentet ut DNA fra de samme prøvene. Ettersom den nyre dyremodellen vår gir mer robuste resultater enn tidligere forsøk, har vi store forventninger til at enkelte av våre funn skal la seg validere i prøver fra pasienter. Dermed kan vi arbeide mer målrettet videre med mekanismene som gir metabolske bivirkninger.

Deltakere:

Silje Skrede (Postdoktor, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (3)

Skrede Silje, Steen Vidar Martin, Fernø Johan
Antipsychotic-induced increase in lipid biosynthesis: activation through inhibition?
J Lipid Res 2013 Feb;54(2):307-9. Epub 2012 des 7
PMID: 23220624

Contreras C, Novelle M G, Leis R, Diéguez C, Skrede S, López M
Effects of neonatal programming on hypothalamic mechanisms controlling energy balance.
Horm Metab Res 2013 Dec;45(13):935-44. Epub 2013 aug 2
PMID: 23913119

Steen Vidar M, Nepal Chirag, Erslund Kari M, Holdhus Rita, Nævdal Marianne, Ratvik Siri M, Skrede Silje, Håvik Bjarte
Neuropsychological Deficits in Mice Depleted of the Schizophrenia Susceptibility Gene CSMD1.
PLoS One 2013;8(11):e79501. Epub 2013 nov 14
PMID: 24244513

Forskerutdanning - postdoc 911721

Humorale og cellulære responser på inflammasjon

Prosjektansvarlig: Øyvind Sverre Svendsen (oyvind.sverre.svendsen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Milten er et sentralt immunologisk organ. Pasienter som mangler milt er utsatt for visse typer infeksjoner. Vi studerer kroppens inflammasjonsrespons og vil kartlegge miltens spesifikke rolle. For å gjøre dette, vil vi kartlegge endringer i miltens vevsvæske/lymfe og som inntreffer som respons på systemisk inflammasjon.

Sepsis er en stor utfordring i intensivmedisinen, med høy sykkelighet og dødelighet. Milten spiller en sentral rolle ved systemisk inflammasjonsrespons. Pasienter som får fjernet milten er utsatt for visse typer infeksjoner og må behandles i henhold til dette. Pasienter med redusert miltfunksjon har økt risiko for "overwhelming post-splenectomy infection" (OPSI) som er en tilstand med høy mortalitet. Vi studerer miltens funksjon ved en inflammasjon for å kunne beskrive dens rolle ved det systemiske inflammasjonsrespons syndrom (SIRS).

Et av kardinaltegnene på inflammasjon er hevelse, som igjen er et resultat av økt væskefiltrasjon i mikrosirkulasjonen. I milten skjer en lokal produksjon av inflammatoriske mediatorer, samt aktivering av celler. Dette representerer en del av immunforsvarets bekjempelse av sykdomsfremkallende mikrober. Immunresponsen kan gi uheldige bivirkninger som ødemutvikling, organdysfunksjon og organsvikt.

Vevsvæsken som produseres lokalt utgjør et unikt materiale for å studere den lokale organrespons. Lymfe antas å representere interstitiell væske, og vi tror at molekylære og cellulære studier av miltlymfe under en pågående inflammasjonstilstand kan gi viktige bidrag i forståelse av miltens rolle ved sepsis. Dette vil vi å gjøre ved å samle miltlymfe fra anesteserte griser i vivarium.

Prosjektets oppstart var 1. oktober 2012, og prosjektleder har 50 prosent postdoc-stipendiat for å gjennomføre studiene. I løpet av 2013 har vi klart å samle miltlymfe fra anesteserte griser, og dette representerer et normalmateriale. Vi er nå inne i en fase det dette skal gjennomføres under pågående inflammasjon. Teknikkene er svært krevende, og forsøkene krever tilstedeværelse av personell fra flere fagområder. Imidlertid ser det ut som at forsøkene lar seg gjennomføre i henhold til vår planlagte protokoll.

I løpet av første halvdel av 2014 er det planlagt eksperimenter med oppsamling av miltlymfe under pågående inflammasjon. Dette vil gi materiale for videre protein og celleanalyse. Parallelt med dette, vil vi analysere det normalmaterialet vi allerede har samlet.

Deltakere:

Øyvind Sverre Svendsen (Postdoktor, Haukeland/Uib), Bjørn Tore Gjertsen (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Paul Husby (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Helge Wiig (Medveileder, Uib), Olav Tenstad (Medveileder, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Markhus C E, Karlsen T V, Wagner Marek, Wagner M, Svendsen Ø S, Tenstad O, Alitalo K, Wiig H
Increased interstitial protein because of impaired lymph drainage does not induce fibrosis and inflammation in lymphedema.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2013 Feb;33(2):266-74. Epub 2013 jan 3
PMID: 23288156

Forskerutdanning - postdoc 911614

Prevention of hospitalization and nursing home placement for persons with dementia

Prosjektansvarlig: **Ingelin Testad** (tesi@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM).

Demensskolen - et undervisningsprogram for mennesker med demens i en tidlig fase av sykdomsutviklingen

Prosjektet innebærer at eldre med en demenssykdom i tidlig fase får anledning til å delta i et kursopplegg kalt "Demensskolen", gruppeundervisning som går over 12 uker. Hovedhensikten er å utsette innleggelse i sykehjem for personer med demens, samt øke livskvaliteten for den enkelte og deres familie.

Å få en demenssykdom beskrives av mange som blir rammet som en omfattende og isolerende endring av livet, og mange mister venner og noen eller alle sine viktige roller i samfunnet. Det er gjort lite for å opplæring og støtte til personen som får demens, slik at han/hun selv kan initiere nødvendige endringer i livet og bevare egen selvbestemmelse og verdighet.

Tidligere forskning basert på et lignende opplæringsprogram (Buettner and Fitzsimmons, 2009. "Promoting health in early-stage dementia: evaluation of a 12-week course") har vist at denne typen undervisning førte til utsettelse og i noen tilfeller utsettelse av sykehjemsinnleggelse. I tillegg viste deltagerne nedgang i depressive symptomer, og fikk bedret helsevanene sine. Forskningen viste at fysisk og mental aktivitet, god ernæring, gjennomføring av sikkerhetstiltak, redusert stress, rekreasjon, sosialt fellesskap og oppfølging er effektive virkemidler for å bedre livskvaliteten til personer med demens.

I "Demensskolen" vil man forsøke dette undervisningsopplegget i en større skala i Stavangerregionen i regi av Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM). Studien er en randomisert og kontrollert studie, og 200 deltagere vil bli randomisert til enten en intervensjons- eller kontrollgruppe med 100 deltagere i hver gruppe. Hver gruppe skal ha 12 samlinger à 2 timer, der det tas opp ett tema hver gang. Undervisningen gis av 2 veiledere i hver gruppe. Intervensjonsdeltagerne vil bli delt inn i 14 grupper, og det innebærer ca. 28 veiledere for å gjennomføre gruppeundervisningen.

Primærmål er livskvalitet og utsettelse av innleggelse i sykehjem. I tillegg vil sekundærmål være nevropsykiatriske symptom, funksjon og mestring.

Deltakere:

Ingelin Testad (Prosjektleder, Uis), Kristin Marie Aas Nordin (Prosjektdeltaker), Kristin Osland Lexow (Prosjektdeltaker), Målfrid Meling (Prosjektdeltaker)

Forskerutdanning - postdoc 911653

Identifikasjon av biomarkører for å finne årsaken til multippel sklerose

Prosjektansvarlig: **Øivind Grytten Torkildsen** (oivind.torkildsen@gmail.com), Helse Bergen HF
 Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for Multippel sklerose.

Prosjektets formål er å identifisere biomarkører for multippel sklerose (MS). MS er en immunmediert, inflammatorisk sykdom som rammer sentralnervesystemet. Det er den vanligste årsaken til uførhet hos unge voksne og årsaken til sykdommen er ukjent.

Viktigste oppnådde resultater i 2013:

Bidratt til å oppdage en ny signalvei for autoimmun nevroinflammasjon (etablerte at ubiquitin-kinasen Peli1 er uttrykt på mikroglia og fungerer som en nødvendig mediator av mikrogliaaktivering under EAE-induksjon). Videre bidratt til å vise at dette molekylet også ser ut til å ha en funksjon i dannelsen av helt nye MS-lesjoner. Dette funnet kan ha særlig stor betydning for fremtidig MS-forskning, blant annet fordi det kan danne grunnlaget for nye medisiner til behandling av MS. Studien ble publisert i tidsskriftet «Nature Medicine», som er verdens høyest rangerte tidsskriftet innen eksperimentell medisin.

De molekylære mekanismene som initierer MS, har til nå vært lite forstått. Gjennom forsøk hvor mus fikk induert eksperimentell autoimmun encefalitt, en dyremodell for multippel sklerose, var E3 ubiquitin-ligase Peli1 sterkt uttrykt i immunceller (mikroglia) i sentralnervesystemet. Peli1 fungerer som en nødvendig mediator for mikrogliaaktivering ved induksjonen av autoimmun encefalitt. Studien vår viste at Peli1 ser ut til å mediere induksjonen av proinflammatoriske cytokiner i mikroglia og dermed en sekundær rekruttering av inflammatoriske T-lymfocytter til sentralnervesystemet. Mus som manglet Peli1, utviklet ikke autoimmun encefalitt, til tross for produksjon av inflammatoriske T-lymfocytter i perifere lymfoide organer.

I studien vår fant vi også at Peli1 regulerte en signalvei gjennom toll-lignende reseptorer (TLR). Denne signalveien medierer degradering av MAP-kinase-inhibitoren Traf3 og bidrar til induksjon av gener involvert i mikrogliaaktivering og inflammasjon i sentralnervesystemet. I forsøk hvor Traf3 var slått ut, ble mikrogliaaktiveringen og sensitiviteten for autoimmun encefalitt gjenopprettet i mus som manglet Peli1.

I undersøkelser av genekspressjon i hjernevev fra pasienter med multippel sklerose, fant vi at Peli1 var uttrykt i svært tidlige faser av lesjonsdannelsen ved sykdommen. Dette gir grunn til å tro at Peli1 også kan ha en viktig og til nå ukjent funksjon i utviklingen av MS.

Deltakere:

Øivind Torkildsen (Postdoktor, Haukeland)

Vitenskapelige artikler i pubmed (10)

Fjær Sveinung, Bø Lars, Lundervold Arvid, Myhr Kjell-Morten, Pavlin Tina, Torkildsen Oivind, Wergeland Stig
 Deep gray matter demyelination detected by magnetization transfer ratio in the cuprizone model.
 PLoS One 2013;8(12):e84162. Epub 2013 des 30
 PMID: 24386344

Kvistad Silje Agnethe Stokke, Wergeland Stig, Torkildsen Øivind, Myhr Kjell-Morten, Vedeler Christian A
 [Neuromyelitis optica].
 Tidsskr Nor Laegeforen 2013 Oct;133(19):2057-61.
 PMID: 24129537

Holmøy Trygve, Løken-Amsrud Kristin Ingeleiv, Bakke Søren Jacob, Beiske Antonie G, Bjerve Kristian S, Hovdal Harald, Lilleås Finn, Midgard Rune, Pedersen Tom, Salyte Benth Jutrate, Torkildsen Oivind, Wergeland Stig, Myhr Kjell-Morten, Michelsen Annika E, Aukrust Pål, Ueland Thor
 Inflammation markers in multiple sclerosis: CXCL16 reflects and may also predict disease activity.
 PLoS One 2013;8(9):e75021. Epub 2013 sep 19
 PMID: 24069377

Xiao Yichuan, Jin Jin, Chang Mikyoung, Chang Jae-Hoon, Hu Hongbo, Zhou Xiaofei, Brittain George C, Stansberg Christine, Torkildsen Øivind, Wang Xiaodong, Brink Robert, Cheng Xuhong, Sun Shao-Cong
Peli1 promotes microglia-mediated CNS inflammation by regulating Traf3 degradation.
Nat Med 2013 May;19(5):595-602. Epub 2013 apr 21
PMID: 23603814

Ban Maria, Caillier Stacy, Mero Inger-Lise, Myhr Kjell-Morten, Celius Elisabeth G, Aarseth Jan, Torkildsen Øivind, Harbo Hanne F, Oksenberg Jorge, Hauser Stephen L, Sawcer Stephen, Compston Alastair
No evidence of association between mutant alleles of the CYP27B1 gene and multiple sclerosis.
Ann Neurol 2013 Mar;73(3):430-2. Epub 2013 feb 26
PMID: 23444327

Løken-Amsrud Kristin I, Myhr Kjell-Morten, Bakke Søren J, Beiske Antonie G, Bjerve Kristian S, Bjørnarå Bård T, Hovdal Harald, Lilleås Finn, Midgard Rune, Pedersen Tom, Benth Jurate Šaltyte, Torkildsen Øivind, Wergeland Stig, Holmøy Trygve
Alpha-tocopherol and MRI outcomes in multiple sclerosis--association and prediction.
PLoS One 2013;8(1):e54417. Epub 2013 jan 22
PMID: 23349882

Kampman Margitta T, Aarseth Jan Harald, Grytten Nina, Benjaminsen Espen, Celius Elisabeth Gulowsen, Dahl Ole Petter, Holmøy Trygve, Løken-Amsrud Kristin, Midgard Rune, Myhr Kjell-Morten, Risberg Geir, Vatne Anita, Torkildsen Oivind
Sex ratio of multiple sclerosis in persons born from 1930 to 1979 and its relation to latitude in Norway.
J Neurol 2013 Jun;260(6):1481-8. Epub 2013 jan 6
PMID: 23292231

Grytten Nina, Torkildsen Øivind, Aarseth Jan Harald, Benjaminsen Espen, Celius Elisabeth Gulowsen, Dahl Ole Petter, Holmøy Trygve, Løken-Amsrud Kristin, Midgard Rune, Myhr Kjell-Morten, Risberg Geir, Vatne Anita, Kampman Margitta T
Month of birth as a latitude-dependent risk factor for multiple sclerosis in Norway.
Mult Scler 2013 Jul;19(8):1028-34. Epub 2012 des 20
PMID: 23257620

Torkildsen Ø, Løken-Amsrud K I, Wergeland S, Myhr K-M, Holmøy T
Fat-soluble vitamins as disease modulators in multiple sclerosis.
Acta Neurol Scand Suppl 2013.
PMID: 23190287

Løken-Amsrud Kristin I, Myhr Kjell-Morten, Bakke Søren J, Beiske Antonie G, Bjerve Kristian S, Bjørnarå Bård T, Hovdal Harald, Lilleås Finn, Midgard Rune, Pedersen Tom, Benth Jurate Šaltyte, Torkildsen Øivind, Wergeland Stig, Holmøy Trygve
Retinol levels are associated with magnetic resonance imaging outcomes in multiple sclerosis.
Mult Scler 2013 Apr;19(4):451-7. Epub 2012 aug 20
PMID: 22907941

Øvrige vitenskapelige artikler (2)

A.E. Nystad AE, Wergeland S, Aksnes L, Myhr KM, Bø L, Torkildsen Ø.
High dose vitamin D3 improves remyelination and oligodendrocyte maturation in the cuprizone model
MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL. 2013; 19: (S1) 74–558

Kvistad S, Myhr KM, Holmøy T, Bakke S, Beiske AG, Bjerve KS, Hovdal H, Løken-Amsrud KI, Lilleås F, Midgard R, Njølstad G, Pedersen T, Šaltyte Benth J, Wergeland S, Torkildsen Ø
Antibodies to Epstein-Barr virus and MRI disease activity in multiple sclerosis.
MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL 2013; 19: (S1) 74–558

Forskerutdanning - postdoc 911720

Identifisering av nye gener som fører til mitokondriesykdom

Prosjektansvarlig: **Janniche Torsvik** (janniche.torsvik@med.uib.no), Helse Bergen HF

Mitokondriane har ei sentral rolle i både energiproduksjon og ei rekke andre cellulære prosessar, og genfeil som fører til nedsatt mitokondriefunksjon kan forårsake ei rekke ulike sjukdommar. Målet med dette prosjektet er å identifisere nye genar som er involvert i mitokondriesjukdom og samtidig finne ut korleis disse genane fører til sjukdom.

Mitokondriane fins i nesten alle cellene i kroppen. Dei har som hovudoppgåve å omforme energien frå maten me et til energi som cellene kan bruke. Nedsett mitokondriefunksjon fører til ei rekke ulike sjukdommar, og vev som krev mykje energi, som hjernen og musklane, er særleg sårbare. I dette prosjektet jobbar me med enkelpasientar som har påvist mitokondriesjukdom men der årsaka er ukjend. Me brukar djupsekvensering for å identifisere gener som er involvert i denne typen sjukdom, og prøver å finne mekanismen bak sjukdomsutviklinga ved å undersøke celler frå pasienten som me dyrkar i laboratoriet. Målet er å forstå kvifor mitokondriesjukdom oppstår, og å lære meir om mitokondriane generelt.

I 2013 har eg jobba me eit svært spennande prosjekt som potensielt kan vise ei funksjonell samanheng mellom mitokondriane og Alzheimers sjukdom. I ein familie med mitokondriesjukdom blei det funne ein homozygot mutasjon i eit gen som kodar for eit enzym som degraderer korte peptider i mitokondriane. Eit av substrata til dette enzymet er amyloid-beta, eit neurotoksisk peptid involvert i patogenesa til Alzheimers sjukdom. Eg har fått hudceller frå pasienten og dyrkar disse i laboratoriet. Undersøkingar viser at cellene har ei høg grad av mitokondriesvikt og at defekten påverkar heile respirasjonskjeda. Vidare arbeid blir å sjå om dette har ein samanheng med opphoping av protein i mitokondriane. I forbindelse med dette prosjektet har eg vore 2 veker i Cambridge i gruppa til Prof Zeviani på Mitochondrial Research Senter. Eg skal fortsetje dette samarbeidet det neste året og me satsar på å få i gong ein musemodell i løpet av 2014.

Deltakere:

Laurence Bindoff (Prosjektleder, Uib/Haukeland), Janniche Torsvik (Postdoktor, Uib)

Forskerutdanning - postdoc 911717

Individualized therapy based on molecular alterations in gynecologic cancer

Prosjektansvarlig: **Jone Trovik** (jone.trovik@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Individualisert behandling basert på molekylære endringer i underlivskreft

Vi vil undersøke ulike molekylære endringer i kreftvevet før behandling (utskrap fra livmorslimhinnen) og fra svulsten når livmoren fjernes ved operasjon (hysterektomi) og se på endringer av disse faktorene i kreftvevet i eventuelle tilbakefallssvulster. Vi vil så se om markørene kan forutsi effekt av den tilleggsbehandling som pasienten mottar.

Kreft i livmorslimhinnen (endometriet) er den vanligste underlivskreft hos norske kvinner, og den er økende. De fleste blir oppdaget på et tidlig stadium med god prognose men ved utbredt sykdom (spredning allerede på diagnosetidspunktet) eller ved senere tilbakefall, er overlevelsen dårlig. Tilgjengelig tilleggsbehandling med antihormonell terapi har gitt liten respons, mens cellegift oftest har gitt relativt kortvarig effekt med til dels store bivirkninger.

Vi ønsker å undersøke ulike molekylære endringer i kreftvevet både før behandling (i utskrap fra livmorslimhinnen) og fra svulsten når den fjernes ved operasjon (hysterektomi) og se på endringer av disse faktorene i kreftvevet i nye svulster hvis pasienten får tilbakefall. Vi vil så se om markørene kan predikere effekt av den tilleggsbehandling som pasienten har mottatt.

MoMaTEC er en stor internasjonal multisenterstudie hvor mer enn 1500 kvinner med endometriekreft er inkludert så langt. Vi har samlet vevsprøver fra utskrap og livmorsvulsten som er blitt undersøkt for en rekke molekylære faktorer både ved immunfarging (proteinpåvisning) og for genuttrykk (DNA/RNA undersøkelser). Nå gjør vi videre tilsvarende undersøkelser i spredningssvulster/tilbakefall.

Vi har tidligere vist at høyt uttrykk av kreftproteinene Stathmin korrelerer med en overaktiv signalvei i kreftcellene (PI3Kinasesignalveien). Vi vil undersøke om Stathmin og andre markører kan forutsi effekt av medikamenter som hemmer denne signalveien (som mTOR hemmere og PI3Kinase hemmere) og om endringer av disse markørene ved gjentatte vevsprøver ved nye svulster hos pasientene kan gjenspeile endret effekt av behandlingen. Nå har vi vist at phospho-Stathmin er assosiert med denne PI3Kinase hemmingen. Likeledes har vi vist at svulster med lavt uttrykk av hormonreseptorer for østrogen og progesteron i utskrap har økt risiko for lymfeknutespredning og dårlig overlevelse.

I tillegg til syv norske og to europeiske avdelinger som deltar i MoMaTEC studien, er det pågående samarbeid med MIT, Boston, USA og Prince of Wales Hospital, Hong Kong, Kina.

Deltakere:

Jone Trovik (Postdoktor)

Vitenskapelige artikler i pubmed (10)

Wik Elisabeth, Ræder Maria B, Krakstad Camilla, Trovik Jone, Birkeland Even, Hoivik Erling A, Mjos Siv, Werner Henrica M J, Mannelqvist Monica, Stefansson Ingunn M, Oyan Anne M, Kalland Karl H, Akslen Lars A, Salvesen Helga B
Lack of estrogen receptor- α is associated with epithelial-mesenchymal transition and PI3K alterations in endometrial carcinoma. Clin Cancer Res 2013 Mar 1;19(5):1094-105. Epub 2013 jan 14
PMID: 23319822

Wik Elisabeth, Birkeland Even, Trovik Jone, Werner Henrica M J, Hoivik Erling A, Mjos Siv, Krakstad Camilla, Kusonmano Kanthida, Mauland Karen, Stefansson Ingunn M, Holst Frederik, Petersen Kjell, Oyan Anne M, Simon Ronald, Kalland Karl H, Ricketts William, Akslen Lars A, Salvesen Helga B
High phospho-Stathmin(Serine38) expression identifies aggressive endometrial cancer and suggests an association with PI3K inhibition. Clin Cancer Res 2013 May 1;19(9):2331-41. Epub 2013 mar 28
PMID: 23538402

- Werner H M J, Trovik J, Marcickiewicz J, Tingulstad S, Staff A C, Engh M E, Oddenes K, Rokne J A, Tjugum J, Lode M S, Amant F, Salvesen H B
A discordant histological risk classification in preoperative and operative biopsy in endometrial cancer is reflected in metastatic risk and prognosis.
Eur J Cancer 2013 Feb;49(3):625-32. Epub 2012 okt 1
PMID: 23036850
- Werner Henrica M J, Berg Anna, Wik Elisabeth, Birkeland Even, Krakstad Camilla, Kusonmano Kanthida, Petersen Kjell, Kalland Karl H, Oyan Anne M, Akslen Lars A, Trovik Jone, Salvesen Helga B
ARID1A loss is prevalent in endometrial hyperplasia with atypia and low-grade endometrioid carcinomas.
Mod Pathol 2013 Mar;26(3):428-34. Epub 2012 okt 19
PMID: 23080032
- Trovik Jone, Wik Elisabeth, Werner Henrica M J, Krakstad Camilla, Helland Harald, Vandenput Ingrid, Njolstad Tormund S, Stefansson Ingunn M, Marcickiewicz Janusz, Tingulstad Solveig, Staff Anne C, MoMaTEC study group, Amant Frederic, Akslen Lars A, Salvesen Helga B
Hormone receptor loss in endometrial carcinoma curettage predicts lymph node metastasis and poor outcome in prospective multicentre trial.
Eur J Cancer 2013 Nov;49(16):3431-41. Epub 2013 aug 8
PMID: 23932335
- Raeder Maria B, Birkeland Even, Trovik Jone, Krakstad Camilla, Shehata Shyemaa, Schumacher Steven, Zack Travis I, Krohn Antje, Werner Henrica Mj, Moody Susan E, Wik Elisabeth, Stefansson Ingunn M, Holst Frederik, Oyan Anne M, Tamayo Pablo, Mesirov Jill P, Kalland Karl H, Akslen Lars A, Simon Ronald, Beroukhim Rameen, Salvesen Helga B
Integrated genomic analysis of the 8q24 amplification in endometrial cancers identifies ATAD2 as essential to MYC-dependent cancers.
PLoS One 2013;8(2):e54873. Epub 2013 feb 5
PMID: 23393560
- Njolstad Tormund S, Engerud Hilde, Werner Henrica M J, Salvesen Helga B, Trovik Jone
Preoperative anemia, leukocytosis and thrombocytosis identify aggressive endometrial carcinomas.
Gynecol Oncol 2013 Nov;131(2):410-5. Epub 2013 sep 1
PMID: 24004646
- Mackay Helen J, Eisenhauer Elizabeth A, Kamel-Reid Suzanne, Tsao Ming, Clarke Blaise, Karakasis Katherine, Werner Henrica M J, Trovik Jone, Akslen Lars A, Salvesen Helga B, Tu Dongsheng, Oza Amit M
Molecular determinants of outcome with mammalian target of rapamycin inhibition in endometrial cancer.
Cancer 2013 Oct 25. Epub 2013 okt 25
PMID: 24166148
- Haldorsen Ingrid S, Grüner Renate, Husby Jenny A, Magnussen Inger J, Werner Henrica M J, Salvesen Oyvind O, Bjørge Line, Stefansson Ingunn, Akslen Lars A, Trovik Jone, Taxt Torfinn, Salvesen Helga B
Dynamic contrast-enhanced MRI in endometrial carcinoma identifies patients at increased risk of recurrence.
Eur Radiol 2013 Oct;23(10):2916-25. Epub 2013 jun 4
PMID: 23732687
- Delahanty Ryan J, Xiang Yong-Bing, Spurdle Amanda, Beeghly-Fadiel Alicia, Long Jirong, Thompson Deborah, Tomlinson Ian, Yu Herbert, Lambrechts Diether, Dörk Thilo, Goodman Marc T, Zheng Ying, Salvesen Helga B, Bao Ping-Ping, Amant Frederic, Beckmann Matthias W, Coenegrachts Lieve, Coosemans An, Dubrowinskaja Natalia, Dunning Alison, Runnebaum Ingo B, Easton Douglas, Ekici Arif B, Fasching Peter A, Halle Mari K, Hein Alexander, Howarth Kimberly, Gorman Maggie, Kaydarova Dilyara, Krakstad Camilla, Lose Felicity, Lu Lingeng, Lurie Galina, O'Mara Tracy, Matsuno Rayna K, Pharoah Paul, Risch Harvey, Corssen Madeleine, Trovik Jone, Turmanov Nurzhan, Wen Wanqing, Lu Wei, Cai Qiuyin, Zheng Wei, Shu Xiao-Ou
Polymorphisms in inflammation pathway genes and endometrial cancer risk.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013 Feb;22(2):216-23. Epub 2012 des 5
PMID: 23221126

The contribution of olfactory assessment in the examination of cognitive decline

Prosjektansvarlig: **Eike Wehling** (Eike.Wehling@psybp.uib.no), Haraldsplass Diagonale Sykehus

Undersøkelse av luktesansen ved kognitiv reduksjon – en mulig prediktor for demens?

Prosjektet undersøker longitudinell utvikling av middelaldrende og eldre menneskes evne til å identifisere lukter og hvordan dette henger sammen med forandringer i deres kognitive funksjonsnivå. Ved gjentatte målinger ønsker vi å vurdere om mål på denne evnen egner seg til å avdekke tidligere tegn på en kognitiv funksjon som kan være en begynnende demenstilstand.

De siste årene ble det publisert studier som viser at evnen til å identifisere lukter kan være svekket i lang tid før et individ viser symptomer på en demenssykdom og lang tid før det stilles en klinisk diagnose. Samtidig ses det betydelig overlapp mellom gruppene, dvs. normal aldrende eldre med en vanlig reduksjon i luktesansen og eldre som etter hvert utvikler kognitiv svikt.

Foreløpig er det få studier som har undersøkt utviklingen av både luktesansen og kognitive mål longitudinelt og resultatene er ikke entydige. Noen studier finner at mål på luktidentifikasjon kan brukes som prediktor for kognitiv nedgang mens en nylig studie ikke støtter funnene. Forskjellene mellom studiene er blant annet antall datainnsamlingspunkter, antall deltagere, innsamlingsperioder, og instrumenter som ble brukt. Et mål i prosjektet var derfor å replisere tidligere funn ved å analysere utvikling av både evnen til å identifisere lukt samt kognitive mål og å finne ut om luktidentifikasjon kunne brukes som prediktor for kognitive mål.

Våre data som inkluderer n = 107 deltagere ved 3 datainnsamlingspunkter over en 6 års periode viser en signifikant nedgang i evnen til å identifisere lukter. Videre viser resultatene at lukt som mål kan predikere verbal episodisk hukommelse men ingen andre kognitive mål som mental prosesseringshastighet, eksekutive fungering eller språk. Styrker av denne studien er at vi brukte blandet effekt modeller (mixed effect models) som gir estimator av baseline nivå og forandringstakt for variabler av interesse. Slike modeller inkluderer individuelle forskjeller mht. gjennomsnittlige nivå og individuelle forandringer. Videre brukte vi standardiserte og klinisk anerkjente tester ved alle mål.

Andre analyser fra prosjektet hadde fokus på selv-rapportering av luktesansen. Generelt er det kjent at spørsmål angående funksjon av luktesansen er lite sensitive (evnen til å rapportere korrekt at en ha en svekket/reduert luktesans) og ligger rundt 20 % i aldergrupper inkludert i vår studie. Spesifisiteten (evnen til å rapportere korrekt at en ha en normal fungerende luktesans) pleier å være noe høyere og ligge rundt 90 %. Så lenge har det vært lite fokus på om spørsmålene i undersøkelser relateres til lukt-sensitivitet (evnen til å oppdage en lukt) eller det å kunne benevne (identifisere) en lukt. Ved å formulere konkrete spørsmål mht. både lukt sensitivitet og identifikasjon og ved å konkretisere hva individet skulle sammenligne funksjonsnivået sitt med i) jevnaldrende av samme kjønn og ii) forandringer i forhold til tidligere i livet, fant vi at sensitiviteten av spørsmålene kan forbedres/økes opp til 37 % ved å spørre etter forandringer. Resultatene viste også at spørsmål om luktfunksjon relateres hyppigere til hvor godt et individ er til å oppdage en lukt enn å kunne identifisere/benevne den. Mens tidligere funn ble foreslått til å tyde på at det å være "uvitende" om en redusert luktesans kan være en unik prediktor for demens viser resultatene fra våre data at også kognitiv vel-fungerende eldre mennesker har vansker med å rapportere en svekket/tapt luktfunksjon. Ved å koble sammen data fra prosjektet med data fra et slagprosjekt som inkluderer n = 142 kroniske slagpasienter, der n = 74 ble utredet med en lukttest fant vi at et signifikant høyere antall slagpasienter har redusert luktesans.

Deltakere:

Eike Wehling (Postdoktor, Haukeland/Uib)

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Berget, A.M., Wehling, E., Ader, T., Brunner, I.C.

Effekt av utgangstilling på våkenhet hos pasienter med redusert bevissthet etter ervervet hjerneskade

Nordic Network Meeting for Neurorehabilitation, København, Danmark

Forskerutdanning - postdoc 911651

Hip fracture and cardiovascular disease: shared etiology? The Hordaland Health Study

Prosjektansvarlig: **Jannike Øyen** (jannike.oyen@kir.uib.no), Helse Bergen HF

Hoftebrudd og hjerte-karsykdom: Felles etiologi? Helseundersøkelsen i Hordaland

Forekomsten av osteoporose og hjertekarsykdom er høy. Erkjennelsen av at ulike forhold ved levestsett ofte disponerer for både osteoporose og hjertekarsykdom, antyder at det kan være felles mekanismer for de to sykdommene. Det er imidlertid ikke påvist spesielle kostvaner eller metabolske faktorer utenom diabetes som disponerer for begge tilstandene

Data fra HUSK 1997-99 (N=7000, født 1925-27/1950-51) er koblet med hoftebrudd og hjerte-karsykdom innhentet fra utskrivingsdiagnoser for alle sykehusinnleggelser t.o.m. 2010. Spørreskjemaer er brukt til å innhente informasjon om helse, livsstil og kosthold (169-FFQ). Beinmineraltetthet og kroppssammensetning er målt med DXA. Høyde, vekt samt blodtrykk er målt, og det er gjennomført analyse av en rekke blodparametre som blant annet cholin, betain, dimetylglycin, kolesteroler, triglycider, blodsukker, kreatinin (nyrefunksjon), kotinin (mengden nikotin i blodet) og vitaminer.

Prosjektets første artikkel: "Smoking and body fat mass in relation to bone mineral density and hip fracture: the Hordaland Health Study". Røyking og lav fettmasse er kjente risikofaktorer for osteoporose, og det er påvist at hjerte-karsykdom hos tynne mennesker i stor grad kan forklares av røyking. Den kombinerte effekten av røykeeksponering og fettmasse på beinmineraltetthet og risikoen for senere hoftebrudd er imidlertid ikke kjent. Artikkelen skal sendes inn til andre gangs review i Plos one i januar 2014.

Prosjektets andre artikkel: "Plasma choline, nicotine exposure and risk of low bone mineral density and hip fracture: the Hordaland Health Study". Cholin finnes i en rekke matvarer og dannes også i kroppen. Cholin er den umiddelbare forløper av betain. Høye nivåer av plasma cholin har vært knyttet til økt risiko for akutt hjerteinfarkt. Våre resultater viser at lave nivåer av plasma cholin er assosiert til lav beinmineraltetthet og økt risiko for hoftebrudd. Artikkelen er publisert i Journal of Bone and Mineral Research: Plasma choline, nicotine exposure, and risk of low bone mineral density and hip fracture: the hordaland health study. Oyen J, Nygård OK, Gjesdal CG, Ueland PM, Apalset EM, Schartum-Hansen H, Vollset SE, Meyer K, Tell GS. J Bone Miner Res. 2014 Jan;29(1):242-50. doi: 10.1002/jbmr.2025. PMID: 23794246 [PubMed - in process].

Prosjektets tredje artikkel: "Dimethylglycine, nicotine exposure and risk of low bone mineral density and hip fracture: the Hordaland Health Study". Dimetylglycin er et biprodukt i metabolismen av cholin og er relatert til lipidmetabolismen. Høye nivåer av plasma dimetylglycin har vært knyttet til økt risiko for akutt hjerteinfarkt, men assosiasjonen til osteoporose er ikke kjent. Artikkelen vil bli sendt inn til aktuelt tidsskrift i løpet av februar 2014.

Deltakere:

Jannike Øyen (Postdoktor, Uib), Ellen M Apalset (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Eva Kristine Ringdal Pedersen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Gard Frodal Svingen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Haakon E Meyer (Prosjektdeltaker, Uio/Fhi), Hall Schartum-Hansen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Klaus Meyer (Prosjektdeltaker, Uib), Per Magne Ueland (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Stein Atle Lie (Prosjektdeltaker, Uni/Uib), Stein Emil Vollset (Prosjektdeltaker, Fhi/Uib), Grethe S Tell (Hovedveileder, Fhi/Uib), Clara Gram Gjesdal (Medveileder, Haukeland/Uib), Ottar Nygård (Medveileder, Uib/Haukeland)

Forskningsprosjekt 911628

Biological Markers and Novel Targets in Aggressive Breast and Prostate Cancer

Prosjektansvarlig: **Lars A. Akslen** (lars.akslen@gades.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Biologiske markører og behandlingsmål ved brystkreft og prostatakreft
Identifisering og gradering av aggressive kreftsvulster er viktig for mer målrettet og effektiv behandling og oppfølging. Dette kan oppnås ved gode markører (biomarkører) for sentrale tumorbiologiske mekanismer. Vår forskningsgruppe arbeider med svulstenes mikromiljø, særlig angiogenese (dannelse av blodkar), et nytt mål for behandling.

Prosjektet har en todelt målsetting: kartlegge mekanismer for angiogenese og tumorspredning i eksperimentelle modeller (celler), og validere funn ved undersøkelse av humane kreftsvulster, opp mot klinisk-patologisk profil, biologisk fenotype, og sykdomsforløp. Hensikten er å fokusere på mekanismer og markører for aggressive subgrupper av brystkreft og maligne svulster i prostata. To hovedmekanismer blir studert: tumor-vasculær interaksjon, hvordan tumorceller utnytter økt angiogenese for spredning, og epitelial-mesenchymal transisjon (EMT), hvordan tumorceller reaktiverer embryonale celleprogram for å oppnå større grad av invasivitet og økt spredning. Vi fokuserer særlig på vasculær proliferasjon, endotelaktivering og markører for dette. Tumorhypoksi studeres i relasjon til disse mekanismer og hvordan fenotypisk seleksjon og progresjon påvirkes. Tidligere studier i vår gruppe har vist at ved brystkreft har den nylig beskrevne basaloide subtype, som viser sammenheng med arvelig disponering (BRCA1-mutasjoner) og har et mer aggressivt forløp, signifikant økt angiogenese. Prosjektet studerer mekanismer for dette, samt validerer markører for hvordan pasientene kan bli bedre identifisert. Vi har funnet at både angiogenese og EMT er av vesentlig betydning for progresjon av prostatakreft, og at dette kan forsterkes ved tumorhypoksi. Funnene er av betydelig interesse og kan bidra til mer målrettet diagnostikk og behandling for denne pasientgruppen.

AKTIVITET 2013: Arbeid med validering av angiogenesemarkører ved brystkreft har pågått og resultater er publisert. To PhD-prosjekter pågår, og 5 postdocer er involvert i prosjektet. Det er utført tidkrevende arbeid med å etablere cellemodeller og metoder for proteomisk analyse av molekylære subtyper av brystkreft (basaloide og lumbinale). Analyser av genekspressjonsmønstre er utført og datastudier pågår. I tillegg er utført et delprosjekt om mekanismer for metastasering, og hemming av dette, ved prostatakreft. Cellemodeller for angiogenese benyttes og har allerede vist meget interessante forskjeller som bearbeides videre.

Forskningsgruppen består i dag av om lag 25 medlemmer inkludert 8 PhD-kandidater og en rekke postdocer. Gruppen fikk i 2013 (sammen med samarbeidspartnere) status som Senter for fremragende forskning (NFR); CENTRE FOR CANCER BIOMARKERS CCBIO, med prosjektleder Akslen som senterleder.

Deltakere:

Lars A. Akslen (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/Uib), Gøril Knutsvik (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Anna Blois (Postdoktor, Uib), Elisabeth Wik (Postdoktor, Uib), Even Birkeland (Postdoktor, Uib), Ingunn Marie Stefansson (Postdoktor, Uib/Haukeland), Monica Mannelqvist (Postdoktor, Uib), Christian Beisland (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Jarle Arnes (Prosjektdeltaker, Uib), Karin Collett (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Karsten Gravdal (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Ole Johan Halvorsen (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Yngve Nygård (Prosjektdeltaker, Haukeland)

Vitenskapelige artikler i pubmed (25)

Werner Henrica M J, Berg Anna, Wik Elisabeth, Birkeland Even, Krakstad Camilla, Kusonmano Kanthida, Petersen Kjell, Kalland Karl H, Oyan Anne M, Akslen Lars A, Trovik Jone, Salvesen Helga B
ARID1A loss is prevalent in endometrial hyperplasia with atypia and low-grade endometrioid carcinomas.
Mod Pathol 2013 Mar;26(3):428-34. Epub 2012 okt 19
PMID: 23080032

Ojesina Akinyemi I, Lichtenstein Lee, Freeman Samuel S, Pedamallu Chandra Sekhar, Imaz-Rosshandler Ivan, Pugh Trevor J, Cherniack Andrew D, Ambrogio Lauren, Cibulskis Kristian, Bertelsen Bjørn, Romero-Cordoba Sandra, Treviño Victor, Vazquez-Santillan Karla, Guadarrama Alberto Salido, Wright Alexi A, Rosenberg Mara W, Duke Fujiko, Kaplan Bethany, Wang Rui, Nickerson Elizabeth, Walline Heather M, Lawrence Michael S, Stewart Chip, Carter Scott L, McKenna Aaron, Rodriguez-Sanchez Iram P, Espinosa-Castilla Magali, Woie Kathrine, Bjorge Line, Wik Elisabeth, Halle Mari K, Hoivik Erling A, Krakstad Camilla, Gabiño Nayeli Belem, Gómez-Macías Gabriela Sofía, Valdez-Chapa Lezmes D, Garza-Rodríguez María Lourdes, Maytorena German, Vazquez Jorge, Rodea Carlos, Cravioto Adrian, Cortes Maria L, Greulich Heidi, Crum Christopher P, Neuberg Donna S, Hidalgo-Miranda Alfredo, Escareno Claudia Rangel, Akslen Lars A, Carey Thomas E, Vintermyr Olav K, Gabriel Stacey B, Barrera-Saldaña Hugo A, Melendez-Zajgla Jorge, Getz Gad, Salvesen Helga B, Meyerson Matthew
Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas.
Nature 2013 Dec 25. Epub 2013 des 25
PMID: 24390348

Geisler Jürgen, Bachmann Ingeborg M, Nyakas Marta, Helsing Per, Fjøsne Hans E, Mæhle Lovise Olaug, Aamdal Steinar, Eide Nils A, Svendsen Henrik L, Straume Oddbjørn, Robsahm Trude E, Jacobsen Kari D, Akslen Lars A
Malignant melanoma--diagnosis, treatment and follow-up in Norway.
Tidsskr Nor Laegeforen 2013 Oct 29;133(20):2154-9.
PMID: 24172628

Mackay Helen J, Eisenhauer Elizabeth A, Kamel-Reid Suzanne, Tsao Ming, Clarke Blaise, Karakasis Katherine, Werner Henrica M J, Trovik Jone, Akslen Lars A, Salvesen Helga B, Tu Dongsheng, Oza Amit M
Molecular determinants of outcome with mammalian target of rapamycin inhibition in endometrial cancer.
Cancer 2013 Oct 25. Epub 2013 okt 25
PMID: 24166148

Ladstein Rita G, Bachmann Ingeborg M, Straume Oddbjørn, Akslen Lars A
Nestin expression is associated with aggressive cutaneous melanoma of the nodular type.
Mod Pathol 2013 Sep 13. Epub 2013 sep 13
PMID: 24030749

Nygård Yngve, Haukaas Svein A, Halvorsen Ole J, Gravidal Karsten, Frugård Jannicke, Akslen Lars A, Beisland Christian
A positive real-time elastography is an independent marker for detection of high-risk prostate cancers in the primary biopsy setting.
BJU Int 2013 Aug 12. Epub 2013 aug 12
PMID: 24053494

Arnesen Thomas, Glomnes Nina, Strømsøy Siri, Knappskog Stian, Heie Anette, Akslen Lars A, Grytaas Marianne, Varhaug Jan Erik, Gimm Oliver, Brauckhoff Michael
Outcome after surgery for primary hyperaldosteronism may depend on KCNJ5 tumor mutation status: a population-based study from Western Norway.
Langenbecks Arch Surg 2013 Aug;398(6):869-74. Epub 2013 jun 19
PMID: 23778974

Haldorsen Ingfrid S, Grüner Renate, Husby Jenny A, Magnussen Inger J, Werner Henrica M J, Salvesen Oyvind O, Bjørge Line, Stefansson Ingunn, Akslen Lars A, Trovik Jone, Taxt Torfinn, Salvesen Helga B
Dynamic contrast-enhanced MRI in endometrial carcinoma identifies patients at increased risk of recurrence.
Eur Radiol 2013 Oct;23(10):2916-25. Epub 2013 jun 4
PMID: 23732687

Engstrøm M J, Opdahl S, Hagen A I, Romundstad P R, Akslen L A, Haugen O A, Vatten L J, Bofin A M
Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients.
Breast Cancer Res Treat 2013 Aug;140(3):463-73. Epub 2013 jul 31
PMID: 23901018

Ozhand Ali, Lee Eunjung, Wu Anna H, Ellingjord-Dale Merete, Akslen Lars A, McKean-Cowdin Roberta, Ursin Giske
Variation in inflammatory cytokine/growth-factor genes and mammographic density in premenopausal women aged 50-55.
PLoS One 2013;8(6):e65313. Epub 2013 jun 7
PMID: 23762340

Pedersen Torbjorn O, Blois Anna L, Xing Zhe, Xue Ying, Sun Yang, Finne-Wistrand Anna, Akslen Lars A, Lorens James B, Leknes Knut N, Fristad Inge, Mustafa Kamal
Endothelial microvascular networks affect gene-expression profiles and osteogenic potential of tissue-engineered constructs.
Stem Cell Res Ther 2013 May 17;4(3):52. Epub 2013 mai 17
PMID: 23683577

Klingen Tor A, Chen Ying, Suhrke Pål, Stefansson Ingunn M, Gundersen Marian D, Akslen Lars A
Expression of thyroid transcription factor-1 is associated with a basal-like phenotype in breast carcinomas.
Diagn Pathol 2013;8():80. Epub 2013 mai 15
PMID: 23675755

Veinalde Ruta, Ozola Aija, Azarjana Kristine, Molven Anders, Akslen Lars A, Donina Simona, Proboka Guna, Cema Ingrida, Baginskis Ainars, Pjanova Dace
Analysis of Latvian familial melanoma patients shows novel variants in the noncoding regions of CDKN2A and that the CDK4 mutation R24H is a founder mutation.
Melanoma Res 2013 Jun;23(3):221-6.

PMID: 23546221

Catena Raúl, Bhattacharya Nandita, El Rayes Tina, Wang Suming, Choi Hyejin, Gao Dingcheng, Ryu Seongho, Joshi Natasha, Bielenberg Diane, Lee Sharrell B, Haukaas Svein A, Gravdal Karsten, Halvorsen Ole J, Akslen Lars A, Watnick Randolph S, Mittal Vivek

Bone marrow-derived Gr1+ cells can generate a metastasis-resistant microenvironment via induced secretion of thrombospondin-1.

Cancer Discov 2013 May;3(5):578-89. Epub 2013 apr 30

PMID: 23633432

Moestue Siver A, Huuse Else M, Lindholm Evita M, Bofin Anna, Engebraaten Olav, Mælandsmo Gunhild M, Akslen Lars A, Gribbestad Ingrid S

Low-molecular contrast agent dynamic contrast-enhanced (DCE)-MRI and diffusion-weighted (DW)-MRI in early assessment of bevacizumab treatment in breast cancer xenografts.

J Magn Reson Imaging 2013 Nov;38(5):1043-53. Epub 2013 mar 21

PMID: 23908122

Hoem Dag, Straume Oddbjørn, Immervoll Heike, Akslen Lars A, Molven Anders

Vascular proliferation is associated with survival in pancreatic ductal adenocarcinoma.

APMIS 2013 Nov;121(11):1037-46. Epub 2013 mar 13

PMID: 23489215

Wik Elisabeth, Birkeland Even, Trovik Jone, Werner Henrica M J, Hoivik Erling A, Mjos Siv, Krakstad Camilla, Kusunmano Kanthida, Mauland Karen, Stefansson Ingunn M, Holst Frederik, Petersen Kjell, Oyan Anne M, Simon Ronald, Kalland Karl H, Ricketts William, Akslen Lars A, Salvesen Helga B

High phospho-Stathmin(Serine38) expression identifies aggressive endometrial cancer and suggests an association with PI3K inhibition.

Clin Cancer Res 2013 May 1;19(9):2331-41. Epub 2013 mar 28

PMID: 23538402

Trovik Jone, Wik Elisabeth, Werner Henrica M J, Krakstad Camilla, Helland Harald, Vandenput Ingrid, Njolstad Tormund S, Stefansson Ingunn M, Marcickiewicz Janusz, Tingulstad Solveig, Staff Anne C, MoMaTEC study group, Amant Frederic, Akslen Lars A, Salvesen Helga B

Hormone receptor loss in endometrial carcinoma curettage predicts lymph node metastasis and poor outcome in prospective multicentre trial.

Eur J Cancer 2013 Nov;49(16):3431-41. Epub 2013 aug 8

PMID: 23932335

Iles Mark M, Law Matthew H, Stacey Simon N, Han Jiali, Fang Shenyong, Pfeiffer Ruth, Harland Mark, Macgregor Stuart, Taylor John C, Aben Katja K, Akslen Lars A, Avril Marie-Françoise, Azizi Esther, Bakker Bert, Benediktsdottir Kristrun R, Bergman Wilma, Scarrà Giovanna Bianchi, Brown Kevin M, Calista Donato, Chaudru Valérie, Fagnoli Maria Concetta, Cust Anne E, Demenais Florence, de Waal Anne C, Debnjak Tadeusz, Elder David E, Friedman Eitan, Galan Pilar, Ghiorzo Paola, Gillanders Elizabeth M, Goldstein Alisa M, Gruis Nelleke A, Hansson Johan, Helsing Per, Hocevar Marko, Höiom Veronica, Hopper John L, Ingvar Christian, Janssen Marjolein, Jenkins Mark A, Kanetsky Peter A, Kiemeney Lambertus A, Lang Julie, Lathrop G Mark, Leachman Sancy, Lee Jeffrey E, Lubinski Jan, Mackie Rona M, Mann Graham J, Martin Nicholas G, Mayordomo Jose I, Molven Anders, Mulder Suzanne, Nagore Eduardo, Novakovic Srdjan, Okamoto Ichiro, Olafsson Jon H, Olsson Håkan, Pehamberger Hubert, Peris Kitty, Grasa Maria Pilar, Planelles Dolores, Puig Susana, Puig-Butille Joan Anton, Randerson-Moor Juliette, Requena Celia, Rivoltini Licia, Rodolfo Monica, Santinami Mario, Sigurgeirsson Bardur, Snowden Helen, Song Fengju, Sulem Patrick, Thorisdottir Kristin, Tuominen Rainer, Van Belle Patricia, van der Stoep Nienke, van Rossum Michelle M, Wei Qingyi, Wendt Judith, Zelenika Diana, Zhang Mingfeng, Landi Maria Teresa, Thorleifsson Gudmar, Bishop D Timothy, Amos Christopher I, Hayward Nicholas K, Stefansson Kari, Bishop Julia A Newton, Barrett Jennifer H, GenoMEL Consortium, Q-MEGA and AMFS Investigators

A variant in FTO shows association with melanoma risk not due to BMI.

Nat Genet 2013 Apr;45(4):428-32, 432e1. Epub 2013 mar 3

PMID: 23455637

Raeder Maria B, Birkeland Even, Trovik Jone, Krakstad Camilla, Shehata Shyemaa, Schumacher Steven, Zack Travis I, Krohn Antje, Werner Henrica Mj, Moody Susan E, Wik Elisabeth, Stefansson Ingunn M, Holst Frederik, Oyan Anne M, Tamayo Pablo, Mesirov Jill P, Kalland Karl H, Akslen Lars A, Simon Ronald, Beroukheim Rameen, Salvesen Helga B

Integrated genomic analysis of the 8q24 amplification in endometrial cancers identifies ATAD2 as essential to MYC-dependent cancers.

PLoS One 2013;8(2):e54873. Epub 2013 feb 5

PMID: 23393560

Puntervoll Hanne Eknes, Yang Xiaohong R, Vetti Hildegunn Høberg, Bachmann Ingeborg M, Avril Marie Françoise, Benfodda Meriem, Catricalà Caterina, Dalle Stéphane, Duval-Modeste Anne B, Ghiorzo Paola, Grammatico Paola, Harland Mark, Hayward Nicholas K, Hu Hui-Han, Jouary Thomas, Martin-Denavit Tanguy, Ozola Aija, Palmer Jane M, Pastorino Lorenza, Pjanova Dace, Soufir Nadem, Steine Solrun J, Stratigos Alexander J, Thomas Luc, Tinat Julie, Tsao Hensin, Veinalde Ruta, Tucker Margaret A, Bressac-de Paillerets Brigitte, Newton-Bishop Julia A, Goldstein Alisa M, Akslen Lars A, Molven Anders

Melanoma prone families with CDK4 germline mutation: phenotypic profile and associations with MC1R variants.

J Med Genet 2013 Apr;50(4):264-70. Epub 2013 feb 5

PMID: 23384855

Nygård Yngve, Haukaas Svein A, Waage Jo E R, Halvorsen Ole J, Gravdal Karsten, Frugård Jannicke, Akslen Lars A, Beisland Christian

Combination of real-time elastography and urine prostate cancer gene 3 (PCA3) detects more than 97% of significant prostate cancers.

Scand J Urol 2013 Jun;47(3):211-6. Epub 2012 okt 4
PMID: 23035756

Garcia-Dios Diego A, Lambrechts Diether, Coenegrachts Lieve, Vandenput Ingrid, Capoen An, Webb Penelope M, Ferguson Kaitin, ANECS, Akslen Lars A, Claes Bart, Vergote Ignace, Moerman Philippe, Van Robays Johan, Marcickiewicz Janusz, Salvesen Helga B, Spurdle Amanda B, Amant Frédéric

High-throughput interrogation of PIK3CA, PTEN, KRAS, FBXW7 and TP53 mutations in primary endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 2013 Feb;128(2):327-34. Epub 2012 des 4
PMID: 23219661

Krüger K, Stefansson I M, Collett K, Arnes J B, Aas T, Akslen L A

Microvessel proliferation by co-expression of endothelial nestin and Ki-67 is associated with a basal-like phenotype and aggressive features in breast cancer.

Breast 2013 Jun;22(3):282-8. Epub 2012 jul 26
PMID: 22840462

Wik Elisabeth, Ræder Maria B, Krakstad Camilla, Trovik Jone, Birkeland Even, Hoivik Erling A, Mjos Siv, Werner Henrica M J, Mannelqvist Monica, Stefansson Ingunn M, Oyan Anne M, Kalland Karl H, Akslen Lars A, Salvesen Helga B

Lack of estrogen receptor- α is associated with epithelial-mesenchymal transition and PI3K alterations in endometrial carcinoma. Clin Cancer Res 2013 Mar 1;19(5):1094-105. Epub 2013 jan 14
PMID: 23319822

Avlagte doktorgrader (3)

Elisabeth Wik

Endometrial carcinoma: a step closer to individualized therapy?

Disputert: September 2013

Hovedveileder: Helga Birgitte Salvesen

Hanne Eknes Puntervoll

Molecular studies of sporadic and hereditary cutaneous malignant melanoma

Disputert: Desember 2013

Hovedveileder: Lars A. Akslen, Anders Molven (delt)

Rita Grude Ladstein

Prognostic markers in cutaneous melanoma with emphasis on proliferation and tumor necrosis

Disputert: Januar 2013

Hovedveileder: Lars A. Akslen

Forskningsprosjekt 911742

The Roles of Epigenetic Mechanisms for the Development of Autoimmune Diseases

Prosjektansvarlig: **Marit Bakke** (Marit.Bakke@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

Environmental factors affect the development of autoimmune diseases through epigenetic mechanisms. The objective of this study is to understand how DNA methylation controls tissue specific gene expression in healthy and diseased individuals, with the ultimate goal to identify novel drug targets or epigenetic biomarkers for autoimmune diseases.

This project provides novel insight into the roles of epigenetic alterations in autoimmune disease and also sheds light on the basic molecular mechanisms controlling DNA methylation and gene expression.

The disruption of a cells normal epigenetic pattern leads to the onset of diseases, especially in genetically predisposed individuals. In the case of most autoimmune diseases, combined effects of genetic variants and environmental factors have major impact on the susceptibility of disease development. It is therefore of inherent interest to analyze epigenetic modifications both in healthy cells and in cells isolated from patients. The models used in this project are cells isolated from the adrenals and the immune system of patients with Autoimmune Addison's. AAD is considered an extreme phenotype of organ-specific autoimmunity and is therefore an instructive and highly relevant model 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.

A major and resource demanding part of this project has been methyl-DNA immunoprecipitation (MeDIP) in combination with micro-array technology to identify identifying common traits in the methylome of AAD patients. We have found that AAD-patients are generally hypomethylated compared to controls, as also observed for other autoimmune diseases. About 30 % of the regions that are differentially methylated in patients localize to transcriptional start sites (TSSs; defined as -2500/+500) and are present in promoter regions of genes that encode proteins with known functions in the immune system and signalling pathways that are disturbed in autoimmune responses. Gene ontology (GO) analyses demonstrate enrichment of cellular pathways that play key roles in immune responses. These findings are presented in a manuscript currently under revision in Molecular Immunology (T.E. Bjånesøy, B. K. Andreassen, E. Bratland, A. Reiner, S. Islam, E. Husebye and M. Bakke; Altered DNA methylation profile in Norwegian patients with Autoimmune Addison's Disease).

To further understand the molecular details of DNA methylation in tissues that are targets for autoimmune attacks (i.e. adrenals and endocrine pancreas), we have also characterized the roles of this epigenetic mark with regard to alternative promoter usage and splicing (E. Hoivik et al., PLoS One, 2013 4;8). The current focus of the project is to determine functional consequences of the altered methylation pattern observed in AAD patients. We are manipulating human adrenocortical cells and T-cells by different molecular techniques to understand how changes in DNA methylation affect signal transduction and gene expression.

Deltakere:

Marit Bakke (Prosjektleder, Uib), Bettina Kulle Andreassen (Leder av forskningsgruppe, Uio), Eystein Sverre Husebye (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/Uib), Solveig Lund Witsø (PhD-kandidat, Uib), Trine Elholm Bjånesøy (PhD-kandidat, Uib), Eirik Bratland (Postdoktor, Uib), Erling Andre Høivik (Postdoktor, Uib), Andrew Henry Reiner (Prosjektdeltaker, Uio)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Hoivik Erling A, Witsoe Solveig L, Bergheim Inger R, Xu Yunjian, Jakobsson Ida, Tengholm Anders, Doskeland Stein Ove, Bakke Marit

DNA methylation of alternative promoters directs tissue specific expression of Epac2 isoforms.

PLoS One 2013;8(7):e67925. Epub 2013 jul 4

PMID: 23861833

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Nasjonalt register for organspesifikke autoimmune sykdommer, (Registeret gir kun supplerende opplysninger.)

Forskningsprosjekt 911620

Randomized trial to evaluate the benefit of nephrectomy in patients with metastatic renal cell treated with antiangiogenics - The CARMENA Study

Prosjektansvarlig: **Christian Beisland** (christian.beisland@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

CARMENA Studien

En interimanalyse medførte at Carmena studien ble midlertidig stengt i 2012. Den ble gjenåpnet med modifisert protokoll og inklusjonsperioden er utvidet med to år til 2015.

Nyrecellekreft(RCC) utgjør ca. 2 % av alle nye krefttilfeller i Norge (nå ca. 700/år). Den vanligste undergruppen er klarcellet RCC, som utgjør ca. 70 %. Ca. 25-30 % av alle pasienter med nydiagnostisert RCC har metastaser (MRCC) på diagnosetidspunktet. For disse pasientene finnes det fortsatt ingen kjent helbredende behandling.

Vi regner med at ca. 100-150 pasienter med primær MRCC av klarcellet type vil diagnostiseres i Norge hvert år. For disse foreligger ingen kjent helbredende behandling.

Carmena studien er en internasjonal randomisert prospektiv studie hvor vi ser på nytteverdien av fjerne primærsvulsten hos pasienter med metastaserende nyrekreft. Den ene armen får standard medikamentell behandling med et legemiddel som heter Sunitinib (Sutent®). I denne armen planlegges det ingen operasjon for å fjerne nyresvulsten. I arm nummer to vil først nyresvulsten bli fjernet før man setter i gang med Sunitinib (Sutent®). Alle pasienter vil få Sunitinib (Sutent®) inntil denne behandlingen svikter eller ikke tolereres lenger. Alle pasienter vil bli fulgt opp også etter at behandling med Sunitinib (Sutent®) er avsluttet. Studien tar sikte på å finne ut om det finnes noen betydningsfulle forskjeller mellom de to gruppene når det gjelder hvordan sykdommen utvikler seg. Studien startet opp ved Haukeland universitetssykehus i 2011, og vi har hatt en del oppstartsproblemer i forbindelse med inklusjon. Det har vært vanskeligere å inkludere pasienter enn hva vi hadde trodd på forhånd. Vi har hittil inkludert 4 pasienter.

Studien hadde lengre periode hvor den ikke inkluderte pasienter. Studien ble midlertidig stengt etter en interimanalyse i 2011-12. Resultatene gikk i motsatt retning av hva man trodde, og med spesielle utslag - vi vet ikke akkurat hva som ble funnet - dette ble værende i styringsgruppen. Det ble brukt noe tid på å gå gjennom resultatene - og man gjenåpnet studien sent høsten (2012) med godkjenning fra franske myndigheter - med noen mindre endringer i protokollen og med en mer differensiert stratifiseringsalgoritme. Aktuelle pasienter har det siste året blitt tilbudt inklusjon. OUS begynte å inkludere i starten av 2013. Nytt er at også Sverige og Storbritannia er kommet med, og har begynt å inkludere pasienter.

Mange sentre har hatt problemer med inklusjonstakten, og derfor har franske myndigheter tillatt at inkluderingsperioden forlenges med to år til ut 2015. Man har hittil inkludert ca. 170 pasienter i Europa.

Deltakere:

Christian Beisland (Prosjektleder, Uib/Haukeland), Karin Margrethe Hjelle (Prosjektdeltaker, Haukeland), Oddbjørn Straume (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib)

Forskningsprosjekt 911812

The CAD5 study: Therapy for chronic cold agglutinin disease: A prospective, non-randomized international multicenter trial on the safety and efficacy of bendamustine and rituximab combination therapy

Prosjektansvarlig: **Sigbjørn Berentsen** (sigbjorn.berentsen@haugnett.no), Helse Fonna HF

Behandling av kronisk kuldeagglutinin sykdom

The CAD5 study: Therapy for chronic cold agglutinin disease: A prospective, non-randomized international multicenter trial on the safety and efficacy of bendamustine and rituximab combination therapy

Kronisk kuldeagglutinin sykdom (CAD) er en undergruppe av autoimmun hemolytisk anemi (anemi som skyldes at røde blodceller blir ødelagt pga. unormal antistoffproduksjon). Vi har tidligere vist at CAD skyldes en klonal lymfoproliferativ beinmargssykdom (forekomst av en klon av unormale lymfocytter i beinmargen). Evidensbasert behandling ble for første gang dokumentert av vår gruppe i 2004. Behandling med rituximab, monoklonalt antistoff mot B-lymfocytter, har gitt partiell respons hos litt over 50 %, lite bivirkninger, men noe kort median responsvarighet på ca. 1 år. I 2010 viste vi at kombinasjonsbehandling med rituximab og fludarabin, som er et cytostatikum/en purin analog, gir svært gode resultater med 75 % responsrate, komplett respons hos 20% og median responsvarighet på over 66 måneder. Ulempen er imidlertid større hyppighet av bivirkninger ved kombinasjonsbehandlingen. I den nåværende studien ønsker vi å undersøke om kombinasjonsbehandling med rituximab og bendamustin kan gi like god effekt som rituximab-fludarabin og mindre bivirkninger.

Som design har vi valgt en prospektiv, ikke-randomisert multisenterstudie. Behandlingstrengende pasienter med CAD som oppfyller inklusjonskriteriene og gir informert samtykke, får 4 kurer med rituximab og bendamustin i forhåndsdefinert dosering. Respons evalueres etter veldefinerte kriterier. Primære endepunkter er rate av henholdsvis komplett og partiell respons. Sekundære endepunkter er tid til respons, hematologisk toksisitet, hyppighet av dosereduksjon og responsvarighet. Man vil forsøke å få inkludert 50 pasienter i løpet av 3 år.

Norske sykehus har deltatt i studien i hele rapporteringsåret. Finland har vært aktivt med f.o.m. oktober 2013. Danmark ventes å komme i gang med inklusjoner i 2014. I løpet av første år av studien (2013) er det inkludert 16 pasienter, dvs. god inklusjon ved en så sjelden sykdom og sett i forhold til måltallet. Resultatene vil først være tilgjengelige når studien er fullført og materialet analysert.

I en tilknyttet studie ved Avdeling for patologi, Oslo Universitetssykehus, undersøkes biopsimateriale og annet biologisk materiale fra pasienter med CAD. De første resultatene fra den tilknyttede studien ble publisert i 2013 og tyder på at beinmargsaftsjeksjonen ved CAD er en egen type lymfoproliferativ beinmargssykdom, atskilt fra tidligere beskrevne lymfomtyper.

Deltakere:

Geir Erland Tjønnfjord (Prosjektleder, Ous/Uio), Sigbjørn Berentsen (Prosjektleder, Helsefonna), Markku Oksman (PhD-kandidat), Ulla Randen (PhD-kandidat, Ous/Uio), Anne Marita Vågan (Prosjektdeltaker, HelseSunnm), Aud Thoresen (Prosjektdeltaker, Innlandet), Damian Szatkowski (Prosjektdeltaker), Eivind Galteland (Prosjektdeltaker), Henrik Birgens (Prosjektdeltaker), Henrik Hjorth-Hansen (Prosjektdeltaker, StOlav/Ntnu), Jon Hjalmar Sørbo (Prosjektdeltaker, HelseTrøn), Peter Meyer (Prosjektdeltaker), Tor Henrik Anderson Tvedt (Prosjektdeltaker, Haukeland)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Berentsen Sigbjørn

Therapy for chronic cold agglutinin disease: perspective for further improvements.

Blood Transfus 2013 Apr;11(2):167-8. Epub 2013 jan 22

PMID: 23399355

Randen Ulla, Trøen Gunhild, Tierens Anne, Steen Chloé, Warsame Abdirashid, Beiske Klaus, Tjønnfjord Geir E, Berentsen Sigbjørn, Delabie Jan

Primary cold agglutinin associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma.

Haematologica 2013 Oct 18. Epub 2013 okt 18

PMID: 24143001

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Berentsen Sigbjørn

Cold agglutinin disease.

Symposium on 'Mechanisms of Autoimmune Cytopenias: a case based analysis'. Satellite symposium at the 55. meeting of the American Society of Hematology. New Orleans, LA, USA: Dec 6, 2013.

Lymphangiogenesis and its role in periapical disease development

Prosjektansvarlig: **Ellen Berggreen** (ellen.berggreen@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

Vekstfaktorer for blod og lymfekar påvirker utvikling av apikal periodontitt

Apikal periodontitt skyldes en infeksjon i tannens rotkanalsystem med spredning til rotspissområdet. En infeksjon kan spres fra området til lymfeknuter. Funn viser at lymfekar mangler i rotspissområdet, men at blokkering av vekstfaktorer for blod og lymfekar bidrar til å hemme betennelse i rotspissområdet og også respons i lokale lymfeknuter.

Apikal periodontitt er en av våre mest alminnelige beinsykdommer og ved Kjevekirurgisk Avdeling på Haukeland Universitetssykehus fjernes disse kroniske betennelsestilstandene under et kirurgisk inngrep i kjevebeinet. Spredning av bakterier fra infiserte rotkanaler kan gi opphav til alvorlige infeksjoner og er påvist i eksempelvis defekte hjerteklaffer og i hjerneabcesser. For å få mer informasjon om hvordan lymfesystemet fungerer ved apikal periodontitt, har vi undersøkt lymfatiske vekstfaktorer på protein og gennivå i betennelsesvevet (granulomer) fra pasienter med denne tilstanden. Vascular endothelial growth factors er en familie med vekstfaktorer som har reseptorer på både lymfekar og blodkar. VEGFR-2 er den viktigste reseptoren for angiogenese og VEGFR-3 for lymfangiogenese. Våre funn viser at det ikke finnes lymfekar i apikale granulomer, men at disse vekstfaktorene har reseptorer på blodkar, immunceller og bindevevsceller i det inflammerte apikale vevet.

Vi har påvist at celler som bryter ned bein, såkalte osteoclaster uttrykker reseptorer for VEGFR-2 og VEGFR-3. Ved å indusere apikal periodontitt i mus som har fått injeksjoner med antistoffer mot VEGFR-2 og/eller VEGFR-3 har vi påvist at mus som fikk en kombinasjon (anti-VEGFR-2 + anti-VEGFR-3) hadde lavere forekomst av en rekke inflammasjons-mediatorer og lavere blodkar tetthet i de apikale granulomene enn mus som ikke hadde fått antistoff-behandling.

Ved en infeksjon vil regionale lymfeknuter respondere på antigen eksponering med nydanning og vekst av lymfekar, såkalt lymfangiogenese. I regionale lymfekar var lymfearealet redusert i mus som hadde fått kombinasjonsbehandling med antistoff, sammenlignet med mus som ikke hadde fått antistoff. Funnene indikerer at hemming av både VEGFR-2 og VEGFR-3 samtidig, bidrar til å redusere den inflammatoriske responsen og bein nedbrytingen ved utvikling av apikal periodontitt. I tillegg hemmes også lymfangiogenesen i cervikale regionale lymfeknuter, målt som totalt lymfekarareal ved blokkering av VEGFR-2 og VEGFR-3 sammen.

Funnene er viktige for å forstå hvordan apikale lesjoner utvikle og for å forstå hvorfor pasienter med akutt apikal periodontitt kan få betennelse i sine lymfeknuter som drenerer tenner med denne sykdomstilstanden.

Deltakere:

Ellen Berggreen (Prosjektleder, Uib), Anca Virtej (Prosjektdeltaker, Uib), Sigbjørn Suk Løes (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (3)

Virtej Anca, Løes Sigbjørn, Iden Ole, Bletsa Athanasia, Berggreen Ellen
Vascular endothelial growth factors signalling in normal human dental pulp: a study of gene and protein expression.
Eur J Oral Sci 2013 Apr;121(2):92-100. Epub 2013 feb 22
PMID: 23489898

Virtej Anca, Løes Sigbjørn S, Berggreen Ellen, Bletsa Athanasia
Localization and signaling patterns of vascular endothelial growth factors and receptors in human periapical lesions.
J Endod 2013 May;39(5):605-11. Epub 2013 jan 30
PMID: 23611377

Berggreen E, Wiig H
Lymphangiogenesis and lymphatic function in periodontal disease.
J Dent Res 2013 Dec;92(12):1074-80. Epub 2013 sep 12
PMID: 24029591

Forskningsprosjekt 911494

Multimodal utredning av cancer thyreoideae

Prosjektansvarlig: **Martin Biermann** (martin.biermann@kir.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

PET for diagnose av skjoldbruskkjertelkreft

Positronemisjonstomografi (PET) for utredning ved tilbakefall av skjoldbruskkjertelkreft endrer behandling hos 39 % av pasientene. Dette viser en kvalitetssikringsstudie ved Haukeland universitetssykehus (HUS).

Skjoldbruskkjertelkreft utgjør ca. 1 % av alle nyoppdagete krefttilfeller i Norge med ca. 200 pasienter per år. Behandlingen er kirurgisk. Hele skjoldbruskkjertelen blir fjernet, med etterfølgende radiojodbehandling blir 85 – 90 % av pasientene helbredet. Ca. 10 % får tilbakefall i løpet av de første 10 år etter diagnosen. Utredning av disse pasientene før ny behandling er en stor utfordring.

Før etablering av PET-senteret ved HUS i april/mai 2009 ble pasienter med mistanke om tilbakefall av skjoldbruskkjertelcancer utredet med ultralyd (UL) av halsen inkl. ultralyd-veiledet prøvetaking, radiojodscintigrافي med I-131 og snittrøntgen (CT) av halsen. Siden mai 2009 ble PET-undersøkelse med radioaktivt merket druesukker (F-18-FDG) inkludert som obligatorisk del i utredningen.

51 pasienter ble undersøkt mellom mai 2009 og januar 2012. Bildediagnostikk inkl. PET viste tumorvev hos 33 pasienter (63 %): lokal tilbakefall i det sentrale halsområde hos 5, spredning til lymfeknuter hos 22 og spredning til lunge eller skjelett hos 10 pasienter. Sammenlignet med den opprinnelige ultralydundersøkelsen viste PET kreftvev i hittil ukjente områder hos 19 pasienter. Dette førte til endringer i behandlingsopplegget hos 14 pasienter (28 %): operasjon hos 8 pasienter, en mer omfattende operasjon enn opprinnelig planlagt hos 3 pasienter, stråleterapi hos 1 og lokal laserbehandling hos 1. Hos 1 pasient kunne PET avkrefte den opprinnelige kreftmistanken. Hos 2 pasienter var bildediagnostikk med PET falsk positiv (1 fokal betennelse med falsk positiv UL-veiledet finnålsbiopsi, 1 thymus). Hos 1 var scintigrافي (PET + I-131) falsk negativ, men kreft kunne påvises med UL-veiledet finnålsbiopsi. Alle diagnoser ble bekreftet med UL-veiledet finnålsbiopsi og/eller peroperative vevsprøver.

Konklusjon:

PET med radioaktivt merket druesukker endrer behandlingsopplegg hos over 28 % av pasientene og bør være en rutinemessig del av utredning ved tilbakefall av skjoldbruskkjertelkreft.

Deltakere:

Hans Kristian Haugland (Prosjektdeltaker, Haukeland), Jan Erik Varhaug (Prosjektdeltaker, Uib/Uit/Haukeland), Jostein Kråkenes (Prosjektdeltaker, Haukeland/Stolav/Uib), Lars A. Akslen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Michael Brauckhoff (Prosjektdeltaker, Haukeland), Øystein Fluge (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib)

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Biermann, Martin

A simple versatile solution for collecting multidimensional clinical data based on the CakePHP web application framework
Comp Meth Prog Biomed (in press; will be PubMed) - <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.01.007>

Forskningsprosjekt 911729

Using pluripotent stem cells (iPSC) to model mitochondrial disease

Prosjektansvarlig: Laurence Bindoff (laurence.bindoff@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Mitokondrier er cellens kraftverk. Svikt i mitokondrienes energiproduksjon har alvorlige konsekvenser og gir ofte sykdom som rammer hjernen og muskel. Vi trenger modellsystemer til forskning av hvordan mitokondriesykdom fører til vevsspesifikke sykdommer.

Mitokondriesykdommer regnes i dag som de alle hyppigste stoffskiftesykdommer som finnes: studier viser forekomst rundt 5/100.000 for barn og 12/100.000 for voksne, men disse må regnes som minstetall, siden studiene kun undersøkte kjente genforandringer. Studier vi har gjort her i Bergen viser enda høyere tall for en type mitokondriesykdom forårsaket av genfeil i POLG. Dette genet koder for enzymet som står for replikasjon (kopiering) av mitokondrienes eget arvestoff, mitokondrie-DNA. Sykdommen innebærer tiltakende ataksi (gangustøhet) og alvorlig epilepsi, ofte med dødelig utgang.

Vårt mål er å etablere human modellsystemer som kan brukes til forskningsformål. Dyremodeller er viktige, og vi har prosjekter i gang for å skape genetisk modifiserte mus og zebrafish med POLG-sykdom, men det er viktig å også kunne forske på humane celler. Derfor etablerte vi et prosjekt for å omprogrammere humane celler til stamceller (induced pluripotent stem cells; iPSC). Stamceller er celler som har evne til å utvikle seg i flere retninger og danne flere ulike spesialiserte celler og vev. Alle spesialiserte celler, om de er hudceller, nerveceller eller andre typer, har fortsatt alle de nødvendige genene for å danne hvilket som helst vev. Nervespesifikke gener vil f.eks. «skrues av» i celler som har andre funksjoner (f.eks. hudcelle, muskelcelle osv), men er fortsatt der. Vi bruker en teknologi som innebærer at man tar vanlige hudceller (fibroblaster) og «skruer på» gener som gjør dem til stamceller. Deretter vil vi videreutvikle (differensiere) stamcellene til nerveceller, leverceller osv. Med dette får vi vevsspesifikke celler med kjente sykdomsgivende (POLG) mutasjoner.

Så langt har vi dyrket, og omgjort til iPSC celler, hudfibroblaster fra 3 pasienter med tre forskjellige kombinasjoner av POLG mutasjoner. Fra disse har vi produsert hepatocytter (leverceller) og cardiomyocytter (hjertermuskelceller). Det har vært krevende å få alle til å bli «stamcelle» og det tar lang tid å være sikker på at stamcellelinjene er det man kaller «ren», dvs. at det er kun en celletype blant dem. Det var viktig å få leverceller fordi det kan oppstå alvorlige leversvikt med POLG sykdom, enten spontant eller etter behandling med epilepsimedikamentet natriumvalproat, og nå har vi et modellsystem som kan brukes til å forstå hvorfor det skjer på cellenivået.

Det vi holder på med nå er å generere nerveceller. Denne prosessen er mye mer krevende enn lever- eller hjerteceller og man har fått midler fra NFR for å finansiere en post-doktorstilling. Vedkommende skal jobbe med den delen av prosjektet.

Deltakere:

Laurence Bindoff (Prosjektleder, Uib/Haukeland), Novin Balafkan (PhD-kandidat, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Tzoulis Charalampos, Tran Gia Tuong, Schwarzlmüller Thomas, Specht Karsten, Haugarvoll Kristoffer, Balafkan Novin, Lilleng Peer K, Miletic Hrvoje, Biermann Martin, Bindoff Laurence A
Severe nigrostriatal degeneration without clinical parkinsonism in patients with polymerase gamma mutations.
Brain 2013 Aug;136(Pt 8):2393-404. Epub 2013 apr 26
PMID: 23625061

Forskningsprosjekt 911809

Targeted therapeutic strategies for anti-neoplastic activity in ovarian carcinomas - Towards individualized cancer therapy

Prosjektansvarlig: **Line Bjørge** (line.bjorge@gades.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Målrettet behandling for pasienter med kreft i eggstokkene

Kreft i eggstokkene har høy dødelighet. Behandlingen som tilbys er en kombinasjon av kirurgi og kjemoterapi, og hele pasientgruppen behandles likt. Få eller ingen former for målrettet eller individuell behandling er tilgjengelig. Målet med prosjektet er å kartlegge hvordan man bedre kan selektere behandling for enkelt pasienten.

Eggstokkreft er den nest hyppigste formen for underlivskreft i den vestlige del av verden. Behandlingen som tilbys er en kombinasjon av kirurgi og kjemoterapi. Prognosen for kvinnene med denne sykdommen er fortsatt dårlig, og mindre enn 45 % bli kurert. Dette skyldes hovedsakelig at sykdommen allerede har spredt seg på diagnosetidspunktet, samt utvikling av medikamentresistens. Det er nødvendig med nye behandlingsstrategier. Patogenesen ved eggstokkreft er fortsatt ikke kjent. Først nylig har man påvist at dette er en heterogen tumorgruppe som kan klassifiseres på basis av bestemte morfologiske og genetiske karaktertrekk. Denne kunnskap vil danne grunnlag for bruk av mere målrettet og individuell tilpasset behandling.

I prosjektet undersøker man kreftcellenes følsomhet for bestemte cellegifter og tilstedeværelse av angrepspunkt for mer målrettet behandling og etablerer en følsomhetsprofil. Videre etableres det personlige tumor transplantat i mus. Senere skal det analyseres om profilen kan brukes som screeningsmetode for prioritering av hvilke medikamenter det skal testes for i tumor-transplantasjonsmodellen. Hensikten er å kunne tilby pasientene en mer individuelt tilpasset behandling.

Velkarakteriserte cellelinjer og vev- og celleprøver fra egen biobank fra pasienter med kreft i eggstokkene anvendes i in vitro studier og analyseres i dyremodeller. Vi er i gang med en bioprofilering hvor man undersøker tumorcellenes følsomhet (celledeling og apoptose) for bestemte cellegifter. Videre holder vi på å etablere undersøkelsesmetodikk for deteksjon av tilstedeværelse av angrepspunkt for mer målrettet behandling (fosfo-flowcytometri) for denne tumorgruppen.

Deltakere:

Øystein Helland (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Bjørn Tore Gjertsen (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Emmet Martin McCormack (Prosjektdeltaker, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (5)

Ojesina Akinyemi I, Lichtenstein Lee, Freeman Samuel S, Pedomallu Chandra Sekhar, Imaz-Rosshandler Ivan, Pugh Trevor J, Cherniack Andrew D, Ambrogio Lauren, Cibulskis Kristian, Bertelsen Bjørn, Romero-Cordoba Sandra, Treviño Victor, Vazquez-Santillan Karla, Guadarrama Alberto Salido, Wright Alexi A, Rosenberg Mara W, Duke Fujiko, Kaplan Bethany, Wang Rui, Nickerson Elizabeth, Walline Heather M, Lawrence Michael S, Stewart Chip, Carter Scott L, McKenna Aaron, Rodriguez-Sanchez Iram P, Espinosa-Castilla Magali, Woie Kathrine, Bjørge Line, Wik Elisabeth, Halle Mari K, Hoivik Erling A, Krakstad Camilla, Gabiño Nayeli Belem, Gómez-Macias Gabriela Sofia, Valdez-Chapa Lezmes D, Garza-Rodríguez María Lourdes, Maytorena German, Vazquez Jorge, Rodea Carlos, Cravioto Adrian, Cortes Maria L, Greulich Heidi, Crum Christopher P, Neuberger Donna S, Hidalgo-Miranda Alfredo, Escareno Claudia Rangel, Akslen Lars A, Carey Thomas E, Vintermyr Olav K, Gabriel Stacey B, Barrera-Saldaña Hugo A, Melendez-Zajgla Jorge, Getz Gad, Salvesen Helga B, Meyerson Matthew
Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas.
Nature 2013 Dec 25. Epub 2013 des 25
PMID: 24390348

Earp Madalene A, Kelemen Linda E, Magliocco Anthony M, Swenerton Kenneth D, Chenevix-Trench Georgia, Australian Cancer Study, Australian Ovarian Cancer Study Group, Lu Yi, Hein Alexander, Ekici Arif B, Beckmann Matthias W, Fasching Peter A, Lambrechts Diether, Despierre Evelyn, Vergote Ignace, Lambrechts Sandrina, Doherty Jennifer A, Rossing Mary Anne, Chang-Claude Jenny, Rudolph Anja, Friel Grace, Moysich Kirsten B, Odunsi Kunle, Sucheston-Campbell Lara, Lurie Galina, Goodman Marc T, Carney Michael E, Thompson Pamela J, Runnebaum Ingo B, Dürst Matthias, Hillemanns Peter, Dörk Thilo, Antonenkova Natalia, Bogdanova Natalia, Leminen Arto, Nevanlinna Heli, Pelttari Liisa M, Butzow Ralf, Bunker Clareann H, Modugno Francesmary, Edwards Robert P, Ness Roberta B, du Bois Andreas, Heitz Florian, Schwaab Ira, Harter Philipp, Karlan Beth Y, Walsh Christine, Lester Jenny, Jensen Allan, Kjær Susanne K, Høgdall Claus K, Høgdall Estrid, Lundvall Lene, Sellers Thomas A, Fridley Brooke L, Goode Ellen L, Cunningham Julie M, Vierkant Robert A, Giles Graham G, Baglietto Laura, Severi Gianluca, Southey Melissa C, Liang Dong, Wu Xifeng, Lu Karen, Hildebrandt Michelle A T, Levine Douglas A, Bisogna

Maria, Schildkraut Joellen M, Iversen Edwin S, Weber Rachel Palmieri, Berchuck Andrew, Cramer Daniel W, Terry Kathryn L, Poole Elizabeth M, Tworoger Shelley S, Bandera Elisa V, Chandran Urmila, Orlow Irene, Olson Sara H, Wik Elisabeth, Salvesen Helga B, Bjorge Line, Halle Mari K, van Altena Anne M, Aben Katja K H, Kiemeneij Lambertus A, Massuger Leon F A G, Pejovic Tanja, Bean Yukie T, Cybulski Cezary, Gronwald Jacek, Lubinski Jan, Wentzensen Nicolas, Brinton Louise A, Lissowska Jolanta, Garcia-Closas Montserrat, Dicks Ed, Dennis Joe, Easton Douglas F, Song Honglin, Tyrer Jonathan P, Pharoah Paul D P, Eccles Diana, Campbell Ian G, Whittemore Alice S, McGuire Valerie, Sieh Weiva, Rothstein Joseph H, Flanagan James M, Paul James, Brown Robert, Phelan Catherine M, Risch Harvey A, McLaughlin John R, Narod Steven A, Ziogas Argyrios, Anton-Culver Hoda, Gentry-Maharaj Aleksandra, Menon Usha, Gayther Simon A, Ramus Susan J, Wu Anna H, Pearce Celeste L, Pike Malcolm C, Dansonka-Mieszkowska Agnieszka, Rzepecka Iwona K, Szafron Lukasz M, Kupryjanczyk Jolanta, Cook Linda S, Le Nhu D, Brooks-Wilson Angela, On behalf of the Ovarian Cancer Association Consortium
Genome-wide association study of subtype-specific epithelial ovarian cancer risk alleles using pooled DNA.
Hum Genet 2013 Nov 5. Epub 2013 nov 5
PMID: 24190013

Thomsen Liv C V, Klungsøyr Kari, Roten Linda T, Tappert Christian, Araya Elisabeth, Baerheim Gunhild, Tollaksen Kjersti, Fenstad Mona H, Macsali Ferenc, Austgulen Rigmor, Bjørge Line
Validity of the diagnosis of pre-eclampsia in the Medical Birth Registry of Norway.
Acta Obstet Gynecol Scand 2013 Aug;92(8):943-50. Epub 2013 mai 29
PMID: 23621424

Macsali Ferenc, Svanes Cecilie, Sothorn Robert B, Benediktsdottir Bryndis, Bjørge Line, Dratva Julia, Franklin Karl A, Holm Mathias, Janson Christer, Johannessen Ane, Lindberg Eva, Omenaas Ernst R, Schlünssen Vivi, Zemp Elizabeth, Real Francisco Gómez
Menstrual cycle and respiratory symptoms in a general Nordic-Baltic population.
Am J Respir Crit Care Med 2013 Feb 15;187(4):366-73. Epub 2012 nov 29
PMID: 23204251

Haldorsen Ingrid S, Grüner Renate, Husby Jenny A, Magnussen Inger J, Werner Henrica M J, Salvesen Oyvind O, Bjørge Line, Stefansson Ingunn, Akslen Lars A, Trovik Jone, Taxt Torfinn, Salvesen Helga B
Dynamic contrast-enhanced MRI in endometrial carcinoma identifies patients at increased risk of recurrence.
Eur Radiol 2013 Oct;23(10):2916-25. Epub 2013 jun 4
PMID: 23732687

Forskningsprosjekt 911690

Translational Psychiatry - genetic variation and dysfunction of human Arc

Prosjektansvarlig: **Clive Bramham** (clive.bramham@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

Kan genetikk forklare forskjellen mellom en frisk og en syk hjerne? Prosjektet fokuserer på et nøkkelgen for hukommelse og høyere hjernefunksjoner.

Bakgrunnen for prosjektet er oppdagelsen av genet Arc, som et nøkkelgen for hjernens tilpasningsevne, for eksempel er Arc kritisk for endringer i nevronale forbindelser ved dannelse av langtidshukommelse. Arc genet er av spesiell interesse fordi den er uttrykket kun i hjernen og kun i pattedyr. Hvordan kan funksjonen til Arc styres og finreguleres, slik at hukommelser blir dannet og atferdsmønstre blir justert og etablert? Påvirkes dette av genetiske variasjoner i Arc? Kan genetiske variasjoner i Arc forklare hjerne funksjonsavvik og psykiatriske tilstander på molekylært nivå?

Denne tverrfaglige forskningen kombinerer molekylær og fysiologiske studier på dyr og cellekultur, med human genetikk. Prosjektet fokuserer på normal variasjon i kognisjon samt avvik ved ADHD. Hypotesen er at genetiske variasjoner i Arc er en felles faktor for en rekke tilstander fra ADHD og autisme, til schizofreni og mentalretardasjon.

Prosjektet har tre mål: 1) å kartlegge hvordan Arc funksjon reguleres normalt, 2) å identifisere Arc gen variasjoner tilknyttet kognitive forstyrrelser, og 3) å demonstrere hvordan sykdomsrelaterte genetiske variasjoner forstyrrer funksjonen til Arc.

I år 1-2 var det gjort viktige fremskritt på mål pkt. 1 og 2. Det er påvist et protein som binder Arc, og dette kan være av betydning for regulering av Arc funksjon. Det er identifisert funksjonelle bindingssteder for microRNA i 3'-UTR området på Arc mRNA (Wibrand et al., 2012), og vi har vist hvordan kolinerg aktivitet styrer Arc uttrykk (Soule et al., 2012). Det er videre påvist miRNA som reguleres ved synaptisk plastisitet (Pai et al., 2014). I år 3 er fullført et multisenter studie på variasjoner i humant Arc i forbindelse med kognisjon (hukommelse, oppmerksomhet) med prøver fra Norwegian Cognitive NeuroGenetics (NCNG) sample og Betula (longitudinell aldringsstudie fra Sverige). Det er videre sammenlignet med SNP analyser fra Norwegian ADHD sample GWAS analyser tilgjengelig gjennom Psychiatric Genetics Consortium (PGC). Det er identifisert flere SNP innen Arc relatert til kognisjon og psykiatriske lidelser. Resultatene sendes inn til publisering i 2014.

Deltakere:

Clive R. Bramham (Prosjektleder, Uib), Craig Myrum (PhD-kandidat, Uib), Taweeporn Siripornmongcolchai (PhD-kandidat, Uib), Jan Haavik (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Stephanie Le Hellard (Prosjektdeltaker, Uib), Vidar Martin Steen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Bramham Clive R, Panja Debabrata
BDNF regulation of synaptic structure, function, and plasticity.
Neuropharmacology 2014 Jan;76 Pt C():601-2. Epub 2013 aug 22
PMID: 23973290

Panja Debabrata, Bramham Clive R
BDNF mechanisms in late LTP formation: A synthesis and breakdown.
Neuropharmacology 2014 Jan;76 Pt C():664-76. Epub 2013 jul 2
PMID: 23831365

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Pai B, Siripornmongcolchai T, Berentsen B, Pakzad A, Vieuille C, Pallesen S, Pajak M, Simpson TI, Armstrong JD, Wibrand K, Bramham CR
NMDA receptor-dependent regulation of miRNA expression and association with Argonaute during LTP in vivo.
Front Cell Neurosci (2014) 7:1–15. DOI 10.3389/fncel.2013.00285

Avlagte doktorgrader (1)

Taweeporn Siripornmongcolchai
MicroRNA regulation in synaptic plasticity and expression of plasticity-associated genes during social defeat stress
Disputert: August 2013
Hovedveileder: Clive Bramham

Forskningsprosjekt 911801

Bergen Endocrine Tumor Study Group

Prosjektansvarlig: **Michael Brauckhoff** (michael.brauckhoff@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Bergen Endocrine Tumor Study Group (BETSG)

BETSG har flere prosjekter. Det aktuelle hovedprosjekt omfatter molekylærbiologiske analyser i tumorvevet av Conn pasienter (tumor med forhøyet aldosteronproduksjon som medfører forhøyet blodtrykk og lav kalium i blodet). 40 pasienter er inkludert i biobank og det foreligger nå omfattende karakterisering av tumorvevet.

Alle 40 Conn pasienter er analysert med hensyn til alle kjente mutasjoner i ulike gen som er kjent for å være årsak til sykdommen. Vi har publisert en artikkel om situasjonen i Vest-Norge og betydningen for kirurgisk behandling. To andre prosjekter er ferdig. Publikasjonene skrives for tiden. I det ene prosjektet har vi etablert mutasjonsanalyse i cytologiske materialet fra tumorvev som ble tatt ved hjelp av veldig tynne biopsinåler (25 G). I det andre ble 37 pasienter undersøkt for å analysere en mulig korrelasjon mellom KCNJ5 mutasjonsstatus og lateraliseringsgradient ved binyrekateterundersøkelse. Det ble i 2013 publisert 2 studier med motstridende resultater. Våre resultater viser at mutasjonen er assosiert med en høyere gradient enn ved wild-type tumores.

Det er basert på disse resultatene nå planlagt en studie i samarbeid med Klinisk Institutt K1 (Gastroenterologi) der vi vil forsøke å bestemme mutasjonsstatus før kirurgi. Dessuten vil vi vev fra pasienter uten påvist mutasjon omfattende undersøke for å muligens detekere hittil ukjente gen.

Et annet prosjekt foregår i samarbeid med Universitetet i Linköping, Sverige og fokuserer på molekylærbiologiske undersøkelser ved feokromocytom. Det er 2 fellespublikasjoner ferdigstilt - en i 2012 og en kommer nå ut i 2014. Dette prosjektet fortsettes.

Tredje prosjekt er fokusert på medullær skjoldbruskkjertelkreft. Vev fra Universitetet i Halle, Tyskland, (ca. 80 pasienter) og Bergen (ca. 20 pasienter) er analysert med hensyn til en spesiell somatisk tumormutasjon (M918T RET). Vi holder på med klinisk korrelasjon. Neste steg vil være å analysere de M918T RET mutasjons negative vev med fullt-eksom analyse.

Biobanken er ellers i 2013 omfattende reorganisert og ny katalogisert.

Vi forventer snart vev fra pasienter med binyresykdommer fra Universitetet i Nancy, Frankrike, som skal være basis for en større molekylærbiologiske studie på binyrebarktumores.

Deltakere:

Michael Brauckhoff (Prosjektleder, Haukeland), Siri S. Strømsøy (PhD-kandidat, Uib), Eystein Sverre Husebye (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Halfdan Sørbye (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Jan Erik Varhaug (Prosjektdeltaker, Uib/Uit/Haukeland), Martin Biermann (Prosjektdeltaker, Uio/Uib/Haukeland), Thomas Arnesen (Prosjektdeltaker, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Arnesen Thomas, Glomnes Nina, Strømsøy Siri, Knappskog Stian, Heie Anette, Akslen Lars A, Grytaas Marianne, Varhaug Jan Erik, Gimm Oliver, Brauckhoff Michael

Outcome after surgery for primary hyperaldosteronism may depend on KCNJ5 tumor mutation status: a population-based study from Western Norway.

Langenbecks Arch Surg 2013 Aug;398(6):869-74. Epub 2013 jun 19

PMID: 23778974

Forskningsprosjekt 911688

Identifisering av molekylære mekanismer ved arvelige øyesykdommer

Prosjektansvarlig: **Cecilie Bredrup** (cecilie.bredrup@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Arvelige øyesykdommer er et betydelig helseproblem. De siste årene har den genetiske årsak for mange slike sykdommer blitt avdekket. Dette har gitt økt forståelse for de molekylære mekanismer bak sykdommene og for øyets naturlige utvikling. Det har også ført til studier på genterapi for flere tilstander.

Dette prosjektet utgår fra samarbeidet mellom Oftalmogenetisk forskningsgruppe ved Øyeavdelingen og Genjakt gruppen ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin. Gruppen har identifisert genforandringer hos flere familier med ulike arvelige øyesykdommer. Videre har vi studert hvordan sykdom oppstår, også i modellorganismer, for noen av disse tilstandene. Det er etablert samarbeid med andre forskergrupper i inn- og utland. Postdoktorstipendiaten har vært i morspermisjon mesteparten av 2013, dette har ført til begrenset fremdrift på prosjektet. Arbeidet har vært fokusert på:

1. Hos en familie som var diagnostisert med Senior-Løken syndrom, en diagnose som innebærer at pasientene kan ha både retinitis pigmentosa og cystenyrer, har vi funnet at det istedenfor dreier seg om to ulike sykdommer som nedarves uavhengig i familien. Nyresykdommen skyldes forandringer i et gen som ikke tidligere er koblet til human sykdom. Vi har etablert samarbeid med Friedhelm Hildebrandt ved Harvard Medical School og Sophie Saunier ved Inserm, Paris, som uavhengig av oss har funnet at forandringer i dette genet kan være koblet mot cystenyrer. Et betydelig funksjonelt arbeid pågår.
2. En familie med en sjelden autosomal dominant sykdom som gir blindhet grunnet innvekst av bindevev over hornhinnen. Pasientene har også keloiddannelse i hud. Det har vært utfordrende å identifisere den sykdomsfremkallende genforandring men vi har ved hjelp av friske, fjerne familiemedlemmer kommet ned i noen få kandidater. En av disse er nyoppstått i den affiserte gren i familien. Vi arbeider nå med en familie i Peru med et lignende sykdomsbilde hvor sykdom og genforandring synes å være nyoppstått hos pasienten. Vi har hos den norske familien, ved mikromatriseanalyser, tidligere funnet et ulikt gennuttrykk i friske og affiserte fibroblastkulturer. Dette gir en pekepinn og hvilke signalveier som er involvert i sykdomsutviklingen og kan også være nyttig for å kunne påvise eksperimentelt hvilke av våre kandidater som er den sykdomsfremkallende genforandring. Vi ønsker nå å undersøke om de samme signalveier er involvert hos pasienten i Peru og hos pasienter med keloider av annen årsak (Rubinstein-Taybi syndrom). Dette skjer i samarbeid med Raoul CM Hennekam (University of Amsterdam) og Dorien JM Peters, Leiden University Medical Center og postdoktorstipendiaten skal ha et 3 måneders forskningsopphold i Nederland i 2014.
3. Hos en familie med en medfødt forandring på synsnerven har vi funnet at tilstanden skyldes forandringer i et gen ikke tidligere assosiert med human sykdom. En artikkel om tilstanden er under bearbeidelse.

Deltakere:

Cecilie Bredrup (Prosjektleder, Haukeland/Uib), Eyvind Rødahl (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/Uib), Anne Elisabeth C. Mellgren (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Damien Brackman (Prosjektdeltaker, Haukeland), Gunnar Houge (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Gunnar Jr Høvding (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Helge Boman (Prosjektdeltaker, Uib), Jostein Kråkenes (Prosjektdeltaker, Haukeland/Stolav/Uib), Laurence Bindoff (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Olav Haugen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Ove Bruland (Prosjektdeltaker, Uib), Sabine Maria Leh (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Stefan Johansson (Prosjektdeltaker, Uib), Per Knappskog (Medveileder, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Kjeka Ole, Jansson Ragnhild W, Bredrup Cecilie, Krohn Jørgen
 Early panretinal photocoagulation for ERG-verified ischaemic central retinal vein occlusion.
 Acta Ophthalmol 2013 Feb;91(1):37-41. Epub 2011 des 16
 PMID: 22176715

Haugarvoll Kristoffer, Johansson Stefan, Tzoulis Charalampos, Haukanes Bjørn Ivar, Bredrup Cecilie, Neckelmann Gesche, Boman Helge, Knappskog Per Morten, Bindoff Laurence A
MRI characterisation of adult onset alpha-methylacyl-coA racemase deficiency diagnosed by exome sequencing.
Orphanet J Rare Dis 2013;8():1. Epub 2013 jan 3
PMID: 23286897

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Norsk nefrologiregister
(Registeret gir kun supplerende opplysninger.)

Forskningsprosjekt 911788

Framtidig behandling av akutt myelogen leukemi - (i) effekt av ny molekylært målretta terapi og (ii) cytokinprofilar som eit klinisk verktøy for oppfølging etter antileukemisk terapi

Prosjektansvarlig: **Øystein Bruserud** (oysteinbruserud@yahoo.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon.

I prosjektet studerer ein moglegheita for å nytte ny molekylært målretta terapi ved akutt myelogen leukemi. Eit anna hovudfokus er bruk av nye molekylære biomarkørar i kontrollopplegget for pasientane i tida under og etter ulike terapiformer (stabiliserande terapi, intensiv cytostatikaterapi, stamcelletransplantasjon)

Ein har i 2013 arbeidd med alle delprosjekta omkring terapi ved akutt myelogen leukemi (AML). Arbeidet er delvis spegla i publikasjonslista for 2013, i tillegg er fleire publikasjonar nær fullførte. Rapporten gjer greie for dei enkelte delprosjekt i den opphavlege søknaden.

1. AML celle biologi, farmakoterapi og angiogenese. Delprosjektet har progresjon som planlagt. Stipendiat Ina Nepstad har hatt 6 månaders forskingsopphald hos Jerome Tamburini (Paris) som ein del av sitt prosjekt om signalvegen PI3K-Akt-mTOR. Håkon Reikvam har hatt 6 månaders forskingsopphald ved Kings College (London) finansiert av Kreftforeninga. Hans arbeid om HSP70 inhibering er publisert, ein oversiktsartikkel om HSP70 ved AML er innsendt. Arbeidet om pasientheterogenitet i høve til PI3K-Akt-mTOR inhibering er publisert; uttrykk av cellesyklus-regulatoren CDC25B var ein markør for respons og ein vil gå vidare med å undersøke effekten av CDC25 inhibitorar på AML celler. Første artikkel i RINF prosjektet er publisert, samarbeidet med Frederic Pendino (Paris) held fram og i 2014 har ein fått støtte frå Forskningsrådet til medarbeidar-utveksling. Neste RINF-publikasjon blir innsendt første kvartal 2014, denne vil også innehalde dei første resultatata med fosforylering av intracellulær signalmolekyl i AML celler. Ein har etablert ein eksperimentell modell for langtidsdyrking av AML celler saman med endotelceller, arbeidet blir innsendt første kvartal 2007. Som del av angiogeneseprosjektet har ein publisert eit arbeid om farmakologisk inhibering av ulike beinmarg-stromaceller, inkludert endotelceller, og inkludert inhibering av PI3K-Akt-mTOR signalvegen. Arbeidet med farmakologiske effektar ved hypoksi og endotelial differensiering av stromale beinmargceller vil bli gjennomført seinare.

2. Sjukdomsstabiliserande terapi. Den kliniske studien av lågdose cytostatika saman med epigenetisk terapi som sjukdomstabilisering ved AML er publisert. Ein vil arbeide med biobankmaterialet for å karakterisere biologisk effekt av terapien, inkludert global genuttrykkprofil hos responderar og ikkje-responderar.

3. Systemisk cytokinprofil ved stamcelletransplantasjon, inflammasjon og infeksjon. Bruken av biomarkørar i serum har så langt inkludert akutt leukemipasientar behandla med allogen stamcelletransplantasjon, pasientar som får autolog stamcelletransplantasjon og pasientar med djup venetrombose (DVT) som modell for steril inflammasjon. Eit arbeid om endotelcellemarkørar ved allotransplantasjon blir innsendt i januar 2014, eit arbeid omkring autotransplantasjon er publisert, to arbeid med DVT blir innsendt første halvår 2014. Innsamling av biologisk materiale frå pasientar med alvorlege infeksjonar vil vere avslutta første halvår 2014 og inkluderer pasientar med AML som får alvorlege infeksjonar i cytopeniperioden etter intensiv leukemiterapi. Ein vil også studere biomarkørane hos friske stamcellegivarar for å sjå korleis stamcelle mobilisering og hausting påverkar friske; i tillegg undersøker ein transplantata for å få eit bilde av korleis cytokin blir overført med transplantasjonen og korleis dette påverkar pasienten. Arbeidet med allotransplanterte kan utvidast ved at ein har oppnådd ekstern tilleggsfinansiering.

4. Klinisk studie: Behandling av AML-tilbakefall etter allogen stamcelletransplantasjon. Det er estimert å inkludere 2-3 pasientar årleg, i 2013 blei to pasientar inkludert. Det var ingen uventa toksisitet og ein av dei to responderte.

Deltakere:

Øystein Bruserud (Leder av forskningsgruppe, Haukeland), Guro Kristin Melve (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Ina Nepstad (PhD-kandidat, Uib), Knut Anders Mosevoll (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Annette Brenner (Postdoktor, Uib), Astrid Olsnes Kittang (Postdoktor, Haukeland/Uib), Karen Marie Hagen (Prosjektdeltaker, Uib), Kimberley Joanne Hatfield (Prosjektdeltaker, Hib/Uib), Kristin Paulsen Rye (Prosjektdeltaker, Uib), Tor Henrik Anderson Tvedt (Prosjektdeltaker, Haukeland), Håkon Reikvam (Medveileder, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (14)

Reikvam Håkon, Kittang Astrid Olsnes, Melve Guro, Mosevoll Knut Anders, Bentsen Pål Tore, Ersvær Elisabeth, Gjertsen Bjørn Tore, Bruserud Øystein

Targeted anti-leukemic therapy as disease-stabilizing treatment for acute myeloid leukemia relapse after allogeneic stem cell transplantation: Will it be possible to combine these strategies with retransplantation or donor lymphocyte infusions? *Curr Cancer Drug Targets* 2013 Jan;13(1):30-47.

PMID: 22873213

McCormack Emmet, Mujic Maja, Osdal Tereza, Bruserud Øystein, Gjertsen Bjørn Tore

Multiplexed mAbs: a new strategy in preclinical time-domain imaging of acute myeloid leukemia.

Blood 2013 Feb 14;121(7):e34-42. Epub 2012 des 12

PMID: 23243270

Myhren Lene E, Nygaard Gyrid, Gausdal Gro, Sletta Håvard, Teigen Knut, Degnes Kristin F, Zahlsen Kolbjørn, Brunsvik Anders, Bruserud Øystein, Døskeland Stein Ove, Selheim Frode, Herfindal Lars

Iodinin (1,6-dihydroxyphenazine 5,10-dioxide) from *Streptosporangium* sp. induces apoptosis selectively in myeloid leukemia cell lines and patient cells.

Mar Drugs 2013;11(2):332-49. Epub 2013 jan 30

PMID: 23364682

Reikvam Håkon, Fredly Hanne, Kittang Astrid Olsnes, Bruserud Øystein

The possible diagnostic and prognostic use of systemic chemokine profiles in clinical medicine—the experience in acute myeloid leukemia from disease development and diagnosis via conventional chemotherapy to allogeneic stem cell transplantation.

Toxins (Basel) 2013 Feb;5(2):336-62. Epub 2013 feb 18

PMID: 23430540

Gausdal G, Wergeland A, Skavland J, Nguyen E, Pendino F, Rouhee N, McCormack E, Herfindal L, Kleppe R, Havemann U, Schwede F, Bruserud O, Gjertsen B T, Lanotte M, Ségal-Bendirdjian E, Døskeland S O

Cyclic AMP can promote APL progression and protect myeloid leukemia cells against anthracycline-induced apoptosis.

Cell Death Dis 2013;4():e516. Epub 2013 feb 28

PMID: 23449452

Reikvam Håkon, Nepstad Ina, Sulen André, Gjertsen Bjørn Tore, Hatfield Kimberley Joanne, Bruserud Øystein

Increased antileukemic effects in human acute myeloid leukemia by combining HSP70 and HSP90 inhibitors.

Expert Opin Investig Drugs 2013 May;22(5):551-63.

PMID: 23586877

Mosevoll Knut Anders, Akkök Çigdem Akalin, Hervig Tor, Melve Guro K, Bruserud Øystein, Reikvam Håkon

Stem cell mobilization and harvesting by leukapheresis alters systemic cytokine levels in patients with multiple myeloma.

Cytotherapy 2013 Jul;15(7):850-60. Epub 2013 apr 24

PMID: 23623276

Bredholt Therese, Ersvær Elisabeth, Erikstein Bjarte Skoe, Sulen André, Reikvam Håkon, Aarstad Hans Jørgen, Johannessen Anne Christine, Vintermyr Olav Karsten, Bruserud Øystein, Gjertsen Bjørn Tore

Distinct single cell signal transduction signatures in leukocyte subsets stimulated with khat extract, amphetamine-like cathinone, cathine or norephedrine.

BMC Pharmacol Toxicol 2013;14():35. Epub 2013 jul 11

PMID: 23845085

Fredly Hanne, Gjertsen Bjørn Tore, Bruserud Øystein

Histone deacetylase inhibition in the treatment of acute myeloid leukemia: the effects of valproic acid on leukemic cells, and the clinical and experimental evidence for combining valproic acid with other antileukemic agents.

Clin Epigenetics 2013;5(1):12. Epub 2013 jul 30

PMID: 23898968

Fredly Hanne, Ersvær Elisabeth, Kittang Astrid Olsnes, Tsykunova Galina, Gjertsen Bjørn Tore, Bruserud Øystein

The combination of valproic acid, all-trans retinoic acid and low-dose cytarabine as disease-stabilizing treatment in acute myeloid leukemia.

Clin Epigenetics 2013;5(1):13. Epub 2013 aug 1

PMID: 23915396

Bruserud Ø, Liseth K, Stamnesfet S, Cacic D L, Melve G, Kristoffersen E, Hervig T, Reikvam H
Hyperleukocytosis and leukocytapheresis in acute leukaemias: experience from a single centre and review of the literature of leukocytapheresis in acute myeloid leukaemia.
Transfus Med 2013 Dec;23(6):397-406. Epub 2013 aug 6
PMID: 23919332

Reikvam Håkon, Nepstad Ina, Bruserud Øystein, Hatfield Kimberley Joanne
Pharmacological targeting of the PI3K/mTOR pathway alters the release of angioregulatory mediators both from primary human acute myeloid leukemia cells and their neighboring stromal cells.
Oncotarget 2013 Jun;4(6):830-43.
PMID: 23919981

Astori Audrey, Fredly Hanne, Aloysius Thomas Aquinas, Bullinger Lars, Mansat-De Mas Véronique, de la Grange Pierre, Delhommeau François, Hagen Karen Marie, Récher Christian, Dusanter-Fourt Isabelle, Knappskog Stian, Lillehaug Johan Richard, Pendino Frédéric, Bruserud Øystein
CXXC5 (retinoid-inducible nuclear factor, RINF) is a potential therapeutic target in high-risk human acute myeloid leukemia.
Oncotarget 2013 Sep;4(9):1438-48.
PMID: 23988457

Reikvam H, Øyan A M, Kalland K H, Hovland R, Hatfield K J, Bruserud Ø
Differences in proliferative capacity of primary human acute myelogenous leukaemia cells are associated with altered gene expression profiles and can be used for subclassification of patients.
Cell Prolif 2013 Oct;46(5):554-62.
PMID: 24073609

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Reikvam H, Ersvær E, Melve GK, Kittang AO, Gjertsen BT, Bruserud Ø
Anticancer Immunotherapy in Combination with Proapoptotic Therapy - Possible Therapeutic Strategies for Enhancement of Anticancer
Advances in Cancer Drug Targets 2013; 1: 172-206

Avlagte doktorgrader (1)

Hanne Kristin Fredly
Disease-stabilizing treatment of human acute myeloid leukemia - experimental and clinical studies.
Disputert: Januar 2013
Hovedveileder: Øystein Bruserud

Forskningsprosjekt 911789

Translational Optical Imaging Unit

Prosjektansvarlig: **Emmet Mc Cormack** (emmet.mc.cormack@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Preclinical imaging is currently a fundament of all translational development at most university hospitals. This application addresses the development and availability of beyond state-of-the-art instrumentation and methodology to the Haukeland University environment.

Currently, quantitative analysis of molecular events in vivo is done with the combined application of imaging and genetic engineering technologies. Indeed, molecular imaging has now become a critical facet of not only drug development, providing surrogate endpoints that can improve the identification of new drug candidates and speed up their research at preclinical levels, but also in clinical disease monitoring. Currently two approaches have been adopted for the development of small animal molecular imaging; adaptation of proven clinical imaging technologies such as MR, PET, CT and Ultrasound imaging; and contemporary macroscopic optical imaging based on photonics. Thus the application of optical imaging modalities employing the use of fluorescent and/or luminescent reporters (luciferase) has developed as a rapidly expanding modality.

Several factors motivate the translation of optical imaging techniques. Advanced optical imaging may improve on the restrictions of clinical decision-making based on visual inspection e.g. decisions made during surgery. Human vision has difficulties differentiating small clusters of cells or distinguishing molecular processes associated with disease. MRI and CT, traditional radiologic modalities that rely on large devices are often not applicable in situations in which continuous access to the patient is required; again, an operating room is a good example. However, optical imaging instrumentation is relatively inexpensive, simple, and portable and could be readily disseminated in endoscopic or surgical suites and beyond. Detection is highly sensitive i.e. fluorescence (typically small molecule fluorescent dye or more recently nanoparticles) can be detected at sub-picomole concentrations, and time-domain optical imaging has a high sensitivity for detecting endogenous chromophores, such as haemoglobin or melanin and a variety of photo-absorbing nanoparticles based on fluorescence lifetime. The multispectral and time-domain capabilities of optical imaging allow multiple different molecules and probes to be concurrently resolved, potentially providing multiplexed information on tissue biomarkers.

While there is no approved molecularly targeted optical agent for routine clinical use, exploratory trials have been initiated which, may lead to an important departure from current optical imaging in clinical practice. Preclinically, a number of optically labelled ligands (such as monoclonal antibodies) have been confirmed for in vivo imaging in animal models. Other technologies for generating optical contrast include agents that modify an optical parameter on interaction with a biologic target—for example, the activation of quenched fluorescent dyes after molecular modification of the probe by an enzyme, which has been used to visualize nitroreductase gene expression. The prospect of such agents gaining clinical approval shifts the outlook for translational optical imaging.

Objectives:

- Novel probe development for Optical/CT imaging of disease biomarkers
- Innovative optical imaging for drug screening and image guided surgery
- Beyond state-of-the-art technology development: Super continuum time-domain optical imaging and Optical/CT multimodal imaging
- Open availability to state-of-the-art technology and competence
- Advanced courses in optical imaging, national and international participation

Currently the project is sourcing funds to update and purchase new equipment.

Deltakere:

Emmet Martin McCormack (Prosjektleder, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (14)

de Souza Natalie

Stem cells: Blood matters.

Nat Methods 2013 Jan;10(1):9.

PMID: 23547286

Qu Yi, Li Wen-Cheng, Hellem Margrete Reime, Rostad Kari, Popa Mihaela, McCormack Emmet, Oyan Anne Margrete, Kalland Karl-Henning, Ke Xi-Song

MiR-182 and miR-203 induce mesenchymal to epithelial transition and self-sufficiency of growth signals via repressing SNAI2 in prostate cells.

Int J Cancer 2013 Aug 1;133(3):544-55. Epub 2013 feb 27

PMID: 23354685

Silden Elisabeth, Hjelle Sigrun M, Wergeland Line, Sulen André, Andresen Vibeke, Bourdon Jean-Christophe, Micklem David R, McCormack Emmet, Gjertsen Bjørn Tore

Expression of TP53 isoforms p53 β or p53 γ enhances chemosensitivity in TP53(null) cell lines.

PLoS One 2013;8(2):e56276. Epub 2013 feb 11

PMID: 23409163

Gausdal G, Wergeland A, Skavland J, Nguyen E, Pendino F, Rouhee N, McCormack E, Herfindal L, Kleppe R, Havemann U, Schwede F, Bruserud O, Gjertsen B T, Lanotte M, Ségal-Bendirdjian E, Døskeland S O

Cyclic AMP can promote APL progression and protect myeloid leukemia cells against anthracycline-induced apoptosis.

Cell Death Dis 2013;4():e516. Epub 2013 feb 28

PMID: 23449452

Jarzabek Monika A, Huszthy Peter C, Skaftnesmo Kai O, McCormack Emmet, Dicker Patrick, Prehn Jochen H M, Bjerkvig Rolf, Byrne Annette T

In vivo bioluminescence imaging validation of a human biopsy-derived orthotopic mouse model of glioblastoma multiforme.

Mol Imaging 2013 May;12(3):161-72.

PMID: 23490442

Qu Yi, Oyan Anne Margrete, Liu Runhui, Hua Yaping, Zhang Jigang, Hovland Randi, Popa Mihaela, Liu Xiaojun, Brokstad Karl A, Simon Ronald, Molven Anders, Lin Biaoyang, Zhang Wei-Dong, McCormack Emmet, Kalland Karl-Henning, Ke Xi-Song

Generation of prostate tumor-initiating cells is associated with elevation of reactive oxygen species and IL-6/STAT3 signaling.

Cancer Res 2013 Dec 1;73(23):7090-100. Epub 2013 okt 7

PMID: 24101153

Poli Aurélie, Wang Jian, Domingues Olivia, Planagumá Jesús, Yan Tao, Rygh Cecilie Brekke, Skaftnesmo Kai Ove, Thorsen Frits, McCormack Emmet, Hentges François, Pedersen Paal Henning, Zimmer Jacques, Enger Per Øyvind, Chekenya Martha

Targeting glioblastoma with NK cells and mAb against NG2/CSPG4 prolongs animal survival.

Oncotarget 2013 Sep;4(9):1527-46.

PMID: 24127551

McCormack Emmet, Silden Elisabeth, West Richard M, Pavlin Tina, Micklem David R, Lorens James B, Haug Bengt Erik, Cooper Michael E, Gjertsen Bjørn Tore

Nitroreductase, a near-infrared reporter platform for in vivo time-domain optical imaging of metastatic cancer.

Cancer Res 2013 Feb 15;73(4):1276-86. Epub 2012 des 10

PMID: 23233739

McCormack Emmet, Mujic Maja, Osdal Tereza, Bruserud Øystein, Gjertsen Bjørn Tore

Multiplexed mAbs: a new strategy in preclinical time-domain imaging of acute myeloid leukemia.

Blood 2013 Feb 14;121(7):e34-42. Epub 2012 des 12

PMID: 23243270

McCormack Emmet, Adams Katherine J, Hassan Namir J, Kotian Akhil, Lissin Nikolai M, Sami Malkit, Mujic Maja, Osdal Tereza, Gjertsen Bjørn Tore, Baker Deborah, Powlesland Alex S, Aleksic Milos, Vuidepot Annelise, Morteau Olivier, Sutton Deborah H, June Carl H, Kalos Michael, Ashfield Rebecca, Jakobsen Bent K

Bi-specific TCR-anti CD3 redirected T-cell targeting of NY-ESO-1- and LAGE-1-positive tumors.

Cancer Immunol Immunother 2013 Apr;62(4):773-85. Epub 2012 des 22

PMID: 23263452

Markhus C E, Karlsen T V, Wagner Marek, Wagner M, Svendsen Ø S, Tenstad O, Alitalo K, Wiig H

Increased interstitial protein because of impaired lymph drainage does not induce fibrosis and inflammation in lymphedema.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 2013 Feb;33(2):266-74. Epub 2013 jan 3

PMID: 23288156

Sundstrøm Terje, Daphu Inderjit, Wendelbo Ingvild, Hodneland Erlend, Lundervold Arvid, Immervoll Heike, Skaftnesmo Kai Ove, Babic Michal, Jendelova Pavla, Sykova Eva, Lund-Johansen Morten, Bjerkvig Rolf, Thorsen Frits

Automated tracking of nanoparticle-labeled melanoma cells improves the predictive power of a brain metastasis model.

Cancer Res 2013 Apr 15;73(8):2445-56. Epub 2013 feb 19

PMID: 23423977

Thorsen Frits, Fite Brett, Mahakian Lisa M, Seo Jai W, Qin Shengping, Harrison Victoria, Johnson Sarah, Ingham Elizabeth, Caskey Charles, Sundstrøm Terje, Meade Thomas J, Harter Patrick N, Skaftnesmo Kai Ove, Ferrara Katherine W

Multimodal imaging enables early detection and characterization of changes in tumor permeability of brain metastases.

J Control Release 2013 Dec 28;172(3):812-22. Epub 2013 okt 29
 PMID: 24161382

Qin Shengping, Fite Brett Z, Gagnon M Karen J, Seo Jai W, Curry Fitz-Roy, Thorsen Frits, Ferrara Katherine W
 A Physiological Perspective on the Use of Imaging to Assess the In Vivo Delivery of Therapeutics.
 Ann Biomed Eng 2013 Sep 10. Epub 2013 sep 10
 PMID: 24018607

Øvrige vitenskapelige artikler (8)

Leitch C, Osdal T, Andresen V, Kristiansen S, Nguyen XN, Maren Molland M, Bruserud Ø, Gjertsen BT, McCormack E
 Valproic acid and Hydroxyurea synergize in AML and reveal CHK1-Short as potential biomarker of combination treatment
 response
 Cancer Pharmacogenomics and Targeted Therapies Conference, Wellcome Trust Conference Centre, Hinxton, Cambridge, UK,
 2013

Shafiee S, Mamaeva V, Popa ML, Osdal T, Lee J, Hatfield K, Helgeland L, Parekkadan B, Kittang AO, McCormack E
 Molecular Imaging of a Novel Xenograft Model of Myelodysplastic Syndromes (MDS)
 Abstract Book, 5th National PhD Conference in Medical Imaging 2013, Rica Ishavshotell Tromsø, 2013

Li, L, Osdal T, YinWei Ho TW, McDonald T, Chun S, Chu S, Lin A, Dos Santos C, Popa ML, Gjertsen BT, Chen W, Lain S,
 McCormack E and Bhatia R
 Inhibition Of SIRT1 With Tenovin-6 Enhances Ablation Of FLT3-ITD+ LSC In Combination With TKI Treatment
 Abstract 2685 ASH, New Orleans, 2013

Gjertsen BT, Gullaksen SE, Skavland J, Popa ML, Lindas R, Hovland R, Beiske K, Hjorth-Hansen H, MD, McCormack E
 Single Cell Analysis Of Protein Phosphorylation In Chronic Myeloid Leukemia
 Abstract 1492, ASH, New Orleans, 2013

Osdal T, Popa ML, Vikebø LM, Sulen A, Bendringaas SL, Sandvold ML, Booij B, Bruserud Ø, Gjertsen BT, McCormack E
 Elacytarabine Is More Effective Preclinically Than Cytarabine In Combination With Daunorubicin In AML
 Abstract 3958, ASH, New Orleans, 2013

Engen CBN, Gjertsen BT, McCormack E
 PET/CT evaluation of small molecule inhibitors in Patient derived xenograft models of AML with 18F FLT
 Abstract Book, 5th National PhD Conference in Medical Imaging 2013, Rica Ishavshotell Tromsø, 2013

Engen CBN, McCormack E, Gjertsen BT
 Treatment evaluation in AML xenograft models applying multiplexed mAbs and time-domain optical imaging
 Abstract Book, 5th National PhD Conference in Medical Imaging 2013, Rica Ishavshotell Tromsø, 2013

Suliman S, Parajuli H, McCormack E, Wistrand AF, Mustafa K, Costea DE.
 A novel model: Microenvironmentally-induced carcinogenesis for screening bone regeneration scaffolds
 Poster Abstract 110, CED-IADR, Florence, Italy, September 2013.

Forskningsprosjekt 911728

Gastrointestinal kreft, kliniske og molekylarbiologiske studier

Prosjektansvarlig: **Olav Dahl** (olav.dahl@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Vår hovedhypotese er at de signalveiene som har betydning for utvikling av tykktarms- og endetarmskreft, også styrer det kliniske forløp for kreftsykdommen. Molekylarbiologiske analyser vil derfor kunne gi informasjon om nytte av medikamentell kreftbehandling og kan også være mål for nye behandlingsprinsipper.

Det kliniske materialet vi studerer består av data om 406 pasienter operert for kreft i tykktarm og endetarm fra en nasjonal studie ledet fra Bergen. Vi har vevsmateriale i form av vevsmikromatriser fra pasientene. I 2013 fant vi at uttrykk av proteinet maspin i kjernen i tumorceller er en prediktiv faktor for effekt av adjuvant kjemoterapi ved colonkreft (K Hestetun et al, Innsendt). Ved immunhistokjemiske analyser har vi også påvist at uttrykk av overflatereseptoren CXCR4 som er kjent for å ha betydning for spredning av kreftceller i samspill med sin ligand CXCL12 også er prediktive faktorer for nytte av adjuvant kjemoterapi (L Stanisavljevic et al. Manuskript). På sikt åpner dette for at man kan ved spesifikke analyser av tumorvev kan identifisere de som har nytte av tilleggsbehandling med kjemoterapi etter kirurgisk reseksjon av primærtumor og begrense kjemoterapi til de som har nytte av behandlingen. I samarbeid med prof. Anders Jakobsen i Danmark har vi utarbeidet en protokoll (NEOCOL) hvor vi i stedet for dagens standard adjuvante behandling (12 FLOX kurer eller 8 XELOX kurer over 6 mnd) gir tre XELOX kurer før operasjonen i en randomisert fase III studie. En pilotstudie tyder på at halvparten av aktuelle pasienter får så god tilbakegang av tumor at de ikke trenger videre kjemoterapi etter operasjonen. Denne kliniske studien er planlagt startet februar 2014.

Ca. 400 pasienter er operert for colon cancer ved Diakonissehjemmets sykehus i prof. Carl Søndenaas team. Fra disse pasientene har vi ferskfrosede vevsprøver fra ca. 190 pasienter som vi har isolert tumor DNA og RNA (mRNA og microRNA) fra. Vi har også isolert DNA fra blod (genomisk DNA). Materialet er nå klart for next generation sequencing, exom sequencing, og finansieringen er på plass for dette. Vi vil i våre analyser spesielt fokusere på polymorfismer i ulike proteiner som inngår i WNT signalveien da det er velkjent at mutasjoner i nøkkelproteiner (som for eksempel regulerer aktiviteten av APC -GSK3 β -Axin som bestemmer tilgjengeligheten av β -catenin som igjen regulerer transkripsjonsfaktoren TCF/LEV) som har betydning for utvikling av forstadier (polypper) og adenokarsinom i tykktarm. Vår hypotese er at disse endringene også påvirker svulstenes vekstmønster og spredningsmønster samt har betydning for respons eller resistens ved behandling med cytostatica. Et annet fokus for vår forskning er forekomsten av tumor stamceller og de proteiner som regulerer stamcellenes aktivitet.

Deltakere:

Olav Dahl (Prosjektleder, Haukeland/Uib), Havjin Jacob (PhD-kandidat, Uib), Kjersti Elvestad Hestetun (PhD-kandidat, Haukeland), Luka Stanisavljevic (PhD-kandidat), Marianne Brydøy (Postdoktor, Uib/Haukeland), Mette Pernille Myklebust (Postdoktor, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (4)

Bentzen Anne Gry, Guren Marianne G, Vonen Barthold, Wanderås Eva H, Frykholm Gunilla, Wilsgaard Tom, Dahl Olav, Balteskard Lise

Faecal incontinence after chemoradiotherapy in anal cancer survivors: long-term results of a national cohort.

Radiother Oncol 2013 Jul;108(1):55-60. Epub 2013 jul 25

PMID: 23891095

Karlsson Robert, Andreassen Kristine E, Kristiansen Wenche, Aschim Elin L, Bremnes Roy M, Dahl Olav, Fosså Sophie D, Klepp Olbjørn, Langberg Carl W, Solberg Arne, Tretli Steinar, Magnusson Patrik K E, Adami Hans-Olov, Haugen Trine B, Grotmol Tom, Wiklund Fredrik

Investigation of six testicular germ cell tumor susceptibility genes suggests a parent-of-origin effect in SPRY4.

Hum Mol Genet 2013 Aug;22(16):3373-80. Epub 2013 mai 2

PMID: 23640991

Andreassen K E, Kristiansen W, Karlsson R, Aschim E L, Dahl O, Fosså S D, Adami H-O, Wiklund F, Haugen T B, Grotmol T

Genetic variation in AKT1, PTEN and the 8q24 locus, and the risk of testicular germ cell tumor.

Hum Reprod 2013 Jul;28(7):1995-2002. Epub 2013 mai 2

PMID: 23639623

Bentzen Anne Gry, Balteskard Lise, Wanderås Eva Hoff, Frykholm Gunilla, Wilsgaard Tom, Dahl Olav, Guren Marianne Grønlie

Impaired health-related quality of life after chemoradiotherapy for anal cancer: late effects in a national cohort of 128 survivors.

Acta Oncol 2013 May;52(4):736-44. Epub 2013 feb 26

PMID: 23438358

Forskningsprosjekt 911732

Identifying molecular targets that halt neuronal degeneration in Parkinson's disease using a new *C. elegans* model

Prosjektansvarlig: **Maria Doitsidou** (doitsidou.maria@uis.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM).

Despite the many neurodegenerative diseases that afflict the aging population, the underlying molecular mechanisms that lead to neuronal cell death are largely unknown. This lack of understanding hinders the development therapeutic or preventive strategies.

The dopaminergic neurons comprise a neuronal class of particular interest since they are involved in various physiological processes and they are specifically affected in Parkinson's disease.

The overall objectives of this study have been: 1. To better understand the molecular mechanisms of dopaminergic neurodegeneration using a *Caenorhabditis elegans* model. 2. To use this model for identifying targets that can stop neuronal cell death and 3. To explore the possibility that mutations in TRP channels in humans might increase the risk for Parkinson's disease.

Our first objective employed a novel *C. elegans* mutant, in which a gain-of-function (gf) mutation in a channel of the transient receptor potential (TRP) family, *trp-4(gf)*, causes dopaminergic neurons to degenerate robustly. TRP channels had not previously implicated as a direct cause of dopaminergic degeneration. Towards our first aim, characterized this new model of neurodegeneration in terms of timing and cell-type specificity of neuronal death. Through a candidate approach, we investigated which cell death pathways are involved in the process of *trp-4(gf)* induced neurodegeneration. Our results indicate that in our model, classic apoptotic pathways are not involved in dopaminergic cell death and instead the neurons die through a necrotic mechanism. Furthermore, we show that intracellular calcium homeostasis as well as exit of Ca^{++} from the endoplasmic reticulum (ER) play a key role in *trp-4(gf)*-mediated neuro-degeneration. Our findings are included in a manuscript under revision in the *Journal of Neuroscience*.

For accomplishing our second objective, we used a mutagenesis-based, automated genetic screening strategy, implemented by a specialized instrument, the Biosorter. We performed several rounds of screening on *trp-4(gf)* mutants and isolated several secondary mutations that are protective for the neurons. We are in the process of uncovering their molecular identity of the of these protective mutations.

For our third objective, we set out to identify genetic risk loci for Parkinson's disease, within genes that code for TRP family channels. We have utilized DNA from ParkWest patients and controls. Using next generation sequencing approaches, we have successfully sequenced all 27 human TRP channels from 48 individuals and we are analysing the sequencing data. Depending on the result, we will expand the analysis to the entire cohort.

Deltakere:

Jan Petter Larsen (Prosjektleder, Sus), Maria Doitsidou (Leder av forskningsgruppe, Uis)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Doitsidou Maria, Flames Nuria, Topalidou Irini, Abe Namiko, Felton Terry, Remesal Laura, Popovitchenko Tatiana, Mann Richard, Chalfie Martin, Hobert Oliver

A combinatorial regulatory signature controls terminal differentiation of the dopaminergic nervous system in *C. elegans*.

Genes Dev 2013 Jun 15;27(12):1391-405.

PMID: 23788625

Forskningsprosjekt 911740

Perturbation of cAMP signaling to improve drug delivery and cancer cell death

Prosjektansvarlig: **Stein Ove Døskeland** (stein.doskeland@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

Samarbeidet (m. Bruserud og PROBE) om proteom-enderinger i behandlings-resistent AML har gitt nye markører og "drug targets", og grunnlag for nytt translasjonelt DNK prosjekt (ledet av Bruserud). Marin substans lodinin er vist effektiv mot AML in vitro. cAMP's duale roller ved APL (differensiering og overlevelse) er vist mediert av PKA type I.

Prosjektet har 4 viktige delmål. Siste år har samtlige gitt gledelig progresjon.

1. Gruppens langvarige satsing på AML celle proteomikk, initialt med B.T. Gjertsen, A. Døskeland, G. Gausdal på AML cellelinjer og de siste år på AML celler fra Bruseruds biobank sammen med F. Selheim, ved TSG-gruppen/PROBE, har i løpet av året avslørt en rekke interessante proteom-enderinger relatert til behandlingsrespons både i AML cellelinjer og i AML celler fra behandlings-resistente pasienter.

Hovedmål var å finne bakgrunnen for våre tidlige funn av økt albumin passasje fra karsengen i hud og muskel hos våre mus med knock-out av cAMP receptoren Epac - i nært samarbeid med R. Reed sin gruppe ved Inst. for Biomedisin.

Følgende funn tyder på økt endotelpermeabilitet hos Epac1^{-/-} musene: 1. Elektronmikroskopi viser gjennomgående nedsatt tetthet av cell junctions mellom endotelcellene hos Epac1^{-/-} musene; 2. Epac1^{-/-} musene har ikke økt blodgjennomstrømning og 3) heller ikke økt kapillærtetthet eller kapillær / venule-areal for diffusjon. Dessuten er det også økt permeabilitet for gaddomerpartikler så effekten skyldes ikke albumintransport gjennom endotelet.

Hovedmål 2 var å etablere en syngen solid tumor modell med økt vaskulær permeabilitet basert på Epac1^{-/-} musen. En rekke initiale forsøk med direkte injeksjon av syngent (Black6 mus) deriverte melanomceller (fra ATTC) gav rask tumorutvikling, men av ekstremt nekrotisk type og dermed lite egnet til å studere transport over tumorendotel. Ved en alternativ, mer krevende tilnærming krysset vi Epac1^{-/-} musen med en Wnt-aktivert "onko-mus" (etablert av Varmus, 1988). Etter ca. 6 mnd. hadde ca. 60% av musene "spontan" Ca. mammae. For å oppnå sammenliknbare forsøk ble modellen utviklet videre ved at de "spontane" tumores ble dissosiert til enkeltceller, som ble injisert likt i både will-type og epac1^{-/-} mus. Denne modellen har relevant kardistribusjon og prelimnære studier av det interstitielle trykk (samarbeid L. Stuhr i R. Reeds gruppe) viser at det er økt, som forventet ved økt albuminpermeabilitet over endotelet. Vi har altså etablert en unik modell for å studere effekt av økt tumorkapillærpermeabilitet for transport av terapeutiske molekyler.

Denne modellen vil kommende år brukes bl.a. til å studere passasjen av terapeutiske nanopartikler (produseres hos oss av L. Herfindal) fra blodbanen til tumorinterstitiet. Vi ønsker i løpet av prosjektperioden også å teste effekten av substanser som kan nedsette tumorstroma-trykk i denne modellen.

Vi har i løpet av året også fullført en større studie som viser at økning av cAMP nivået i akutt promyelogen leukemi blaster fremmer leukemiutvikling i mus og beskytter mot både metabolske inhibitorer og mot førstelinje-medikamenter av type daunorubicin. dette er viktig siden både beinmargs-inflammasjon og visse medikamenter kan øke cAMP i beinmargsceller. Mekanistisk er denne effekten linket til økt fosforylering av proteinet Bad (effekten av fosforyleringen er å frigjøre overlevelsesproteinene Bcl-2 fra Bad) og av transkripsjonsfaktoren CREB, som er kjent som et onkogen og assosiert med terapieresistans i akutt myelogen leukemi.

Endelig så har vi, i samarbeid med Ø. Bruserud / B.T. Gjertsen (Hematologisk avd. HuS) og F. Selheim (PROBE), utviklet metode og startet de første analyser av proteomet hos AML cellelinjer og AML blaster fra pasienter.

Deltakere:

Stein Ove Døskeland (Prosjektleder, Uio/Uib), Lene Elisabeth Myhren (PhD-kandidat, Uib), Bjørn Tore Gjertsen (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Lars Herfindal (Prosjektdeltaker, Uib), Reidun Kristin Kopperud (Prosjektdeltaker, Uib), Rolf K. Reed (Prosjektdeltaker, Uib), Øystein Bruserud (Prosjektdeltaker, Haukeland)

Vitenskapelige artikler i pubmed (6)

Herfindal Lars, Myhren Lene, Gjertsen Bjørn Tore, Døskeland Stein Ove, Gausdal Gro
Functional p53 is required for rapid restoration of daunorubicin-induced lesions of the spleen.
BMC Cancer 2013;13():341. Epub 2013 jul 11
PMID: 23841896

Herfindal Lars, Nygaard Gyrid, Kopperud Reidun, Krakstad Camilla, Døskeland Stein Ove, Selheim Frode
Off-target effect of the Epac agonist 8-pCPT-2'-O-Me-cAMP on P2Y12 receptors in blood platelets.
Biochem Biophys Res Commun 2013 Aug 9;437(4):603-8. Epub 2013 jul 12
PMID: 23850619

Hoivik Erling A, Witsoe Solveig L, Bergheim Inger R, Xu Yunjian, Jakobsson Ida, Tengholm Anders, Døskeland Stein Ove, Bakke Marit
DNA methylation of alternative promoters directs tissue specific expression of Epac2 isoforms.
PLoS One 2013;8(7):e67925. Epub 2013 jul 4
PMID: 23861833

Nguyen Eric, Gausdal Gro, Varennes Jacqueline, Pendino Frédéric, Lanotte Michel, Døskeland Stein Ove, Ségal-Bendirdjian Evelyne
Activation of both protein kinase A (PKA) type I and PKA type II isozymes is required for retinoid-induced maturation of acute promyelocytic leukemia cells.
Mol Pharmacol 2013 May;83(5):1057-65. Epub 2013 mar 1
PMID: 23455313

Gausdal G, Wergeland A, Skavland J, Nguyen E, Pendino F, Rouhee N, McCormack E, Herfindal L, Kleppe R, Havemann U, Schwede F, Bruserud O, Gjertsen B T, Lanotte M, Ségal-Bendirdjian E, Døskeland S O
Cyclic AMP can promote APL progression and protect myeloid leukemia cells against anthracycline-induced apoptosis.
Cell Death Dis 2013;4():e516. Epub 2013 feb 28
PMID: 23449452

Myhren Lene E, Nygaard Gyrid, Gausdal Gro, Sletta Håvard, Teigen Knut, Degnes Kristin F, Zahlens Kolbjørn, Brunsvik Anders, Bruserud Øystein, Døskeland Stein Ove, Selheim Frode, Herfindal Lars
Iodinol (1,6-dihydroxyphenazine 5,10-dioxide) from *Streptosporangium* sp. induces apoptosis selectively in myeloid leukemia cell lines and patient cells.
Mar Drugs 2013;11(2):332-49. Epub 2013 jan 30
PMID: 23364682

Avlagte doktorgrader (1)

Anita Wergeland
Abrogation of anthracycline and ischemia-reperfusion induced injury by cell signaling modulators.
Disputert: Oktober 2013
Hovedveileder: Stein Døskeland (50%) og Anne Jonassen (50%)

Forskningsprosjekt 911739

Stroma-induced drug resistance in brain tumors

Prosjektansvarlig: **Per Øyvind Enger** (per.enger@biomed.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Stromaindusert kjemoresistens i hjernesvulster

Hjernesvulster er behandlingsresistente cancere med bare begrenset effekt av kjemoterapi. For andre krefttyper er det vist at vertsvevet og miljøet rundt kreftcellene kan endres og interagere med kreftcellene på en måte som beskytter disse mot cytotoksiske agens. Vi har i dette prosjektet gjort terapiforsøk mot gliomceller og sett hvordan tilstedeværelse av normale astrocytter påvirker behandlingseffekten.

Hjernesvulster er behandlingsresistente cancere med begrenset effekt av kjemoterapi. Disse svulstene har svært dårlig prognose med gjennomsnittlig overlevelse på 14-15 mnd dersom pasienten kan tilbys kan tilbys kombinasjonsbehandling med kirurgi, strålebehandling og kjemoterapi. For andre krefttyper er det vist at vertsvevet og miljøet rundt kreftcellene kan endres og interagere med kreftcellene på en måte som beskytter kreftceller mot cytotoksiske agens. Vi har i dette prosjektet gjort terapiforsøk med gliomceller og sett hvordan tilstedeværelse av normale astrocytter påvirker behandlingseffekten.

Vi har funnet at astrocyttene som utgjør en stor del av hjernens normale vertsceller kan beskytte hjernekreftceller mot Temodal som er førstevalget i behandling av pasienter med aggressive hjernesvulster. Vi har også undersøkt egenskapene og genuttrykket til astrocytter isolert fra eksperimentelle hjernesvulster i mus og sammenlignet disse med normale astrocytter fra frisk muehjerne. Disse undersøkelsene viser at vertcellene gjennomgår store endringer og tar opp produksjonen av vekstfaktorer som promoterer kreftutvikling. I tillegg reguleres de av signalveier som er aktive i stamceller gjennom fosterets utvikling. Mekanismen bak denne dedifferensieringen av vertsceller er ikke kjent, men endringene er lik de vi kan se i kreftceller.

I videre forsøk vil vi prøve å kartlegge interaksjonene mellom kreftceller og vertsceller. Om disse kan blokkeres farmakologisk er det også mulig at en slik kan hemme kreftcellenes vekst og evt. gjøre de mer følsomme for strålebehandling og kjemoterapi. Det er dermed mulig at behandling mot tumor vertscelle interaksjoner kan kombineres med tradisjonell behandling for å øke effekten av denne.

Deltakere:

Per Øyvind Enger (Prosjektleder, Uib/Haukeland), Jian Wang (Leder av forskningsgruppe, Uib), Lina Wik Leiss (PhD-kandidat, Uib)

Forskningsprosjekt 911565

Disease- and treatment-induced immunomodulation in acute myeloid leukemia (AML)

Prosjektansvarlig: **Elisabeth Ersvær** (elisabeth.ersvar@med.uib.no), Helse Bergen HF

Immunologiske sider ved akutt myelogen leukemi

Inflamasjon er foreslått som syvende pilar for kreftutvikling. Det er immunforsvarsceller i kroppen som er involvert i inflammasjonsprosessen; deriblant T lymfocytter. Studier viser at T lymfocytter er viktige for å overleve en kreftsykdom: En tidlig rekonstitusjon av T lymfocytter etter endt cellegift behandling er assosiert med gode prognoser.

I denne studien ønsker vi å finne ut mer om immunforsvaret (mer spesifikt: T lymfocytter) hos pasienter med akutt myeloid leukemi (AML). AML er en beinmargssykdom hvor det skjer en opphopning av umodne blodceller (kreftceller / leukemiceller) i beinmargen og blodbanen. Studier viser at leukemiceller trolig skiller ut signalstoffer som virker hemmende på T lymfocyt aktivitet og dermed hemmer den naturlige immunresponsen som ville ført til gjenkjennelse av en leukemicelle og fjerning av denne fra kroppen. Det er ikke bare sykdommen i seg selv som påvirker T lymfocytene, også medikamentene som benyttes for å behandle AML påvirker immunforsvaret.

I studien har vi blant annet undersøkt effekt av cellegiftbehandling på T lymfocytter i AML pasienter (Ersvær et al. 2010). Vi har sammenlignet dataene med resultater fra en gruppe pasienter før behandling med cellegift og mot friske blodgivere som en kontrollgruppe. Vi fant forhøyede nivåer av regulatoriske T lymfocytter i både ubehandlede pasienter og cellegift-behandlede pasienter i forhold til friske blodgivere. Derimot fant vi at en annen undergruppe T lymfocytter, Th17 celler, viste seg å ha tilnærmet like relative nivåer i AML pasienter uavhengig av behandlingsstatus og i forhold til referansegruppen. Fra dette konkluderte vi undergrupper av T lymfocytter synes å påvirkes ulikt av AML sykdommen i seg selv og AML behandlingen (cellegift).

Videre har vi sett på hvordan primære humane leukemiceller respondere på cellegift: gir cellegift en proinflammatorisk eller anti-inflammatorisk celledød (Fredly et al. 2011)? Vi konkluderte med at apoptotiske AML celler kan vise fenotypiske karakteristika som er i tråd med immunogen programmert celledød. Men vi fant også stor inter-pasientvariasjon som kan tyde på at calreticulin uttrykk/HSP frisetting er avhengig av individuelle pasient karakteristika heller enn de ulike cellgiftene som var benyttet i forsøket.

På grunn av 2 foreldrepermisjoner (i 2012 og 2013) har prosjektet per i dag noenlunde samme status som i 2012: Det pågår blant annet oppsummering og sammenskriving av studier hvor vi har undersøkt immunmodulerende effekt av medikamenter (ATRA, valproat og cytarabine) som inngår i en klinisk fase I/II studie (prosjektleder Øystein Bruserud). Preliminær oppsummering av data viser at kombinasjonseffekten av medikamentene påvirker T celler i mye mindre grad enn standard behandling. Videre har vi nylig påbegynt karakterisering av T lymfocytter i stamcelleprodukt (ved stipendiat Guro K. Melve) høstet fra friske donorer. I denne sammenhengen skal også AML resipienter undersøkes. Metode for deteksjon av regulatoriske B lymfocytter er etablert.

Deltakere:

Guro Kristin Melve (PhD-kandidat, Haukeland/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (3)

Reikvam Håkon, Kittang Astrid Olsnes, Melve Guro, Mosevoll Knut Anders, Bentsen Pål Tore, Ersvær Elisabeth, Gjertsen Bjørn Tore, Bruserud Øystein
Targeted anti-leukemic therapy as disease-stabilizing treatment for acute myeloid leukemia relapse after allogeneic stem cell transplantation: Will it be possible to combine these strategies with retransplantation or donor lymphocyte infusions?
Curr Cancer Drug Targets 2013 Jan;13(1):30-47.
PMID: 22873213

Bredholt Therese, Ersvær Elisabeth, Erikstein Bjarte Skoe, Sulen André, Reikvam Håkon, Aarstad Hans Jørgen, Johannessen Anne Christine, Vintermyr Olav Karsten, Bruserud Øystein, Gjertsen Bjørn Tore
Distinct single cell signal transduction signatures in leukocyte subsets stimulated with khat extract, amphetamine-like cathinone, cathine or norephedrine.

BMC Pharmacol Toxicol 2013;14():35. Epub 2013 jul 11
PMID: 23845085

Fredly Hanne, Ersvær Elisabeth, Kittang Astrid Olsnes, Tsykunova Galina, Gjertsen Bjørn Tore, Bruserud Oystein
The combination of valproic acid, all-trans retinoic acid and low-dose cytarabine as disease-stabilizing treatment in acute
myeloid leukemia.
Clin Epigenetics 2013;5(1):13. Epub 2013 aug 1
PMID: 23915396

Forskningsprosjekt 911796

Guanylat syklase C aktivering – betydning for utvikling av kronisk diare og inflammasjon i tarmen

Prosjektansvarlig: **Torunn Fiskerstrand** (torunn.fiskerstrand@med.uib.no), Helse Bergen HF

Hovedmålet er å undersøke betydningen av guanylat syklase C signalomforming for utvikling av kronisk diare, spesielt inflammatorisk tarmsykdom, og teste om hemming av signalveien kan ha terapeutisk potensial. Prosjektet omfatter pasienter med en sjelden genfeil i denne signalomformingen, transgene dyr og pasienter med Crohn's sykdom.

Prosjektet er basert på vår oppdagelse av en aktiverende genfeil i genet som koder for guanylat syklase C hos medlemmer av en stor familie som har kronisk diare og økt risiko for utvikling av inflammasjon i tarmen (Crohn's sykdom). Deres tilstand, familiært GUCY2C diare syndrom (FGDS), har mange likhetstrekk med den vanlige tilstanden irritabel tarm syndrom, og de har økt risiko også for tarmslyng.

Ved molekylærgenetiske studier av genuttrykk i celler fra tarmen og av tarmfloraen hos disse pasientene vil vi forsøke å identifisere nye markører for inflammasjon i tarmen. Innsamling av avføringsprøver fra pasienter og friske kontrollpersoner i familien er nå avsluttet og analyse av tarmfloraen vil bli utført i løpet av vinteren 2014. Mikromatriseanalyse av genuttrykket i celler fra tynntarmsbiopsier (ileum) til FGDS pasientene pågår nå, og i samme oppsettet analyseres prøver fra pasienter med ulike andre inflammasjonssykdommer i tarmen, noe som gir en ulik mulighet for å kunne sammenligne disse.

Modellsystemer gir muligheter for kontrollert manipulering av guanylat syklase C signalomforming og mikrobiomet, og et av hovedmålene for prosjektet er å utvikle en transgen mus som uttrykker den aktiverende genfeilen c.2519G>T. I 2013 etablerte vi samarbeid om dette delprosjektet med professorene Halvor Sommerfeldt og Nina Langeland (UiB, Helse Bergen) og vår indiske samarbeidspartner professor Sandhya S Visweswariah. Dette sikrer at vi har totaløkonomi og personell til å gjennomføre utvikling og karakterisering av dyremodellen når den foreligger høsten 2014. Før kontraktsinngåelse med firmaet Taconic, gjennomførte vi nødvendige forsøk som viser at genfeilen også når den er uttrykt i celler fra mus har en aktiverende effekt på guanylat syklase C.

Inflammatorisk tarmsykdom er en av de tilstander som er best undersøkt med tanke på genetiske sårbarhetsvarianter. Vi har undersøkt et tilgjengelig datasett fra en GWAS metaanalyse (6333 pasienter med Crohn's sykdom) med tanke på om det finnes andre gener relatert til guanylat syklase C signalveien som er assosiert med økt risiko for å utvikle inflammasjon. Vi laget en kurert liste med 104 gener relatert til signalveien som er uttrykt i siste delen av tynntarmen (ileum), og gjennomførte en såkalt "Gene Set Enrichment Analysis". Denne viste grenseverdi statistisk signifikans for at det er en øket opphopning av sårbarhetsvarianter assosiert med Crohn's sykdom i den aktuelle signalveien. Samarbeidspartner Mauro D'Amato har fått vår kurerte genliste og utfører nå samme type analyse i et svensk materiale med 600 pasienter som har irritabel tarmsyndrom.

Bare 1/3 av pasientene med FGDS har utviklet tegn til inflammatorisk tarmsykdom, og vi ønsket å undersøke om disse har opphopning av andre kjente risikovarianter for inflammasjon. En mikromatriseanalyse (ImmunoChip) som inneholder alle kjente risikovarianter (140) for denne tilstanden ble utført hos 29 pasienter, og resultatene viser at det er en spesiell risikovariant som skiller de som har inflammasjon fra de som ikke har det.

Høsten 2013 startet vi i samarbeid med gastroenterologisk seksjon en forskningspoliklinikk for FGDS-pasientene hvor hensikten er å samle data for en mer systematisk kartlegging av deres tilstand, tilby optimal behandling og kunne gjennomføre kontrollert intervensjon med aktuelle medikament eller dietter. Dette blir også en del av PhD prosjektet til Hilde von Volkmann som starter sin prosjektperiode i februar 2014.

Deltakere:

Torunn Fiskerstrand (Prosjektleder, Haukeland), Hilde Løland Von Volkmann (PhD-kandidat, Haukeland), Rune Rose Tronstad (PhD-kandidat, Haukeland), Bjørn Ivar Haukanes (Prosjektdeltaker), Edda Jonina Olafsdottir (Prosjektdeltaker, Haukeland), Halvor Sommerfelt (Prosjektdeltaker, Uib/Fhi), Kurt Hanevik (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Nina Langeland (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Odd Helge Gilja (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Per Knappskog (Prosjektdeltaker, Uib), Sandhya Visweswariah (Prosjektdeltaker), Stephanie Le Hellard (Prosjektdeltaker, Uib), Tom Hemming Karlsen (Prosjektdeltaker, Uio/Ous)

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Tronstad, Rune Rose, Fiskerstrand, Torunn
Familiært GUCY2C diarésyndrom - mye å lære av en sjelden sykdom
Best Practise Gastroenterology, nr 5, 2013

Forskningsprosjekt 911736

FEMALEHEART

Prosjektansvarlig: **Eva Gerdtts** (eva.gerdtts@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Sex-differences in cardiac hypertrophy in pressure overload - link to heart failure with preserved ejection fraction

Høyt blodtrykk er en hovedårsak til utvikling av hjertesvikt blant kvinner, mens hjertesvikt hos menn oftest skyldes tidligere hjerteinfarkt. Hjertesvikt har økende i forekomst i Norge, både som følge av at vi lever lengre, men også som en konsekvens av økende forekomst av type 2 diabetes og fedme. Hjertet hos kvinner og menn reagerer ulikt på kronisk høyt blodtrykk. Med ultralydundersøkelse kan hjertefunksjonen vurderes smertefritt fra utsiden av kroppen. Slike ultralydstudier har vist at blant personer med hjertesvikt, så er ofte tilsynelatende de vanlige mål på hjertefunksjon normal hos kvinner, mens de er nedsatt hos menn. Dette forskningsprosjektet vil studere hjertefunksjonen ved høyt blodtrykk mer detaljert.

Først vil vi bruke serieundersøkelser med ultralyd på rotter med høyt blodtrykk, for å finne de tidligste endringene i hjertefunksjonen som kan forutse utvikling av hjertesvikt hos rottene. Denne delen av prosjektet er et forskningssamarbeid med professor Kirsti Ytrehus sin forskningsgruppe ved Universitetet i Tromsø. Deretter vil vi undersøke hvor ofte slike tidligforandringer sees med ultralyd hos ellers friske mennesker med høyt blodtrykk, fedme og/eller type 2 diabetes. Denne delen av prosjektet er et forskningssamarbeid med Federico II Universitetet i Napoli, Italia. Der undersøker de ultralydbilder fra hjertene til ellers friske personer med type 2 diabetes fra hele Italia. 32 sykehus i Italia samler inn ultralydbilder som sendes til Napoli for analyse. 50 % av disse personene har også høyt blodtrykk. Ved hjerteavdelingen, Haukeland Universitetssykehus undersøker vi friske personer mellom 35-65 år som har overvekt eller fedme. Disse personene undersøkes ikke bare med ultralyd av hjertet, men også av pulsårer, testing av fysisk form på tredemølle og måling av 24 timers blodtrykk. Vi forventer at prosjektet vil gi ny kunnskap om hvordan øket risiko for utvikling av hjertesvikt kan identifiseres før man får plager eller symptomer, og hvorfor hjertesvikt er forskjellig hos kvinner og menn.

Finansiering fra Helse Vest omfatter dette delprosjektet som gjøres i Bergen. Bevilgningen brukes til avlønning av prosjektsykepleier. Totalt 320 pasienter med fedme er undersøkt med nevnte undersøkelser per 31.12.13. Fremdriften i prosjektet er i henhold til plan. Flere medisinerstudenter har vært tilknyttet prosjektet. En av disse har ferdigstilt sin særøppgave (masterøppgave) som nylig ble publisert som fagfelleurdert artikkel i tidsskriftet Blood Pressure. Fokus i artikkelen er hvilke faktorer som bestemmer blodtrykket som måles på maksimal belastning under tredemøllebelastning blant overvektige og fete. Resultatet viste at høyt blodtrykk er en hovedårsak til høyt blodtrykk under fysisk arbeidstest, men at dette ofte ikke kan oppdages ved måling av blodtrykk på legekontoret, men krever at man gjennomfører en døgnmåling. Denne form for høyt blodtrykk kalles maskert høyt blodtrykk. Funnet har inspirert forskningsgruppen til nye studier av maskert høyt blodtrykk blant unge slagpasienter i samarbeid med forskere ved nevrologisk avdeling. Funn i Female Heart prosjektet har også inspirert til ny analyse av tidligere innsamlete databaser. Kjønnforskjeller i hjertefunksjon hos pasienter med aorta stenose, og preliminnære resultater ble rapportert på American Heart kongressen i USA i november 2013, og en artikkel om betydning av fedme for prognose hos pasienter med aortaklaffestenose ble publisert i tidsskriftet JACC.

Deltakere:

Eva Gerdtts (Prosjektleder, Uib/Haukeland), Barbara Rogge (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Mai Tone Lønnebakken (Postdoktor, Uib/Haukeland)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Bratberg Jon A, Bulut Efraim, Rieck Ashild E, Lønnebakken Mai Tone, Hetland Trude, Gerdtts Eva
Determinants of systolic blood pressure response during exercise in overweight subjects.
Blood Press 2013 Dec 19. Epub 2013 des 19
PMID: 24354563

Rogge Barbara P, Cramariuc Dana, Lønnebakken Mai Tone, Gohlke-Bärwolf Christa, Chambers John B, Boman Kurt, Gerdtts Eva
Effect of overweight and obesity on cardiovascular events in asymptomatic aortic stenosis: a SEAS substudy (Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis).
J Am Coll Cardiol 2013 Oct 29;62(18):1683-90. Epub 2013 jun 13
PMID: 23770175

Forskningsprosjekt 911738

Ultrasound visualisation of tissue vascularity and strain for improved diagnostic performance

Prosjektansvarlig: **Odd Helge Gilja** (odd.gilja@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for gastroenterologisk ultrasonografi.

Prosjektet benytter ultralyd elastografi og kontrastforsterket ultralyd for å fremme billeddiagnostiske metoder der man per i dag baserer seg på vevsprøver. Prosjektet retter seg primært mot undersøkelse av lymfeknuter, bukspyttkjertel, tarmvegg, binyrer og levervev.

Pågående studier

I løpet av det siste året har man gjennomført datainnsamling in-vitro der man sammenlikner reproduserbarhet av elastografi på 4 ulike systemer. To strain baserte scannere og to "shear wave" baserte scannere ble benyttet av to undersøkere. Et standardisert UL elastografifantom med kjente elastiske kontraster ble undersøkt. Å evaluere reproduserbarhet av elastografidata var målet. Både lineære og curvelineære prober ble benyttet. Materialet er planlagt analysert og presentert i 2014 ved Stud.med/turnuslege Anesa Mulabecirovic som hovedmedarbeider og med Roald F. Havre som veileder.

Vi har etablert UL leverelastografi for alle som kommer for leverbiopsi ved Medisinsk Undersøkelse. Studien vil over ca. to år gi innsikt i hvordan elastografi evt. kan benyttes ved ulike grader av histologisk fibrose for tilstander som Autoimmun Hepatitt (AIH), Primær Skleroserende Cholangitt (PSC) og Primær Biliær Cirrose (PBC). Elastografi ved disse tilstandene er relativt lite belyst i nåværende litteratur. Dette prosjektet er godkjent av REK og er dels knyttet til Mette Vesterhus sin postdoc forskning som fokuserer spesielt på PSC pasientene. Prosjektet er knyttet nært opp til den kliniske aktiviteten ved Medisinsk Undersøkelse.

Endoskopisk Ultrasonografi (EUS) med Rosemont klassifisering fortsetter ved Roald F. Havre i samarbeid med Trond Engjom og Friedemann Erchinger.

Planlagte studier

Kahn Pham har i samarbeid med Københavns Universitet og vår gruppe utarbeidet protokoll for kontrastforsterket EUS undersøkelse av koloncancer for bedre preoperativ stadievurdering. Denne protokoll var bakgrunn for hans PhD søknad høsten 2013. Et radielt UL skop ble anskaffet i 2013. Vi har gjennomført kursing og programmessig oppgradering av vår scanner for å gjøre Endoskopisk Ultralyd med kontrast. Vi har kommet nærmere en teknisk løsning. Vi har under utarbeiding en protokoll for undersøkelse av cystevæske fra cyster i bukspyttkjertel som skal benytte elastografi, kontrastforsterket UL og aspirasjon av cystevæske for analyse med tanke på nye biologiske markører for å skille potensielt ondartede cyster fra helt godartede. Dette prosjektet er tenkt som et samarbeidsprosjekt mellom flere institusjoner, i første omgang OUS, UNN og HUS. Prosjektet innebærer samarbeid med Gastrokirurgisk avdeling HUS. Prosjektet vil innebære noe reising og hospitering for å få flyt i inklusjonen.

Publikasjoner

Basert på tidligere arbeider ble prosjektets ansvarlige leder og prosjektleder, Gilja og Havre invitert til å delta i Den Europeiske Ultralydforeningen (EFSUMB) sin utarbeidelse av retningslinjer for bruk av elastografi. Prosjektet endte oppi en teknisk og en klinisk rettet artikkel om elastografi som ble publisert i begynnelsen av 2013. Prosjektets medarbeidere har hatt roller i forhold til andre relevante publikasjoner fra vår institusjon og to oversiktsartikler knyttet til prosjektets tematikk. Vesterhus og Havre var invitert til EUROSON konferansen i Stuttgart for å presentere eget arbeid/foredrag om elastografi i GI traktus.

Søknader knyttet til prosjektet

To søknader til hhv. postdoc og PhD stipend knyttet til prosjektet ble utformet i høst av hhv. prosjektleder R. F. Havre og K. Pham. Frikjøp fra klinisk stilling i 50 % har vært praktisert fra 01.09.13-31.12.13. for Pham og Havre. Dessverre fikk ikke disse søknadene tilslag i 2013. Noen delprosjekter hemmes noe av at medarbeidere ikke har annen finansiering for arbeidstid.

Deltakere:

Roald Flesland Havre (Prosjektleder, Uib/Haukeland), Odd Helge Gilja (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/Uib), Trond Engjom (PhD-kandidat, Haukeland), Mette Vesterhus (Postdoktor, Haukeland), Anesa Mulabecirovic (Prosjektdeltaker), Khanh Cong Do Pham (Prosjektdeltaker, Haukeland)

Vitenskapelige artikler i pubmed (5)

Dimcevski Georg, Erchinger Friedemann G, Havre Roald, Gilja Odd Helge
 Ultrasonography in diagnosing chronic pancreatitis: new aspects.
 World J Gastroenterol 2013 Nov 14;19(42):7247-57.
 PMID: 24259955

Havre R, Gilja O H
 Elastography and strain rate imaging of the gastrointestinal tract.
 Eur J Radiol 2013 Jun 12. Epub 2013 jun 12
 PMID: 23769191

von Volkmann Hilde Løland, Havre Roald Flesland, Løberg Else Marit, Haaland Terese, Immervoll Heike, Haukeland John Willy, Hausken Trygve, Gilja Odd Helge
 Quantitative measurement of ultrasound attenuation and Hepato-Renal Index in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.
 Med Ultrason 2013 Mar;15(1):16-22.
 PMID: 23486619

Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas J-M, Gilja O H, Klauser A S, Sporea I, Calliada F, Cantisani V, D'Onofrio M, Drakonaki E E, Fink M, Friedrich-Rust M, Fromageau J, Havre R F, Jenssen C, Ohlinger R, Saftoiu A, Schaefer F, Dietrich C F
 EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications.
 Ultraschall Med 2013 Jun;34(3):238-53. Epub 2013 apr 19
 PMID: 23605169

Bamber J, Cosgrove D, Dietrich C F, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, Cantisani V, Correas J-M, D'Onofrio M, Drakonaki E E, Fink M, Friedrich-Rust M, Gilja O H, Havre R F, Jenssen C, Klauser A S, Ohlinger R, Saftoiu A, Schaefer F, Sporea I, Piscaglia F
 EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology.
 Ultraschall Med 2013 Apr;34(2):169-84. Epub 2013 apr 4
 PMID: 23558397

Forskningsprosjekt 911797

Ultrasound-assisted treatment of inoperable pancreatic cancer

Prosjektansvarlig: **Odd Helge Gilja** (odd.gilja@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Behandling av inoperabel kreft i bukspyttkjertelen ved å kombinere kontrast ultralyd og gemcitabin under sonoporering

Vi har kombinert gemcitabin med en eksisterende ultralyd kontrastmiddel (SonoVue) for å øke opptak og dermed forbedre effekten av kjemoterapibehandlingen. Studien er et åpen, evalueringstudie for denne type kombinasjons behandling av pasienter med inoperabel adenokarsinom i bukspyttkjertelen. Prinsippet er basert på samtidig infusjon, dvs. blanding av gemcitabin og kontrast bobler, bildestyret ultralyd-forsterket levering av legemidler

Studien er designet som en klinisk komparativ studie der vi sammenlikner livskvaliteten og levetiden samt eventuelle uønskede bivirkninger hos pasienter med inoperabel kreft i bukspyttkjertelen med historiske data fra pasienter tidligere behandlet på Haukeland Universitetssykehus. Symptomene ved denne tilstanden er oftest vage og ukarakteristiske og kommer oftest først når sykdommen er langt fremskreden. Derfor er tilstanden vanskelig å diagnostisere og behandle, og det er som oftest ikke mulig å operere ved diagnosetidspunkt. Prognosen er dårlig med en gjennomsnittlig overlevelse etter at diagnosen er stilt på bare 6 måneder.

Tilgjengelig behandling i form av cellegift har mange svakheter. Cellegift er livsforlengende og bedrer de kliniske symptomene men er ikke helbredende. Svulsten er dessverre ofte motstandsdyktig mot behandlingen. Dette skyldes hovedsakelig at kun en begrenset mengde av medikamentet når frem til selve svulsten. Den samlede dosering av cellegift er begrenset på grunn av skadelige effekter på andre livsviktige organer. Legemidlet gemcitabin er per dags dato den mest effektive behandling som kan gis for kreft i bukspyttkjertelen og den forlenger levetiden med ca. en måned.

Ultralyd har vært brukt til eksperimentell levering av terapeutiske agenter, inkludert cellegift blandet med mikrobobler. Det er vist at visse typer av mikrobobler kan vandre inn i vevsceller ved lave, diagnostiske lydbølge-innstillinger. Med andre ord er lydbølgeinnstillingene innenfor de fysiologiske innstillinger som brukes ved normal kontrast- forsterket ultralydundersøkelse. Eksponering av disse mikroboblene med ultralyd kan eventuelt gi målrettet levering av legemidler til bestemte steder, for eksempel svulster.

Hovedformålet med dette prosjektet er å undersøke om vi kan øke mengden av gemcitabin som tas opp i svulsten og dermed bedre effekten ved å bruke kontrast-forsterket ultralyd rettet mot svulsten. Vi vil undersøke blodprøver og vevsprøver for å måle nivå av medikamenter som gis i forbindelse med behandlingen og lete etter tilstedeværelse av kreftceller eller biomarkører knyttet til utvikling av kreft i bukspyttkjertelen.

Pasientene får tilsvarende cellegiftbehandling som ved standard behandlingsprotokoll. Undersøkelser og prøver som rutinemessig foregår via kirurgisk, radiologisk og kreftavdelingen ved denne type kreft vil foregå på vanlig måte. Kontrastmiddel gitt i blodet under ultralydundersøkning er av samme type som kan brukes ved diagnostikk og kontroll hos pasienter som har kreft. Standard behandling av duktalt adenokarsinom er gemcitabin 1000 mg/m² gitt som en 30 minutters intravenøs infusjon. Ved maksimal gemcitabin konsentrasjon i blodet, dvs. umiddelbart etter infusjon, tilsettes 4,8 ml SonoVue i små bolusdoser. Her etter sonoporeres målet (tumor) i 30 minutter. Alle behandlinger gjennomføres på poliklinisk basis.

Preliminær data viser lovende resultater. De pasienter som har fått den kombinerte behandling har alle i snitt hatt flere behandlingssykluser som utrykk for vedvarende klinisk effekt av gitt behandling, sammenliknet med historiske data fra tidligere pasienter, behandlet med Gemzar. Redusering i tumor størrelse er også registret. Ingen uønsket toksisitet eller andre ikke forventede bivirkninger er registret hittil. Ved å fullføre 10 pasienter, kan det primære utfallet bli evaluert, og komplett data, inkludert sikkerhet og pasientens toleranse data kan presenteres.

Deltakere:

Georg Gjorgji Dimcevski (Prosjektleder, Haukeland/Uib), Odd Helge Gilja (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/Uib), Spiros Kotopoulos (Postdoktor, Haukeland), Anders Molven (Prosjektdeltaker, Uib), Bjørn Tore Gjertsen (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Dag Hoem (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Emmet Martin McCormack (Prosjektdeltaker, Uib), Halfdan Sørbye (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Karoline Søvig (Prosjektdeltaker), Mari Helgesen (Prosjektdeltaker), Tormod Karlsen Bjånes (Prosjektdeltaker, Haukeland), Michiel Postema (Medveileder, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (3)

Kotopoulos Spiros, Eder Sabrina D, Greve Martin M, Holst Bodil, Postema Michiel
 Lab-on-a-chip device for fabrication of therapeutic microbubbles on demand.
 Biomed Tech (Berl) 2013 Sep 7. Epub 2013 sep 7
 PMID: 24042635

Delalande Anthony, Kotopoulos Spiros, Postema Michiel, Midoux Patrick, Pichon Chantal
 Sonoporation: mechanistic insights and ongoing challenges for gene transfer.
 Gene 2013 Aug 10;525(2):191-9. Epub 2013 apr 6
 PMID: 23566843

Kotopoulos Spiros, Dimcevski Georg, Gilja Odd Helge, Hoem Dag, Postema Michiel
 Treatment of human pancreatic cancer using combined ultrasound, microbubbles, and gemcitabine: a clinical case study.
 Med Phys 2013 Jul;40(7):072902.
 PMID: 23822453

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Viola I, Birkeland Å, Soltészova V, Helljesen L, Hauser H, Kotopoulos S, Nylund K, Ulvang DM, Øye OK, Hausken T, Gilja OH
 High-Quality 3D Visualization of In-Situ Ultrasonography
 Eurographics, 2013

Forskningsprosjekt 911730

Risk stratification and surveillance of targeted therapy in blood cancer through proteomics

Prosjektansvarlig: **Bjørn Tore Gjertsen** (bjorn.gjertsen@med.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon.

Proteiner i leukemiceller forteller om behandlingen blir effektiv

Akutt myelogen leukemi (AML) er en aggressiv blodkreft som rammer omtrent 150 voksne og eldre hvert år. Tre-års overlevelsen er under 20 % dersom det ikke kan gis intensiv cellegiftbehandling. Gjennom protein-kart og enkeltcelle-analyse av p53 protein og beskjedformidling i leukemicellene vil vi bestemme prognose og skreddersy behandling.

Et økende antall kromosomforandringer og mutasjoner er påvist i akutt myelogen leukemi (AML)-celler, men i et mindretall av pasienten gir dette informasjon som kan brukes til å skreddersy behandlingen. Vi prøver å forenkle analysene av AML ved å bruke to nye metoder for proteinanalyse.

Proteinet p53 er involvert i mange deler av maskineriet i kreftcellene, og har vist seg å være et ideelt mål for cellegift. Ved AML og de fleste andre kreftformer er det ugunstig for respons på kreftbehandling dersom genet for p53 er endret. Vi har studert p53 proteinet (doktorgrad Sigrun Mergrethe Hjelle, januar 2013) og hvordan vi kan lage et kart av proteinet som er unikt for hver pasient. I samarbeid med Christian Michelsen Research har vi utviklet vår egen analyse-programvare, og finner at de spesielle underformene beta og gamma er spesielt fremtredende hos pasienter som har god effekt av cellegift. Foreløpige forsøk antyder at vi kan endre nivået av beta/gamma med ulike forsøksmedisiner. Vi må fremover undersøke p53-kart i et større antall leukemipasienter for å bekrefte funnet. Fremover må vi undersøke hvordan leukemicellenes indre beskjedformidling og signalsystem regulerer p53-proteinet.

Vi har analysert leukemicellenes indre beskjedformidling og signalsystem med en metode som måler en og en celle ved hjelp av flow cytometri. Vi bruker spesielle blandinger av vekstfaktorer som normalt finnes i beinmargen vår for å studere signalering. Ved å bruke insulin og transferrin får vi analysert signalering i leukemicellene som gir informasjon om respons på leukemibehandling. Teknikken er nå brukt i flere studier av ny leukemibehandling, og vi vil fremover undersøke om metoden kan brukes til å bestemme behandlingsrespons knyttet til spesielt målrettet behandling.

I samarbeid med Norsk Kreft-Genomikk Konsortium og det finske Finish Institute for Molecular Medicine gjør vi analyse av alle kodene gen i leukemicellene. Vi vil kople denne informasjonen til våre studier av celleproteiner, og målet er at disse nye metodene kan brukes i skreddersydd behandling av akutt myelogen leukemi.

Deltakere:

Andre Sulen (PhD-kandidat, Uib), Calum Leitch (PhD-kandidat, Uib), Maria Omsland (PhD-kandidat, Uib), Jørn Skavland (Postdoktor, Uib), Rakel Brendsdal Forthun (Postdoktor, Uib), Sigrun Margrethe Hjelle (Postdoktor, Uib), Katarina M. Jørgensen (Prosjektdeltaker, Uib), Siv Lise Bedringaas (Prosjektdeltaker, Uib), Vibeke Andresen (Prosjektdeltaker, Uib), Wenche Hauge Eilifsen (Prosjektdeltaker, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (16)

Pemovska Tea, Kontro Mika, Yadav Bhagwan, Edgren Henrik, Eldfors Samuli, Sz wajda Agnieszka, Almusa Henriikki, Bespalov Maxim M, Ellonen Pekka, Elonen Erkki, Gjertsen Bjørn T, Karjalainen Riikka, Kuleskiy Evgeny, Lagström Sonja, Lehto Anna, Lepistö Maija, Lundán Tuija, Majumder Muntasir Mamun, Marti Jesus M Lopez, Mattila Pirkko, Murumägi Astrid, Mustjoki Satu, Palva Aino, Parsons Alun, Pirttinen Tero, Råmet Maria E, Suvela Minna, Turunen Laura, Västriik Imre, Wolf Maija, Knowles Jonathan, Aittokallio Tero, Heckman Caroline A, Porkka Kimmo, Kallioniemi Olli, Wennerberg Krister
Individualized systems medicine strategy to tailor treatments for patients with chemorefractory acute myeloid leukemia. Cancer Discov 2013 Dec;3(12):1416-29. Epub 2013 sep 20
PMID: 24056683

- Fredly Hanne, Ersvær Elisabeth, Kittang Astrid Olsnes, Tsykunova Galina, Gjertsen Bjørn Tore, Bruserud Oystein
The combination of valproic acid, all-trans retinoic acid and low-dose cytarabine as disease-stabilizing treatment in acute myeloid leukemia.
Clin Epigenetics 2013;5(1):13. Epub 2013 aug 1
PMID: 23915396
- Fredly Hanne, Gjertsen Bjørn Tore, Bruserud Oystein
Histone deacetylase inhibition in the treatment of acute myeloid leukemia: the effects of valproic acid on leukemic cells, and the clinical and experimental evidence for combining valproic acid with other antileukemic agents.
Clin Epigenetics 2013;5(1):12. Epub 2013 jul 30
PMID: 23898968
- Bredholt Therese, Ersvær Elisabeth, Erikstein Bjarte Skoe, Sulen André, Reikvam Håkon, Aarstad Hans Jørgen, Johannessen Anne Christine, Vintermyr Olav Karsten, Bruserud Øystein, Gjertsen Bjørn Tore
Distinct single cell signal transduction signatures in leukocyte subsets stimulated with khat extract, amphetamine-like cathinone, cathine or norephedrine.
BMC Pharmacol Toxicol 2013;14():35. Epub 2013 jul 11
PMID: 23845085
- Herfindal Lars, Myhren Lene, Gjertsen Bjørn Tore, Døskeland Stein Ove, Gausdal Gro
Functional p53 is required for rapid restoration of daunorubicin-induced lesions of the spleen.
BMC Cancer 2013;13():341. Epub 2013 jul 11
PMID: 23841896
- Øye Ola Kristoffer, Jørgensen Katarina M, Hjelle Sigrun M, Sulen André, Ulvang Dag Magne, Gjertsen Bjørn Tore
Gel2DE - a software tool for correlation analysis of 2D gel electrophoresis data.
BMC Bioinformatics 2013;14():215. Epub 2013 jul 6
PMID: 23829206
- Andresen V, Wang X, Ghimire S, Omsland M, Gjertsen B T, Gerdes H H
Tunneling nanotube (TNT) formation is independent of p53 expression.
Cell Death Differ 2013 Aug;20(8):1124. Epub 2013 jun 14
PMID: 23764777
- Reikvam Håkon, Nepstad Ina, Sulen André, Gjertsen Bjørn Tore, Hatfield Kimberley Joanne, Bruserud Øystein
Increased antileukemic effects in human acute myeloid leukemia by combining HSP70 and HSP90 inhibitors.
Expert Opin Investig Drugs 2013 May;22(5):551-63.
PMID: 23586877
- Kloster Martine Müller, Naderi Elin Hallan, Haaland Ingvild, Gjertsen Bjørn Tore, Blomhoff Heidi Kiil, Naderi Soheil
cAMP signalling inhibits p53 acetylation and apoptosis via HDAC and SIRT deacetylases.
Int J Oncol 2013 May;42(5):1815-21. Epub 2013 mar 8
PMID: 23483263
- Gausdal G, Wergeland A, Skavland J, Nguyen E, Pendino F, Rouhee N, McCormack E, Herfindal L, Kleppe R, Havemann U, Schwede F, Bruserud O, Gjertsen B T, Lanotte M, Ségal-Bendirdjian E, Døskeland S O
Cyclic AMP can promote APL progression and protect myeloid leukemia cells against anthracycline-induced apoptosis.
Cell Death Dis 2013;4():e516. Epub 2013 feb 28
PMID: 23449452
- Silden Elisabeth, Hjelle Sigrun M, Wergeland Line, Sulen André, Andresen Vibeke, Bourdon Jean-Christophe, Micklem David R, McCormack Emmet, Gjertsen Bjørn Tore
Expression of TP53 isoforms p53 β or p53 γ enhances chemosensitivity in TP53(null) cell lines.
PLoS One 2013;8(2):e56276. Epub 2013 feb 11
PMID: 23409163
- Mustjoki S, Richter J, Barbany G, Ehrencrona H, Fioretos T, Gedde-Dahl T, Gjertsen B T, Hovland R, Hernesniemi S, Josefsen D, Koskenvesa P, Dybedal I, Markevärn B, Olofsson T, Olsson-Strömberg U, Rapakko K, Thunberg S, Stenke L, Simonsson B, Porkka K, Hjorth-Hansen H, Nordic CML Study Group (NCMLSG)
Impact of malignant stem cell burden on therapy outcome in newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients.
Leukemia 2013 Jul;27(7):1520-6. Epub 2013 jan 18
PMID: 23328954
- McCormack Emmet, Adams Katherine J, Hassan Namir J, Kotian Akhil, Lissin Nikolai M, Sami Malkit, Mujic Maja, Osdal Tereza, Gjertsen Bjørn Tore, Baker Deborah, Powlesland Alex S, Aleksic Milos, Vuidepot Annelise, Morteau Olivier, Sutton Deborah H, June Carl H, Kalos Michael, Ashfield Rebecca, Jakobsen Bent K
Bi-specific TCR-anti CD3 redirected T-cell targeting of NY-ESO-1- and LAGE-1-positive tumors.
Cancer Immunol Immunother 2013 Apr;62(4):773-85. Epub 2012 des 22
PMID: 23263452
- McCormack Emmet, Mujic Maja, Osdal Tereza, Bruserud Øystein, Gjertsen Bjørn Tore
Multiplexed mAbs: a new strategy in preclinical time-domain imaging of acute myeloid leukemia.
Blood 2013 Feb 14;121(7):e34-42. Epub 2012 des 12
PMID: 23243270

McCormack Emmet, Silden Elisabeth, West Richard M, Pavlin Tina, Micklem David R, Lorens James B, Haug Bengt Erik, Cooper Michael E, Gjertsen Bjørn Tore
Nitroreductase, a near-infrared reporter platform for in vivo time-domain optical imaging of metastatic cancer.
Cancer Res 2013 Feb 15;73(4):1276-86. Epub 2012 des 10
PMID: 23233739

Reikvam Håkon, Kittang Astrid Olsnes, Melve Guro, Mosevoll Knut Anders, Bentsen Pål Tore, Ersvær Elisabeth, Gjertsen Bjørn Tore, Bruserud Øystein
Targeted anti-leukemic therapy as disease-stabilizing treatment for acute myeloid leukemia relapse after allogeneic stem cell transplantation: Will it be possible to combine these strategies with retransplantation or donor lymphocyte infusions?
Curr Cancer Drug Targets 2013 Jan;13(1):30-47.
PMID: 22873213

Avlagte doktorgrader (3)

Hanne Kristin Fredly
Disease-stabilizing treatment of human acute myeloid leukaemia – experimental and clinical studies
Disputert: Januar 2013
Hovedveileder: Øystein Bruserud

Jørn Skavland
Risk stratification and therapy response monitoring by phosphor-protein profiles in acute myeloid leukemia
Disputert: August 2013
Hovedveileder: Bjørn Tore Gjertsen

Sigrun Margrethe Hjelle
Expression and function of p53 full-length, p53beta and p53gamma protein isoforms in cancer
Disputert: Januar 2013
Hovedveileder: Bjørn Tore Gjertsen

Forskningsprosjekt 911743

Barn som pårørende i fastlegetjenesten

Prosjektansvarlig: **Marit Hafting** (Marit.Hafting@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingsskjermer.

Å sikre barn av foreldre med psykiatrisk sjukdom, rusmisbruk og alvorleg somatisk sjukdom oppfølging er viktig førebyggjande psykososialt arbeid. Dei vert lett "usynlege" for hjelpeapparatet, men fastlegen til foreldra kan vere i ein nøkkelposisjon mot. å sikre dei støtte. Målet er å utvikle kunnskap fastlegen kan nytte i dette arbeidet.

Barn av pasientar med alvorlege helseproblem er sårbare og utsette. Dei siste 10-15 åra har det i Noreg vore sett fokus på desse barna. Stortinget har vedtatt lovendring i helsepersonellova (§10.a og §25) og spesialisthelselova (§3-7) med verknad frå 01.01.2010. Dette skal sikre barn av psykisk sjuke, alvorleg fysisk sjuke og rusmisbrukarar rett til informasjon og oppfølging der det er nødvendig. Fastlegen kan gjennom lovendringa få ei nøkkelrolle i oppfølging av barna. Mange av foreldra har første møte med helsetenesta hjå fastlegen, og denne legen følgjer også pasient og familie over tid, ofte i samarbeid med andre instansar i fyrstelina og spesialisthelsetenesta. Det er tidlegare gjort lite undersøkingar av korleis barn blir ivarettatt i fastlegetenesta.

Hovudmålet for vårt prosjekt er å utvikle retningslinjer og verkty som fastlegen kan nytte i møtet med foreldra i målgruppa og deira barn. Retningslinjene og verktya skal utviklast ut frå dokumenterte erfaringar og tankar innhenta frå dei ulke aktørane; fastleger, barn og foreldre.

Prosjektet har fem delprosjekt:

- 1)** Studie basert på data frå fokusgruppeintervju med eit strategisk utval av erfarne fastlegar om deira erfaringar i møte med barn som pårørende og deira foreldre og kva tankar dei har om kva rolle fastlegen kan ha.
- 2)** Studie basert på data frå fokusgruppeintervju med barn som deltek i støttegrupper for barn som pårørende om korleis deira daglege dag er påverka av vanskaner til foreldra og kva slags støtte dei treng, m.a. frå fastlegen.
- 3)** Studie basert på data frå djupneintervju med foreldre i målgruppa om kva støtte og oppfølging dei som foreldre ynskjer frå fastlegen og kva tilbod dei ynskjer for barna.
- 4)** Spørjeskjemaundersøking basert på resultatane frå delstudie 1-3 sendt til fastlegar for å få oversikt over fordeling av haldningar og synspunkt på kva fastlegeteneste som let seg gjennomføre til barn som pårørende og deira familiar, og korleis forventningane til foreldre og barn kan verte møtt.
- 5)** Utviklinga av dokumenterte retningslinjer og verkty fastlegen kan nytte i møte med barn og foreldre.

Delprosjekt 1 er gjennomført og artikkelen akseptert for publisering vinteren 2014 i fagfelleurdert internasjonalt tidsskrift. Ein artikkel frå prosjektet er publisert i allmennpraktikartidsskriftet *Utposten* (42(5), 2013) og resultatane er lagt fram på Nordisk forskarkongress i allmenmedisin aug. 2013. Delprosjekt 2 er godkjent av REK og to av tre fokusgruppeintervju med barn/ungdom er gjennomført. Databehandlinga er starta og artikkelen skal vere klar til innsending våren 2014. REK-søknad på delprosjekt 3 er sendt. Delprosjekt 4 er påbyrja ved at me i forskargruppa og det internasjonale nettverket diskuterer spørsmål til undersøkinga ut frå funna i delprosjekt 1. Delprosjekt 5 er og i gang ved at tema på dei halvårlege nettverkssamlingane m.a. er retningslinjer og verkty.

2014 vert eit aktivt år i prosjektet: delprosjekt 2 vert fullført, datainnsamling og analyse av delprosjekt 3 vert gjennomført og delprosjekt 4 vert gjort klart til gjennomføring på nyåret 2015. M.a. for å klare dette skifta me seinhaustes 2012 ut den eine prosjektmedarbeidaren finansiert over Helse-Vest i 10 % med fastlege, spesialist i allmenmedisin, PhD Tone Smith-Sivertsen i 20 % stilling. Dette har ført til ei styrking av forskargruppa generelt, og serleg med tanke på delprosjekt 4. Av den grunn har lønnskostnadene dekkja av Helse Vest i 2013 vorte noko høgare ein opphavleg budsjettert.

Deltakere:

Marit Hafting (Prosjektleder, Uni/Haukeland), Frøydis Gullbrå (PhD-kandidat, Uni), Norman Anderssen (Prosjektdeltaker, Uni/Uio/Uib), Guri Rørtveit (Medveileder, Uni/Uib), Tone Smith-Sivertsen (Medveileder, Uni/Uib)

Forskningsprosjekt 911554

Genome wide imaging genetics on the Betula cognition sample

Prosjektansvarlig: **Stephanie Le Hellard** (stephanie.hellard@med.uib.no), Helse Bergen HF

We aim at identifying genetic variants implicated in normal brain functioning and in brain imaging, by performing genome wide genotyping on the BETULA sample (from Umeå, Sweden). This will contribute to a better understanding of genetic factors in mental health disorders.

Brain imaging can be used to measure several physical properties of the brain, like the volumes of different structures, the thickness of the cortex in different part of the brain, the activation of specific brain regions during task or the amount of white matter / gray matter. There are two main types of cells in the brain: the neurons and the glia. The glia has many functions in the brain especially in the maintenance of a healthy brain. One of these functions is to coat the neurons so that the information travels more efficiently between different regions of the brain. Since the glial cells contain more lipids, they appear as the so-called white matter when looking at brain tissue. Measuring the white matter during brain imaging reflects the proportion of glial cells in the brain. Variations in white matter have been associated with many brain related disorders from psychiatric disorders to ageing. Using the BETULA sample in coordination with a Norwegian sample we obtain an overall measure of the white matter for 600 individuals and especially we obtain the information about how much these measures varied between individuals. Using genetic information we were able to identify genetic factors that explain some of these variations in white matter density in the individuals. Several of the genetic variants identified in this study fall into genes that have been implicated in brain development previously. In addition we are testing how much the genes responsible for the coating of the neurons (i.e. myelination) are influencing these measures of white matter.

We have also used these samples and genetic information to search for genes that are correlated with performance in cognitive tests involving speed of processing information.

We have also looked at the correlation between genetic factors and the activation of the brain during specific memory tests performed during the scanning and we are currently validating these results.

In the same samples we have shown that genetic markers implicated in the predisposition to schizophrenia had no effect on white matter measures.

All together these data will help understanding the implication of specific genes in these brain related traits and we can now look also at those genetic factors in brain related diseases such as Alzheimer and psychiatric disorders.

Deltakere:

Stephanie Le Hellard (Prosjektleder, Uib), Sudheer Giddaluru (Postdoktor), Lars Göran Nilsson (Prosjektdeltaker), Lars Nyberg (Prosjektdeltaker, Uio), Vidar Martin Steen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Fernandes Carla P D, Christoforou Andrea, Giddaluru Sudheer, Erslund Kari M, Djurovic Srdjan, Mattheisen Manuel, Lundervold Astri J, Reinvang Ivar, Nöthen Markus M, Rietschel Marcella, Ophoff Roel A, Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP), Hofman Albert, Uitterlinden André G, Werge Thomas, Cichon Sven, Espeseth Thomas, Andreassen Ole A, Steen Vidar M, Le Hellard Stephanie
A genetic deconstruction of neurocognitive traits in schizophrenia and bipolar disorder.
PLoS One 2013;8(12):e81052. Epub 2013 des 12
PMID: 24349030

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Giddaluru, S et al.
Genetics of Structural Connectivity and Information processing in the Brain
Article resubmitted to journal of Neurosciences

Forskningsprosjekt 911744

Epigenetisk dysfunksjon og genomisk ubalanse ved autisme og utviklingshemning

Prosjektansvarlig: **Gunnar Houge** (gunnar.houge@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Transgenerasjonell og Y-kromosom-avhengig epigenetikk

Prosjektets hovedfokus er epigenetikk ved autisme, men prosjektmidler brukes også til annen relatert forskningsaktivitet innen utviklingsavvik og medfødte genetiske sykdommer. Årets to hovedfunn er evidens for at transgenerasjonelle imprintingforstyrrelser kan gi vekstsvik, og at Y-kromosomet kan påvirke kromatin og dermed avlesningen av gener.

Syv års dybdestudier av epigenetiske endringer hos familier med overhyppighet av autisme begynner nå å bære frukter, og flere artikler er under arbeid. Et hovedprosjekt blir å finne ut om de funn vi har gjort i slike utvalgte familier også har mer generell relevans, særlig for autister som kun har sosiale og kommunikative vansker (Asberger gruppen). Vi har nettopp utviklet en test for å undersøke dette. Dette er en del av ASD-gruppen (ASD = autism spectrum disorder) der etiologiske forhold til nå har vært helt ukjente. Det er også i denne gruppen at den mannlige overhyppighet er størst (ca. 10:1) - av ukjent grunn. Fem måneders overlegepermisjon i 2013 var avgjørende for å bringe dette prosjektet videre fordi prosjektleder da omsider fikk tid til å analysere store datamengder på epigenetiske forandringer (kromatin- og DNA-metylering) i fibroblaster fra autister sammenliknet med kontroller. Samtidig ble nyttige kontakter knyttet med forskningsmiljø i Australia, spesielt innen genomisk regulering. Dette utenlandsoppholdet, også støttet av Helse Vest, førte også til andre interessante vitenskapelige funn som er under videre arbeid.

Parallelt med autismeprojektet har det blitt arbeidet med andre epigenetiske prosjekt og med å finne årsaken til syndromtilstander. Vi har funnet at epigenetiske forandringer som påvirker vekst kan nedarves gjennom generasjoner (såkalte transgenerasjonelle imprintingforstyrrelser), se publikasjon (Berland et al, Eur J Hum Genet). Vi har også funnet at fars og mors kromosomer håndteres ulikt når imprintingmønsteret skal reetableres i gonadene: Kun det paternelle IGF2-området (IGF2 er en vekstfaktor) kan demetyleres i eggstokkene, og dette er årsaken til den arvelige tendens til økende grad av storvoksthet som vi har observert.

Når det gjelder nye årsaker til syndromtilstander, er det viktigste arbeid i 2013 en prinsipielt ny type årsak til artrogyfose (medfødte bøye og stive ledd), nemlig aktiverende genfeil i en mekanosensor som registrerer bevegelse i fosterlivet (og senere). Denne type artrogyfose kan også være assosiert med manglende korsbånd. Prosjektleder er delt førsteforfatter på artikkelen (Proc Natl Acad Sci USA, 2013, se ref. liste). Et annet viktig arbeid i 2013 er at Huntington sykdom kan være nyoppstått, altså oppstå "som lyn fra klar himmel" i en familie. Tidligere har en trodd at denne alvorlige nevrodegenerative sykdom alltid skyldtes en glidende overgang til såkalte "sykdomsalleler" (Houge et al., Neurology 2013).

Deltakere:

Gunnar Houge (Prosjektleder, Uib/Haukeland), Helle Lybæk (Postdoktor)

Vitenskapelige artikler i pubmed (12)

Lybæk Helle, de Bruijn Diederik, den Engelsman-van Dijk Anke Ha, Vanichkina Darya, Nepal Chirag, Brendehaug Atle, Houge Gunnar

RevSex duplication-induced and sex-related differences in the SOX9 regulatory region chromatin landscape in human fibroblasts.

Epigenetics 2013 Dec 18;9(3):. Epub 2013 des 18

PMID: 24351654

Houge Gunnar, Bruland Ove, Bjørnevoll Inga, Hayden Michael R, Semaka Alicia

De novo Huntington disease caused by 26-44 CAG repeat expansion on a low-risk haplotype.

Neurology 2013 Sep 17;81(12):1099-100. Epub 2013 aug 14

PMID: 23946314

Wieczorek Dagmar, Bögershausen Nina, Beleggia Filippo, Steiner-Haldenstädt Sabine, Pohl Esther, Li Yun, Milz Esther, Martin Marcel, Thiele Holger, Altmüller Janine, Alanay Yasemin, Kayserili Hülya, Klein-Hitpass Ludger, Böhringer Stefan, Wollstein

Andreas, Albrecht Beate, Boduroglu Koray, Caliebe Almuth, Chrzanowska Krystyna, Cogulu Ozgur, Cristofoli Francesca, Czeschik Johanna Christina, Devriendt Koenraad, Dotti Maria Teresa, Elcioglu Nursel, Gener Blanca, Goecke Timm O, Krajewska-Walasek Malgorzata, Guillén-Navarro Encarnación, Hayek Joussef, Houge Gunnar, Kilic Esra, Simsek-Kiper Pelin Özlem, López-González Vanesa, Kuechler Alma, Lyonnet Stanislas, Mari Francesca, Marozza Annabella, Mathieu Dramard Michèle, Mikat Barbara, Morin Gilles, Morice-Picard Fanny, Ozkinay Ferda, Rauch Anita, Renieri Alessandra, Tinschert Sigrid, Utine G Eda, Vilain Catheline, Vivarelli Rossella, Zweier Christiane, Nürnberg Peter, Rahmann Sven, Vermeesch Joris, Lüdecke Hermann-Josef, Zeschnick Michael, Wollnik Bernd

A comprehensive molecular study on Coffin-Siris and Nicolaides-Baraitser syndromes identifies a broad molecular and clinical spectrum converging on altered chromatin remodeling.

Hum Mol Genet 2013 Dec 20;22(25):5121-35. Epub 2013 aug 1

PMID: 23906836

Douzgou S, Clayton-Smith J, Gardner S, Day R, Griffiths P, Strong K, the DYSCERNE expert panel, Amiel J, Baraitser M, Brueton L, Brunner H, Chrzanowska K, Dallapiccola B, Del Campo Casanelles M, Devriendt K, Donnai D, Fitzpatrick D, Gillissen-Kaesbach G, Houge G, Kerr B, Krajewska-Walasek M, Lacombe D, Meinecke P, Metcalfe K, Mortier G, Odent S, Philip N, Prescott T, Raas-Rothschild A, Rauch A, Rittinger O, Salonen R, Schrander-Stumpel C, Suri M, Temple K, Tolmie J, Van Der Burgt I, Verloes A, Wieczorek D, Zenker M

Dysmorphology at a distance: results of a web-based diagnostic service.

Eur J Hum Genet 2013 Jul 10. Epub 2013 jul 10

PMID: 23838594

de Voer Richarda M, Geurts van Kessel Ad, Weren Robbert D A, Ligtenberg Marjolijn J L, Smeets Dominique, Fu Lei, Vreede Lilian, Kamping Eveline J, Verwiél Eugène T P, Hahn Marc-Manuel, Ariaans Maayke, Spruijt Liesbeth, van Essen Ton, Houge Gunnar, Schackert Hans K, Sheng Jian Q, Sheng Jian Q, Selselaar Hanka, van Ravenswaaij-Arts Conny M A, van Krieken J Han J M, Hoogerbrugge Nicoline, Kuiper Roland P

Germline mutations in the spindle assembly checkpoint genes BUB1 and BUB3 are risk factors for colorectal cancer.

Gastroenterology 2013 Sep;145(3):544-7. Epub 2013 jun 5

PMID: 23747338

Berland Siren, Appelbäck Mia, Bruland Ove, Beygo Jasmin, Buiting Karin, Mackay Deborah J G, Karen Temple I, Houge Gunnar

Evidence for anticipation in Beckwith-Wiedemann syndrome.

Eur J Hum Genet 2013 Dec;21(12):1344-8. Epub 2013 apr 10

PMID: 23572028

Coste Bertrand, Houge Gunnar, Murray Michael F, Stitzel Nathan, Bandell Michael, Giovanni Monica A, Philippakis Anthony, Hoischen Alexander, Riemer Gunnar, Steen Unni, Steen Vidar Martin, Mathur Jayanti, Cox James, Lebo Matthew, Rehm Heidi, Weiss Scott T, Wood John N, Maas Richard L, Sunyaev Shamil R, Patapoutian Ardem

Gain-of-function mutations in the mechanically activated ion channel PIEZO2 cause a subtype of Distal Arthrogyposis.

Proc Natl Acad Sci U S A 2013 Mar;110(12):4667-72. Epub 2013 mar 4

PMID: 23487782

Linthorst Gabor E, Burlina Alessandro P, Cecchi Franco, Cox Timothy M, Fletcher Janice M, Feldt-Rasmussen Ulla, Giugliani Roberto, Hollak Carla E M, Houge Gunnar, Hughes Derralyann, Kantola Iikka, Lachmann Robin, Lopez Monica, Ortiz Alberto, Parini Rossella, Rivera Alberto, Rolfs Arndt, Ramaswami Uma, Svarstad Einar, Tondel Camilla, Tylki-Szymanska Anna, Vujkovic Bojan, Waldek Steven, West Michael, Weidemann F, Mehta Atul

Recommendations on reintroduction of agalsidase Beta for patients with fabry disease in europe, following a period of shortage.

JIMD Rep 2013;8():51-6. Epub 2012 jul 14

PMID: 23430520

Asadollahi Reza, Oneda Beatrice, Sheth Frenny, Azzarello-Burri Silvia, Baldinger Rosa, Joset Pascal, Latal Beatrice, Knirsch Walter, Desai Soham, Baumer Alessandra, Houge Gunnar, Andrieux Joris, Rauch Anita

Dosage changes of MED13L further delineate its role in congenital heart defects and intellectual disability.

Eur J Hum Genet 2013 Oct;21(10):1100-4. Epub 2013 feb 13

PMID: 23403903

Rudnik-Schöneborn Sabine, Senderek Jan, Jen Joanna C, Houge Gunnar, Seeman Pavel, Puchmajerová Alena, Graul-Neumann Luitgard, Seidel Ulrich, Korinthenberg Rudolf, Kirschner Janbernd, Seeger Jürgen, Ryan Monique M, Muntoni Francesco, Steinlin Maja, Sztrihai Laszlo, Colomer Jaume, Hübner Christoph, Brockmann Knut, Van Maldergem Lionel, Schiff Manuel, Holzinger Andreas, Barth Peter, Reardon William, Yourshaw Michael, Nelson Stanley F, Eggermann Thomas, Zerres Klaus

Pontocerebellar hypoplasia type 1: clinical spectrum and relevance of EXOSC3 mutations.

Neurology 2013 Jan 29;80(5):438-46. Epub 2013 jan 2

PMID: 23284067

Tøndel Camilla, Bostad Leif, Larsen Kristin Kampevoll, Hirth Asle, Vikse Bjørn Egil, Houge Gunnar, Svarstad Einar

Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease.

J Am Soc Nephrol 2013 Jan;24(1):137-48.

PMID: 23274955

Bertelsen A K, Tøndel C, Krohn J, Bull N, Aarseth J, Houge G, Mellgren S I, Vedeler C A

Small fibre neuropathy in Fabry disease.

J Neurol 2013 Mar;260(3):917-9. Epub 2012 des 21

PMID: 23263477

Forskningsprosjekt 911793

The Neurophysiology of Auditory Hallucinations in Schizophrenia

Prosjektansvarlig: **Kenneth Hugdahl** (hugdahl@psybp.uib.no), Helse Bergen HF

Hovedmålet med prosjektet er å øke forståelse av de underliggende nevrobiologiske faktorer bak hørselshallusinasjoner ved schizofreni, med fokus på bruk av MR teknologi for måling av involverte signalstoffer, fremst glutamat og GABA og såkalt nevronal konnektivitet mellom involverte cortikale områder i hjernen.

Prosjektet er en videreføring av ERC Advanced Grant "VOICE" prosjektet med fokus på de underliggende nevrokjemiske og nevrofysiologiske faktorer bak hørselshallusinasjoner ved schizofreni gjennom å benytte MR spektroskop, fMRI, og MR DTI målinger. MR spektroskopi tillater kvantifisering av konsentrasjon av utvalgte signalstoffer i hjernen, fremst glutamat og GABA, som måles fra bestemte områder, såkalte Regions-of-Interest, i hjernen. I vårt tilfelle måles disse signalstoffene fra bakre del av tinninglappene og i fremre del av frontallappene. fMRI tillater kvantifisering av regional fordeling av blodtilførsel og oksygenekstraksjon som indikatorer på øket nevronal aktivitet i de samme områder. Nytt for dette prosjektet at vi også vil måle hvordan ulike hjerneområder er funksjonelt koblet sammen i så kalte nevronale nettverk, for å se på det hemodynamiske forløp i et nettverksperspektiv. I tillegg måles utbredelse av hvit substans som forbinder ulike bevronale områder mha Diffusjons-tensor-avbildning (DTI) som et komplement til fMRI konnektivitetmålingene.

Grad av hørselshallusinasjoner måles mha PANSS intervju-skjema der den kliniske behandler/forsker skårer grad av opplevelse av hørselshallusinasjoner som et av flere symptomer. Pasientene blir rekruttert fra Sandviken psykiatriske sykehus, som del av BP2 prosjektparaplyen under ledelse av prosjektmedarbeider prof. Erik Johnsen. I prosjektet blir det også prøvd ut en ny form av kognitiv trening der pasientene trenes til å ignorere "stemmen" og skifte oppmerksomhet mot ytre stimuli. I 2013 er det undersøkt cirka 30 pasienter, samt er gjort utprøving av reliabilitet i GABA målingene, som er teknisk krevende målinger, både på MR-fantom og friske forsøkspersoner. Prosjektet er fremdeles i datainnsamlingsfase, rapporterte artikler i 2013 er derfor også basert på data fra andre kohorter.

Deltakere:

Else-Marie Løberg (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Erik Johnsen (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Ole Andreas Andreassen (Prosjektdeltaker, Stolav/Uio/Ous), Rune Kroken (Prosjektdeltaker, Haukeland)

Vitenskapelige artikler i pubmed (3)

Hugdahl Kenneth, Nygård Merethe, Falkenberg Liv E, Kompus Kristiina, Westerhausen René, Kroken Rune, Johnsen Erik, Løberg Else-Marie
Failure of attention focus and cognitive control in schizophrenia patients with auditory verbal hallucinations: evidence from dichotic listening.
Schizophr Res 2013 Jul;147(2-3):301-9. Epub 2013 mai 9
PMID: 23664588

Johnsen Erik, Sinkeviciute Igne, Løberg Else-Marie, Kroken Rune A, Hugdahl Kenneth, Jørgensen Hugo A
Hallucinations in acutely admitted patients with psychosis, and effectiveness of risperidone, olanzapine, quetiapine, and ziprasidone: a pragmatic, randomized study.
BMC Psychiatry 2013;13():241. Epub 2013 sep 30
PMID: 24079855

Nygård Merethe, Løberg Else-Marie, Craven Alexander R, Erslund Lars, Berle Jan Øystein, Kroken Rune A, Johnsen Erik, Hugdahl Kenneth
Dichotic listening, executive functions and grey matter cortical volume in patients with schizophrenia and healthy controls.
Scand J Psychol 2013 Oct 9. Epub 2013 okt 9
PMID: 24117463

Forskningsprosjekt 911737

Studier på endringer i kapillær permeabilitet og mikrosirkulasjon ved A: pulsatile sammenlignet med non-pulsatile perfusjon under kardiopulmonal bypass (CPB) med bruk av IABP (intraaortal ballong pumpe) under CPB; B: abdominal sepsis med abdominalt komp

Prosjektansvarlig: Paul Husby (paul.husby@kir.uib.no), Helse Bergen HF

Studier på kapillær permeabilitet og vevsperfusjon

Aktuelle studier studerer væskeekstravasering og mikrosirkulasjon A: ved non-pulsatile versus IABP-indusert pulsatile perfusjon under CPB som ledd i optimalisering av ekstrakorporeal sirkulasjon ved hjertekirurgi og B: ved abdominalt compartment-syndrome og abdominal sepsis med fokus på optimalisering av behandlingstiltak og C: ved ulike anestesi.

Gruppen har i 2013 arbeidet videre med tidligere skisserte prosjekter hvor vi kombinerer (delprosjekt A: pulsatil versus non pulsatile CPB) bruk av sentrifugalpumpe og IABP (intra aortal ballong pumpe) under CPB (kardiopulmonal bypass) og fokuserer på væskeekstravasering, global/sentral hemodynamikk og mikrosirkulasjon/vevsperfusjon ved non-pulsatil versus IABP-indusert pulsatil CPB-perfusjon.

I en ny publikasjon (J.Thorac. Cardiovasc. Surg. 2013) finner vi ingen forskjell i graden av væskeekstravasering og utvikling av vevsødem enten CPB-perfusjonen er pulsatil eller non-pulsatil. Kombinasjonen av IABP brukt under CPB er beskrevet i en rekke nyere studier å bidra med positive effekter som bedret renal, pankreatisk og hepatisk preservasjon under CPB, bedret postoperativ lungefunksjon, redusert koagulativ og fibrinolytisk respons relatert til CPB, samt mer fordelaktig regional og global perfusjon under CPB og tidligfase etter CPB. I tillegg stabiliseres endothelial NO-friggjøring ved IABP-indusert pulsatil CPB-perfusjon.

Fra tidlig forskning på pulsatil perfusjon har en hatt den oppfatning at pulsilitet bidrar til redusert vevsødem etter hjerte-lunge maskin kjøring. Dette er så langt vi kan se ikke godt dokumentert eksperimentelt. I overangitte publikasjon viser vi for første gang hvordan IABP-pulsatil perfusjon under CPB ikke synes å ha noen signifikant innflytelse på mikrovaskulære væskeskift. Hvis der er noen effekter, tenderer det mer i retning av en svak økning av væskelekkasje som kan relateres til endringer i Starling parametrene, spesielt Pc (kapillært hydrostatisk filtrasjonstrykk) og som kan relateres til en venøs obstruksjon som følge av IABP-bruk.

I en videre eksperimentell studie fokuserer vi i samme modell på evt. endringer i sentral hemodynamikk av non-pulsatil versus IABP-indusert pulsatil CPB-perfusjon. Vi presenterer ny informasjon som bidrar til bedre forståelse av IABP-relaterte komplikasjoner som bl.a. akutt nyresvikt etter hjertekirurgi. IABP bruk medfører fall i i mean arterietrykk i distale aorta samt flownedgang samme sted i sammenligningen med proksimale aorta og resulterer i 70-80 % reduksjon i vevsperfusjonen til h/v nyre samt betydelig redusert vevsperfusjon i gastrointestinaltraktens organer. Denne studien er nå under publisering.

C: I egen eksperimentell serie har vi studert ulike anestesimidlers innflytelse på den kapillære permeabilitet ved observasjon væskeekstravasering. Arbeidet som nylig ble publisert (Anesthesiology 2013) viser ulik ekstravaseringsgrad av isoflurane og propofol med betydelig mindre ødemutvikling i propofolgruppen. Resultatene underbygger behovet for mer fokus på valg av anestesiteknikk ved håndtering av kritisk syke høyrisikopasienter henvist til hjertekirurgisk behandling.

B: Våre studier på abdominal sepsis (Portal cytokine-response and metabolic markers in early stage of abdominal sepsis in pigs) er nettopp akseptert for publikasjon i European Surgical Research (in press, 2013). Videre studier hvor en har fokusert på mikrovaskulær lekkasje ved abdominalt compartment syndrome er ferdigstilt, under bearbeidelse for snarlig publisering, og viser hvordan øket trykk i abdomen raskt medfører endringer i hemodynamikk som resulterer i øket væskefiltrasjon fra blodbanen til interstitiet med utvikling av betydelig vevsødem, som i neste omgang vil kunne interferere med organfunksjon. Disse arbeidene fortsetter sammen med problemstillingene relatert til A og C.

Deltakere:

Paul Husby (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/Uib), Bjørg Elvevoll (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Hege Kristin Brekke (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Steinar Lundemoen (PhD-kandidat, Haukeland), Oddbjørn Haugen (Postdoktor, Haukeland), Øyvind Sverre Svendsen (Postdoktor, Haukeland/Uib), Venny Lise Kvalheim (Prosjektdeltaker, Haukeland)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Brekke Hege Kristin, Hammersborg Stig Morten, Lundemoen Steinar, Mongstad Arve, Kvalheim Venny Lise, Haugen Oddbjørn, Husby Paul

Isoflurane in contrast to propofol promotes fluid extravasation during cardiopulmonary bypass in pigs.

Anesthesiology 2013 Oct;119(4):861-70.

PMID: 23719612

Lundemoen Steinar, Kvalheim Venny Lise, Mongstad Arve, Andersen Knut Sverre, Grong Ketil, Husby Paul

Microvascular fluid exchange during pulsatile cardiopulmonary bypass perfusion with the combined use of a nonpulsatile pump and intra-aortic balloon pump.

J Thorac Cardiovasc Surg 2013 Nov;146(5):1275-82. Epub 2013 Jul 30

PMID: 23906371

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Haugen O, Øvrebø KK, Elvevoll B, Skutlaberg DH, Syre H, Husby P.

Portal cytokine-response and metabolic markers in early stage of abdominal sepsis in pigs

Eur. Surg. Research, 2013 (in press)

Avlagte doktorgrader (1)

Henge Kristin Brekke

Fluid homeostasis during hypothermia and CPB in pigs

Disputert: November 2013

Hovedveileder: Professor dr.med. Paul Husby, K1, UiB.

Forskningsprosjekt 911735

Immunopathology of autoimmune Addison's disease: Development of novel diagnostics and predictive biomarkers

Prosjektansvarlig: Eystein Husebye (eyhu@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Binyrebarkcellene bidrar til sin egen død ved autoimmun binyrebarksvikt

Ved autoimmun Addisons sykdom går kroppens eget immunforsvar til angrep på de hormonproduserende cellene i binyrebarken og ødelegger dem. Dette fører til mangel på de livsviktige hormonene kortisol og aldosteron.

Autoimmun binyrebarksvikt (Addisons sykdom) rammer kvinner oftere enn menn, typisk i 20-40 års alderen. Ubehandlet er sykdommen dødelig, men tidlig diagnose og behandling gjør at de fleste kan fungere godt i arbeidsliv og fritid. Mange med Addison's sykdom har andre lignende autoimmune sykdommer som type 1 diabetes og autoimmune skjoldbruskkjertelsykdommer (hypothyreose, lavt stoffskifte eller hyperthyreose, høyt stoffskifte).

Ennå vet vi ikke hva som setter i gang denne destruktive prosessen, men virusinfeksjoner er trolig involvert. I arbeidet publisert i 2013 kunne vi vise at deler av viruspartiklene kan binde seg til binyrebarkcellene via såkalte «toll-like receptors». Denne bindingen fører til produksjon og utskillelse av ulike signalstoffer (cytokiner og kjemokiner) som tiltrekker seg betennelsesceller. Studien viste at produksjonen av et av disse molekylerne, CXCL10, øker kraftig ved virusstimulering. CXCL10 tiltrekker seg immunceller, blant annet såkalte T celler. Disse kan være en nyttige til å bekjempe virusinfeksjoner, men om T cellene istedenfor oppfatter binyrebarkcellene som fremmede, kan de gå til angrep og drepe binyrebarkcellene, men binyrebarksvikt som resultat. Ytterligere støtte til hypotesen vår ble funnet ved at nivåene i blodet av CXCL10 var betydelig høyere enn hos normale kontroller.

Ved å måle såkalte autoantistoffer i blodet med enzymet 21-hydroksylase, kan man få informasjon om at autoimmunitet mot binyrebarken foreligger. Slike antistoffer kan påvises flere år før personen det gjelder får binyrebarksvikt. Pågående forskning tar nå sikte på å lære mer om samspillet mellom binyrebarkceller og immunceller slik at man kan finne fram til behandlingsmetoder som stopper ødeleggelsen av binyrebarkceller før binyrebarksvikten oppstår. Slik behandling kan da gis til individer som har 21-hydroksylaseantistoffer, men ennå gjenværende binyrebark.

Deltakere:

Eystein Sverre Husebye (Prosjektleder, Haukeland/Uib), Richard Alexander Hellesen (PhD-kandidat, Uib), Eirik Bratland (Postdoktor, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (11)

Bratland Eirik, Hellesen Alexander, Husebye Eystein S
Induction of CXCL10 chemokine in adrenocortical cells by stimulation through toll-like receptor 3.
Mol Cell Endocrinol 2013 Jan 5;365(1):75-83. Epub 2012 sep 16
PMID: 22989785

Bratland Eirik, Magitta Ng'weina Francis, Bøe Wolff Anette Susanne, Ekern Trude, Knappskog Per Morten, Kämpe Olle, Haavik Jan, Husebye Eystein Sverre
Autoantibodies against aromatic amino acid hydroxylases in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1 target multiple antigenic determinants and reveal regulatory regions crucial for enzymatic activity.
Immunobiology 2013 Jun;218(6):899-909. Epub 2012 okt 26
PMID: 23182718

Horn Morten A, Erichsen Martina M, Wolff Anette S B, Månsson Jan-Eric, Husebye Eystein S, Tallaksen Chantal M E, Skjeldal Ola H
Screening for X-linked adrenoleukodystrophy among adult men with Addison's disease.
Clin Endocrinol (Oxf) 2013 Sep;79(3):316-20. Epub 2013 mai 20
PMID: 23346902

Massey Jonathan, Boag Alisdair, Short Andrea D, Scholey Rachel A, Henthorn Paula S, Littman Meryl P, Husebye Eystein, Catchpole Brian, Pedersen Niels, Mellersh Cathryn S, Ollier William E R, Kennedy Lorna J
MHC class II association study in eight breeds of dog with hypoadrenocorticism.
Immunogenetics 2013 Apr;65(4):291-7. Epub 2013 jan 29
PMID: 23358933

Kärner J, Meager A, Laan M, Maslovskaja J, Pihlap M, Remm A, Juronen E, Wolff A S B, Husebye E S, Podkrajšek K T, Bratanic N, Battelino T, Willcox N, Peterson P, Kisand K
 Anti-cytokine autoantibodies suggest pathogenetic links with autoimmune regulator deficiency in humans and mice.
 Clin Exp Immunol 2013 Mar;171(3):263-72.
 PMID: 23379432

Hegvik Tor-Arne, Husebye Eystein S, Haavik Jan
 Autoantibodies targeting neurotransmitter biosynthetic enzymes in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD).
 Eur Child Adolesc Psychiatry 2013 May. Epub 2013 mai 28
 PMID: 23712861

Methlie Paal, Hustad Steinar Simon, Kellmann Ralf, Almås Bjørg, Erichsen Martina Moter, Husebye Eystein, Løvås Kristian
 Multiteroid LC-MS/MS assay for glucocorticoids and androgens, and its application in Addison's disease.
 Endocr Connect 2013 Jun 14. Epub 2013 jun 14
 PMID: 23825158

Short Andrea D, Boag Alisdair, Catchpole Brian, Kennedy Lorna J, Massey Jonathan, Rothwell Simon, Husebye Eystein, Ollier Bill
 A candidate gene analysis of canine hypoadrenocorticism in 3 dog breeds.
 J Hered 2013 Nov-Dec;104(6):807-20. Epub 2013 aug 31
 PMID: 23997205

Shum Anthony K, Alimohammadi Mohammad, Tan Catherine L, Cheng Mickie H, Metzger Todd C, Law Christopher S, Lwin Wint, Perheentupa Jaakko, Bour-Jordan Helene, Carel Jean Claude, Husebye Eystein S, De Luca Filippo, Janson Christer, Sargur Ravishankar, Dubois Noémie, Kajosaari Merja, Wolters Paul J, Chapman Harold A, Kämpe Olle, Anderson Mark S
 BPIFB1 is a lung-specific autoantigen associated with interstitial lung disease.
 Sci Transl Med 2013 Oct 9;5(206):206ra139.
 PMID: 24107778

Wolff A S B, Sarkadi A K, Maródi L, Kärner J, Orlova E, Oftedal B E V, Kisand K, Oláh E, Meloni A, Myhre A G, Husebye E S, Motaghedi R, Perheentupa J, Peterson P, Willcox N, Meager A
 Anti-cytokine autoantibodies preceding onset of autoimmune polyendocrine syndrome type I features in early childhood.
 J Clin Immunol 2013 Nov;33(8):1341-8. Epub 2013 okt 26
 PMID: 24158785

Husebye E S, Allolio B, Arlt W, Badenhop K, Bensing S, Betterle C, Falorni A, Gan E H, Hulting A-L, Kasperlik-Zaluska A, Kämpe O, Løvås K, Meyer G, Pearce S H
 Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency.
 J Intern Med 2013 Nov 14. Epub 2013 nov 14
 PMID: 24330030

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Nasjonalt register for organspesifikke autoimmune sykdommer
 (Registeret er en vesentlig datakilde.)

Myokardproteksjon og post-iskemisk hjertefunksjon ved reperfusjon etter kardioplegisk hjertestans, etter akutt hjerteinfarkt og ved ustabil koronarsyndrom

Prosjektansvarlig: **Rune Haaverstad** (rune.haaverstad@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Hjertefunksjon ved reperfusjon og farmakologisk intervensjon

Prosjektet omhandler dyreeksperimentelle studier med fokus på å bedre hjertefunksjonen ved gjenoppretting av blodsirkulasjonen til hjertemuskelen i forbindelse med; a) hjerteoperasjon med bruk av hjerte-lungemaskin og midlertidig hjertestans, b) utblokking (PCI) med reperfusjon etter akutt infarkt c) PCI-behandling ved ustabil angina pectoris (hjertekrampe).

Hjerteoperasjon med by-pass kirurgi er en viktig behandlingsform for pasienter med uttalte forsnevninger i hjertets kransårer som forsyner hjertemuskelen. Pasienter med hjertekrampe kan ofte også behandles primært med PCI (percutaneous coronary intervention) som innebærer utblokking av forsnevninger og innsetting av en armering (stent). Sammen med medikamentell oppløsning av en blodpropp (trombolyse) i kransarteriene, har akutt utblokking og stenting bidratt til å redusere dødeligheten og minske risikoen for alvorlig hjertesvikt etter et akutt hjerteinfarkt. I disse situasjonene vil hjertefunksjonen kunne være midlertidig redusert til tross for vellykket gjenoppretting av blodsirkulasjon og oksygentilførsel. Denne forbigående reduksjonen i funksjon kan bli kritisk og øke sjansene for komplikasjoner, særlig for pasienter med dårlig hjertefunksjon også før den aktuelle hendelsen.

Dyreeksperimentelt er det vist at gjenoppretting av sirkulasjon og ny tilførsel av oksygen etter en tids avstenging av blodstrømmen til deler av hjertet (truende infarkt) eller hele hjertet (bypassoperasjon) gir sviktende hjertefunksjon. Paradoksalt nok vil gjenoppretting av sirkulasjonen også medføre i skader av hjertemuskelen. Programmert celledød (apoptose) har vært knyttet til denne funksjonsnedsettelsen og til vevsskaden ved reoksygenering. I tillegg synes det som om en "uttretting" av reseptorer i det autonome nervesystemet bidrar til redusert funksjon. I tre klinisk relevante dyremodeller med gjenoppretting av sirkulasjon og oksygentilførsel til hjertemuskelen, studeres global venstre ventrikkelfunksjon med trykk-volumsløyfer og lokal funksjon med avansert ultralydteknologi med vevshastighet og -tøyning (strain). Funksjonen relateres til lokal blodstrøm (mikrokuleteknikk) og til graden av apoptotisk celledød (Western blot) i hjertevevet.

I det første av to doktorgradsprosjekter har vi vist at antiapoptotisk intervensjon med insulin-lignende vekstfaktor-II (IGF-II) i forbindelse med kardioplegisk hjertestans og reperfusjon (simulert hjerteoperasjon) bedrer hjertefunksjonen og reduserer graden av apoptotisk myokardskade 3 timer etter at hjertet har startet opp igjen. Ytterligere to studier er fullført i dette prosjektet i løpet av 2012 og 2013. Hvis apoptosen hemmes med en lav dose insulin eller IGF-II ved gjenoppretting av blodsirkulasjon ved et akutt infarkt, får en ingen klar bedring av funksjon og reduksjon av infarktstørrelse. Denne studien er innsendt og under revisjon i et internasjonalt fagtidsskrift. Den siste studien i dette prosjektet viser en bedring av lokal hjertefunksjon når en administrerer små doser insulin ved gjenoppretting av blodsirkulasjon i en modell med ustabil angina pectoris. Overlege ved Thorax-kirurgisk seksjon, Pirjo-Riitta Salminen, leverer sin PhD-grad inn for evaluering første halvår 2014. I det andre av to doktorgradsprosjekter er alt det dyreeksperimentelle arbeidet fullført i løpet av 2012. Vi har funnet at esmolol, en beta-blokker med ultrakort (ca. 9 min) halveringstid, bedrer hjertefunksjonen i tiden etter 100 minutter kardioplegisk hjertestans. Carvedilol er en alfa- og β -blokker også med anti-oksydant effekt, noe som ville være særlig gunstig for å begrense reperfusjonsskade. Resultater tyder på at carvedilol i samme dyremodell ikke bedrer funksjonen slik som esmolol. En tredje studie i dette prosjektet evaluerer om det er mulig å finne gode mål på fylningsuavhengig kontraktilitet i hjertet ved hjelp av ekkokardiografi. Noe analyse- og skrivearbeid gjenstår. P.g.a fødselspermisjon og klinisk stilling planlegger cand.med. Geir Olav Dahle å levere inn sin PhD-grad for evaluering i løpet av 2014. I løpet av høsten 2013 har vi også gjennomført pilotforsøk og og begynt på den første studien i et nytt PhD-prosjekt for konst. overlege Terje Aass ved Thoraxkirurgisk seksjon. I dyreeksperimentelle studier vil en sammenlignende standard kaliumbasert oksygenert blodkardioplegi med hyperpolariserende blodkardioplegi med adenosin/esmolol der hovedtema vil være postoperativ hjertefunksjon.

Deltakere:

Geir Olav Dahle (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Pirjo-Riitta Salminen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Terje Aass (Prosjektdeltaker, Haukeland), Ketil Grong (Hovedveileder, Uio/Haukeland/Uib), Rune Haaverstad (Medveileder, Haukeland/Uib)

Forskningsprosjekt 911790

microRNA's as prognosticators and predictors in breast cancer

Prosjektansvarlig: **Emiel Janssen** (jaem@sus.no), Helse Stavanger HF
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Ekspresjon av mikroRNA blir testet i forhold til proliferasjon og sensitivitet for tamoxifen behandling. I cellelinjer blir forskjellige mikroRNA's tatt bort for å se om det kan dempe celledelingshastighet i brystkreftceller. Samtidig undersøker vi om bestemte mikroRNAs er relatert til sensitivitet for tamoxifen i brystkreftpasienter.

Tamoxifen er den mest brukte form av endokrin terapi for kvinner med brystkreft, men selv om terapien har blitt brukt i mer en 20 år opplever fortsatt mange kvinner tilbakefall av sin sykdom under tamoxifen behandling. Formålet med studien er å undersøke om proliferasjon kan brukes til å forutsi hvilke kvinner som vil få nytte av tamoxifen behandling. Ved å kombinere unikt biobankmateriale fra Danmark (fra 1682 kvinner) og avanserte og reproducerbare analysemetoder for proliferasjon fra vår biomarkørforskningsgruppe kan vi oppnå dette målet.

Både Mitotiske aktivitetsindeks og Ki67 prosentandel i full snitt på 100 pasienter har blitt farget og telt. PPH3 har blitt farget men på grunn av metodiske feil ble den ikke vellykket, man venter nå på nye snitt fra Danmark. Algoritme for automatisk telling av Ki67 og PPH3 in vevsmikromatrise fra bryst har blitt etablert og testet. mikroRNAprofilering måtte gjøres på nytt siden RNA isolert første gang ikke var godt nok alikevel. Så RNA ble på ny isolert fra alle 90 prøver. Disse er nå ferdig isolert og analysert for mikroRNA ekspresjon. Hva gjenstår er korrelasjon mellom mikroRNA ekspresjon og tamoxifen sensitivitet. Videre har man jobbet videre med cellelinjene. Første resultatene med mikroRNA-505 og celledelingshastighet har blitt bekreftet i flere omganger med hjelp av en proliferasjonsassay. In situ hybridisering med mikroRNA18a og 18b har vært veldig vellykket og testet i 40 brystkreftpasienter, interessant er lokalisering av disse mikroRNAs som er veldig annerledes en forventet; immunohistokjemi med flere antistoffer har ennå ikke gitt noe svar slik at vi med sikkerhet kan identifisere de cellene som uttrykker disse mikroRNA's.

Deltakere:

Kristin Jonsdottir (Postdoktor, Uib/Sus), Kjetil Wick Knudsen (Prosjektdeltaker)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Gudlaugsson Einar, Klos Jan, Skaland Ivar, Janssen Emiel A M, Smaalund Rune, Feng Weiwei, Shao Zhimin, Malpica Anais, Baak Jan P A

Prognostic comparison of the proliferation markers (mitotic activity index, phosphohistone H3, Ki67), steroid receptors, HER2, high molecular weight cytokeratins and classical prognostic factors in T1?2N0M0 breast cancer.

Pol J Pathol 2013 Apr;64(1):1-8.

PMID: 23625593

Klintman Marie, Strand Carina, Ahlin Cecilia, Beglerbegovic Sanda, Fjällskog Marie-Louise, Grabau Dorthe, Gudlaugsson Einar, Janssen Emiel A M, Lövgren Kristina, Skaland Ivar, Bendahl Pär-Ola, Malmström Per, Baak Jan P A, Fernö Märten

The Prognostic Value of Mitotic Activity Index (MAI), Phosphohistone H3 (PPH3), Cyclin B1, Cyclin A, and Ki67, Alone and in Combinations, in Node-Negative Premenopausal Breast Cancer.

PLoS One 2013;8(12):e81902. Epub 2013 des 4

PMID: 24324728

Avlagte doktorgrader (1)

Kristin Jonsdottir

Comparison of the prognostic value of microRNA, gene-expression signatures and proliferation in early node- negative breast cancer

Disputert: Mai 2013

Hovedveileder: Emilius A. M. Janssen

Forskningsprosjekt 911626

Molecular marker and target discovery in prostate cancer by transcriptional reprogramming of prostate cells

Prosjektansvarlig: **Karl-Henning Kalland** (Kalland@gades.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet har etablert ein eksperimentell modell av prostataceller som stegvis er blitt omprogrammerte til kreftceller. Omprogrammering av genuttrykket er essensielt i kreftspreiing og er eit hovudproblem for kreftbehandling. Modellen har gitt ny innsikt i mekanismar og angrepsmål for medikamentutvikling.

Vårt utgangspunkt var normale prostata epitelceller tatt frå operasjonsmateriale. Variasjon av dyrkingsmediet og seleksjon over lang tid ga opphav til dotterceller med heilt nye eigenskapar. Cellene fekk til slutt evne til å danne svulstar og dottersvulstar i forsøksdyr, det vil seie at dei var blitt til maligne kreftceller. Vi har klart å isolere celler som veks i kultur frå svulstar og metastaser i forsøksdyra. Slik er ein ny modell blitt etablert med ei rekke celletypar som er relativt stabile når dei blir dyrka og splitta i subkonfluente cellekulturar. Det er mulig å dyrke opp nesten uavgrensa mengder av dei ulike celletypane, som dermed er attraktive for eksperiment og for screening av potensielt nye medikament i kreftbehandling.

EMT (epitelial til mesenkymal transisjon) representerer ei dramatisk omprogrammering av genuttrykket og blir utnytta av kreftceller under invasjon og spreieing i kroppen. EMT er blitt studert i vår eksperimentelle modell som vist i ein serie publikasjonar. Celler som er i epitelial (E) fase skil seg sterkt frå cellene i mesenkymal (M) fase når det gjeld morfologi, funksjonelle eigenskapar, overflatemarkørar og kva slags signalsystem som er slått av eller på i cellene. Dette har vist oss at det er vanskeleg å kurere invasiv kreft ved å angripe kun eitt overflatemolekyl eller ein signalveg. Sjølv om ein fjernar alle E-celler, vil desse kunne bli gjendanna frå M-celler og vice versa. Dette adderer til det store problemet med at kreftceller er heterogene og eksisterer i mange undertypar.

Innovative kombinasjonsterapiar blir nødvendige for behandling av kreft med spreieing. Vi har derfor gått inn på ein strategi som kombinerer immunterapi med angrep på EMT-programmet i cancer stamceller. Så langt har vi identifisert enkelte molekulære angrepsmål som er spesielt attraktive i vår modell. Dette gjeld den såkalla WNT signalvegen, IL6-STAT3 signalvegen og androgen receptor (AR) signalvegen. Vi har etablert oppsett for å screene store panel av kjemikaliar for deira evne til å påverke desse signalvegane, og har no funne ei rekke kandidatstoff som blir undersøkte vidare for eksakte verknadsmekanismar og potensielle til utvikling til nye medikament mot kreft.

Deltakere:

Karl-Henning Kalland (Prosjektleder, Haukeland/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (3)

Qu Yi, Oyan Anne Margrete, Liu Runhui, Hua Yaping, Zhang Jigang, Hovland Randi, Popa Mihaela, Liu Xiaojun, Brokstad Karl A, Simon Ronald, Molven Anders, Lin Biaoyang, Zhang Wei-Dong, McCormack Emmet, Kalland Karl-Henning, Ke Xi-Song
Generation of prostate tumor-initiating cells is associated with elevation of reactive oxygen species and IL-6/STAT3 signaling.
Cancer Res 2013 Dec 1;73(23):7090-100. Epub 2013 okt 7
PMID: 24101153

Olsen Jan Roger, Oyan Anne Margrete, Rostad Kari, Hellem Margrete R, Liu Jie, Li Lisha, Micklem David R, Haugen Hallvard, Lorens James B, Rotter Varda, Ke Xi-Song, Lin Biaoyang, Kalland Karl-Henning
p63 attenuates epithelial to mesenchymal potential in an experimental prostate cell model.
PLoS One 2013;8(5):e62547. Epub 2013 mai 1
PMID: 23658742

Qu Yi, Li Wen-Cheng, Hellem Margrete Reime, Rostad Kari, Popa Mihaela, McCormack Emmet, Oyan Anne Margrete, Kalland Karl-Henning, Ke Xi-Song
MiR-182 and miR-203 induce mesenchymal to epithelial transition and self-sufficiency of growth signals via repressing SNAI2 in prostate cells.
Int J Cancer 2013 Aug 1;133(3):544-55. Epub 2013 feb 27
PMID: 23354685

Avlagte doktorgrader (1)

Yi Qu
Generation of a stepwise prostate carcinogenesis model
Disputert: Mai 2013
Hovedveileder: Karl-Henning Kalland

Forskningsprosjekt 911802

Gut microbiota in intestinal and systemic inflammatory conditions

Prosjektansvarlig: **Tom Hemming Karlsen** (tomhk@ulrik.uio.no), Helse Bergen HF

Tarmmikrobiotaen ved sykdommer i og utenfor tarmkanalen

Prosjektet har som mål å etablere metoder for å studere og intervensjon på sykdommer hvor bakteriefloraen (mikrobiotaen) i tarmen er av betydning. Dette gjøres ved å 1. undersøke mikrobiotaen med genetiske metoder, 2. undersøke bakteriemetabolitter i blod og 3. gjøre intervensjon hvor man forsøker å endre mikrobiotaen hos pasienter med tarmplager.

Prosjektet består av tre hovedakser hvor det har skjedd betydelige fremskritt i alle sammen. I arbeidspakke 1 pågår et stort internasjonalt prosjekt for å karakterisere hvordan vertsgenetikken (altså arvematerialet hos enkeltmennesket) påvirker sammensetningen av tarmfloraen. Hensikten med dette er å finne ut om genetiske varianter som disponerer for eksempel inflammatoriske tarmsykdom leder til sykdom på grunn av effekter på mikrobiotaen. Prosjektet er et samarbeid med flere tyske grupper og selve studien foregår i en nord-tysk normalpopulasjon. I 2013 har mye av ressursene i prosjektet fra Helse Vest gått til å etablere metoder lokalt (Haukeland sykehus) for, og gjennomføring av, analyser av fettsyrer og andre metabolitter i blod som kan relateres til mikrobiotaens sammensetning.

I arbeidspakke 2 pågår en klinisk studie av effekten av et kolesterolsenkende medikament (rosuvastatin) hvor vår hypotese er at dette medikamentet påvirker mikrobiotaen og at noe av medikamentets effekter kan tilskrives dette. Her pågår inklusjon etter planen og vil fortsette ut februar 2014. Pasientoppfølgingen avsluttes høsten 2014 og man kan deretter initiere analyser av materialet.

I arbeidspakke 3 skal det gjøres studier av transplantasjon av avføring ved irritable tarmsykdom. Avføringstransplantasjon er etter hvert blitt en etablert behandling for enkelte alvorlige tarminfeksjoner, men prøves ut i en serie tilstander der man tror mikrobiotaen er av betydning for sykdomsutvikling eller sykdomsaktivitet. Lite er kjent om detaljer rundt effekten knyttet til mikrobiotasammensetning og forventet tidsforløp, og dette er av spesiell betydning sammen med studier av pasientsikkerhet. Prosjektet ble endelig godkjent av REK Vest høsten 2013.

Publikasjoner som rapporteres i år er tilhørende genetikkprosjekter som dels danner utgangspunktet for prosjektene - og assosierte refleksjoner i reviews assosiert med emnet. De første publikasjoner direkte på data innhentet med støtte i aktuelle søknader kommer i 2014.

Deltakere:

Tom Hemming Karlsen (Prosjektleder, Uio/Ous), Martin Kummen (PhD-kandidat, Uio), Johannes Espolin Roksvund Hov (Postdoktor, Uio/Ous), Jan G Hatlebakk (Prosjektdeltaker, Haukeland), Oddrun Anita Gudbrandsen (Prosjektdeltaker, Uib), Pål Aukrust (Prosjektdeltaker, Uio/Ous), Rolf Kristian Berge (Prosjektdeltaker, Uib), Trygve Hausken (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (6)

Ellinghaus David, Zhang Hu, Zeissig Sebastian, Lipinski Simone, Till Andreas, Jiang Tao, Ståde Björn, Bromberg Yana, Ellinghaus Eva, Keller Andreas, Rivas Manuel A, Skieveciene Jurgita, Doncheva Nadezhda T, Liu Xiao, Liu Qing, Jiang Fuman, Forster Michael, Mayr Gabriele, Albrecht Mario, Häslér Robert, Boehm Bernhard O, Goodall Jane, Berzuini Carlo R, Lee James, Andersen Vibeke, Vogel Ulla, Kupcinskis Limas, Kayser Manfred, Krawczak Michael, Nikolaus Susanna, Weersma Rinse K, Ponsioen Cyriel Y, Sans Miquel, Wijmenga Cisca, Strachan David P, McArdle Wendy L, Vermeire Séverine, Rutgeerts Paul, Sanderson Jeremy D, Mathew Christopher G, Vatn Morten H, Wang Jun, Nöthen Markus M, Duerr Richard H, Büning Carsten, Brand Stephan, Glas Jürgen, Winkemann Juliane, Illig Thomas, Latiano Anna, Annese Vito, Halfvarson Jonas, D'Amato Mauro, Daly Mark J, Nothnagel Michael, Karlsen Tom H, Subramani Suresh, Rosenstiel Philip, Schreiber Stefan, Parkes Miles, Franke Andre
Association between variants of PRDM1 and NDP52 and Crohn's disease, based on exome sequencing and functional studies. *Gastroenterology* 2013 Aug;145(2):339-47. Epub 2013 apr 25
PMID: 23624108

Liu Jimmy Z, Hov Johannes Roksvund, Folseraas Trine, Ellinghaus Eva, Rushbrook Simon M, Doncheva Nadezhda T, Andreassen Ole A, Weersma Rinse K, Weismüller Tobias J, Eksteen Bertus, Invernizzi Pietro, Hirschfield Gideon M, Gotthardt Daniel Nils, Pares Albert, Ellinghaus David, Shah Tejas, Juran Brian D, Milkiewicz Piotr, Rust Christian, Schramm Christoph, Müller Tobias, Srivastava Brijesh, Dalekos Georgios, Nöthen Markus M, Herms Stefan, Winkemann Juliane, Mitrovic Mitja, Braun Felix, Ponsioen Cyriel Y, Croucher Peter J P, Sterneck Martina, Teufel Andreas, Mason Andrew L, Saarela Janna, Leppä Virpi, Dorfman Ruslan, Alvaro Domenico, Floreani Annarosa, Onengut-Gumuscu Suna, Rich Stephen S, Thompson Wesley K,

Schork Andrew J, Næss Sigrid, Thomsen Ingo, Mayr Gabriele, König Inke R, Hveem Kristian, Cleynen Isabelle, Gutierrez-Achury Javier, Ricaño-Ponce Isis, van Heel David, Björnsson Einar, Sandford Richard N, Durie Peter R, Melum Espen, Vatn Morten H, Silverberg Mark S, Duerr Richard H, Padyukov Leonid, Brand Stephan, Sans Miquel, Annese Vito, Achkar Jean-Paul, Boberg Kirsten Muri, Marschall Hanns-Ulrich, Chazouillères Olivier, Bowlus Christopher L, Wijmenga Cisca, Schrumpf Erik, Vermeire Severine, Albrecht Mario, UK-PSCSC Consortium, International IBD Genetics Consortium, Rioux John D, Alexander Graeme, Bergquist Annika, Cho Judy, Schreiber Stefan, Manns Michael P, Färkkilä Martti, Dale Anders M, Chapman Roger W, Lazaridis Konstantinos N, International PSC Study Group, Franke Andre, Anderson Carl A, Karlsen Tom H
Dense genotyping of immune-related disease regions identifies nine new risk loci for primary sclerosing cholangitis.
Nat Genet 2013 Jun;45(6):670-5. Epub 2013 apr 21
PMID: 23603763

Mells George F, Kaser Arthur, Karlsen Tom H
Novel insights into autoimmune liver diseases provided by genome-wide association studies.
J Autoimmun 2013 Oct;46():41-54. Epub 2013 aug 7
PMID: 23931959

Hirschfield Gideon M, Karlsen Tom H, Lindor Keith D, Adams David H
Primary sclerosing cholangitis.
Lancet 2013 Nov 9;382(9904):1587-99. Epub 2013 jun 28
PMID: 23810223

Karlsen Tom H, Boberg Kirsten Muri
Update on primary sclerosing cholangitis.
J Hepatol 2013 Sep;59(3):571-82. Epub 2013 apr 18
PMID: 23603668

Hirschfield Gideon M, Chapman Roger W, Karlsen Tom H, Lammert Frank, Lazaridis Konstantinos N, Mason Andrew L
The genetics of complex cholestatic disorders.
Gastroenterology 2013 Jun;144(7):1357-74. Epub 2013 apr 10
PMID: 23583734

Forskningsprosjekt 911747

Screening of Natural Compounds Inhibiting Wnt/ β -catenin Activity in Prostate Cancer Stem Cells

Prosjektansvarlig: Xisong Ke (Xisong.Ke@gades.uib.no), Helse Bergen HF

Characterization of novel Wnt inhibitors

A growing body of evidence illustrates critical roles of Wnt/ β -catenin signaling in cancer stem cells (CSCs) that must be eradicated to achieve cures. Targeting the Wnt signaling is a high priority in development of novel anti-cancer drugs. We have identified several compounds that efficiently and selectively target the Wnt signaling pathway.

During the last years, we have established a prostate tumor-initiating cell model that is very attractive in discovery and development of anti-cancer drugs. In addition, we have identified several leading compounds that efficiently and selectively target the Wnt signaling pathway.

Targeting of Wnt signaling by our candidate compounds has been demonstrated in many assays. All these compounds inhibited Wnt signaling pathway in both Topflash reporter assay and Top-fluorescent reporter assay. The repressed expression of Wnt target genes Axin2, Lef1 and Tcf7 in compounds treated prostate cancer EPT3M1 cells has been evidenced by Western blotting assay and quantitative reverse transcription PCR. Additionally, all these compounds showed high (2 compounds) or partial (3 compounds) inhibition of Wnt signaling-involved developmental process in zebrafish embryos. Finally, our candidate compounds inhibited colony formation of human cancer cell lines SW480 cells and HCT116 cells but not RKO cells, demonstrating the selective targeting of cells with aberrant Wnt signaling activity.

To understand the potential mechanism of our leading compounds in targeting Wnt signaling, we have detected the β -catenin level upon drug treatment using anti-active- β -Catenin (anti-ABC) antibody. We found 3 compounds significantly reduced the active- β -catenin (ABC) level in drug treated SW480 cells, indicating these drugs regulated the process of stabilizing of β -catenin. On the other hand, 2 compounds highly blocked the activated Wnt signaling by overexpression of mutated β -catenin that is resistant to β -catenin degradation complex, indicating these compounds targeting the Wnt signaling at the nuclear level.

The plans for the next year include the confirmation of the Wnt inhibition in mice and further understand the exact targeting mechanism of all our leading compounds.

Deltakere:

Xisong Ke (Prosjektleder, Uib), Karl-Henning Kalland (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/Uib), Yi Qu (Postdoktor, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Qu Yi, Li Wen-Cheng, Hellem Margrete Reime, Rostad Kari, Popa Mihaela, McCormack Emmet, Oyan Anne Margrete, Kalland Karl-Henning, Ke Xi-Song

MiR-182 and miR-203 induce mesenchymal to epithelial transition and self-sufficiency of growth signals via repressing SNAI2 in prostate cells.

Int J Cancer 2013 Aug 1;133(3):544-55. Epub 2013 feb 27

PMID: 23354685

Qu Yi, Oyan Anne Margrete, Liu Runhui, Hua Yaping, Zhang Jigang, Hovland Randi, Popa Mihaela, Liu Xiaojun, Brokstad Karl A, Simon Ronald, Molven Anders, Lin Biaoyang, Zhang Wei-Dong, McCormack Emmet, Kalland Karl-Henning, Ke Xi-Song

Generation of prostate tumor-initiating cells is associated with elevation of reactive oxygen species and IL-6/STAT3 signaling.

Cancer Res 2013 Dec 1;73(23):7090-100. Epub 2013 okt 7

PMID: 24101153

Avlagte doktorgrader (1)

Yi Qu

Generation of a stepwise prostate carcinogenesis model

Disputert: Mai 2013

Hovedveileder: Karl-Henning Kalland

Forskningsprosjekt 911803

CONIMPREG: befruktning-implanteringsintervallets betydning for vekst

Prosjektansvarlig: **Torvid Kiserud** (torvid.kiserud@kk.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Studien vil måle presist befruktning-implantasjonsintervallet, hvordan det er bestemmende for fostervekst, svangerskapslengde og senere utvikling, og hvordan kost, fysisk aktivitet og kroppssammensetning hos mor og far påvirker denne utviklingen og setter epigenetisk profil.

Vi rekrutterer 650 friske kvinner som planlegger å bli gravid, med hensikt å følge dem gjennom eggøsning, implantasjon i livmoren, embryonal- og fostervekst og regner med at ca. 307 når frem til fødsel med ett barn som så kan følges videre i utvikling til de er 5 år. Kosthold, ernæringsstatus, kroppssammensetning og fysisk aktivitet hos foreldrene forventes å påvirke denne prosessen og vi bestemmer derfor disse elementene. Også miljøgifter vil bli kartlagt. Hvordan disse faktorene påvirker epigenetisk profil hos barnet er et annet hovedtema som vil bli kartlagt ved hjelp av blod og vevsprøver samlet i en biobank.

I 2013 ble en PhD-kandidat satt inn i prosjektet. Hun har vært viktig for fremdriften. En forskningsjordmor i 50 % stilling er knyttet til prosjektet. Protokollen ble bearbeidet og godkjent av REK. Generell biobank er også godkjent av REK. Fryser er på plass, målere for fysisk aktivitet er kjøpt inn, logistikk, containere og beholdere for de forskjellige prøvene er nå valgt ut og satt klar. Lokaler for undersøkelsene og registreringene er pusset opp og tilrettelagt.

Sammen med kommunikasjonsavdelingen har vi fått opp internettside, informasjonspamflett, plakater, egen telefon og e-post og link i sosiale medier.

Transport, oppbevaring og holdbarhet for urinprøver har vært testet ut ved Biologisk institutt, og forskjellige analyse-pakkers (hCG og LH) sensitivitet er blitt etterprøvd. Det er satt opp prosedyrebeskrivelse for prøvetakinger. Vi er med dette klar til å rekruttere de første deltagerne inn i pilotstudien i januar 2014.

Deltakere:

Hemamaalini Rajkumar (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Cathrine Ebbing (Postdoktor, Haukeland/Uib), Jørg Kessler (Postdoktor, Haukeland/Uib), Anders Goksøyr (Prosjektdeltaker, Uib), Anne Lise Bjørke Monsen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Stolav/Uib), Astrid Blystad (Prosjektdeltaker, Uib), Målfrid Råheim (Prosjektdeltaker, Uib/Uio/Uit), Per Magne Ueland (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Petur Benedikt Juliusson (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Rita Sollien (Prosjektdeltaker), Rolv Terje Lie (Prosjektdeltaker, Fhi/Uib), Torvid Kiserud (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Synnøve Lian Johnsen (Medveileder, Uib/Haukeland)

Forskningsprosjekt 911810

Identifisering av nye sykdomsgener

Prosjektansvarlig: **Per Morten Knappskog** (per.knappskog@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

For pasienter med arvelige tilstander og deres familier, er det svært viktig å finne s sykdomsgenet og dermed forklaring på deres sykdom. I dette prosjektet har vi benyttet en kombinasjon av SNP-chip analyser og exomsekvensering for å finne den genetiske årsaken til sykdom hos pasienter med nevrologisk sykdom.

Mens de fleste genetiske sykdommer er sjeldne finnes det svært mange forskjellige typer, og pasientene som er rammet av disse krever ofte livslang sterkt individualisert medisinsk oppfølging, slik at de utgjør til sammen et betydelig helseproblem. For pasienter med arvelige tilstander, og deres familier, er det dessuten svært viktig å finne sykdomsgenet og dermed forklaring på deres sykdom. For den enkelte pasient vil økt kunnskap om den molekylære årsaken til deres tilstand også i noen tilfeller muliggjøre mer målrettet behandling.

I dette prosjektet har vi undersøkt familier med to typer nevrologisk sykdom

- i) Marinesco-Sjögren syndrom, en tidlig debuterende sykdom som affiserer både hjernen, med progressiv ustøhet, gangvansker og kognitive problemer, og øyne;
- ii) en arvelig form for muskeldystrofi som gir progressiv kraftsvækkelse av både armer og bein, sk Limb Girdle muskeldystrofi.

Hos to familier med Marinesco Sjögren syndrom har vi identifisert et stort område (3.5 millioner basepar), som kun de syke deler (dvs. er homozygot for), ved en screening metode som tillater rask sammenligning av arvestoffet (SNP-chip analyser). DNA sekvensering av alle genene i dette området identifiserte en DNA endring som ikke tidligere er rapportert. Cellekulturer er etablert fra både pasienter og normale kontroller. Arbeid med funksjonell karakterisering av det muterte genet har startet. Dette vil vi publisere i et høyt rangert tidsskrift.

Vi har samlet inn prøver fra en stor familie med dominant arvet Limb Girdle muskeldystrofi og har utført en helgenomisk koblings-analyse. Denne har identifisert et område på 37 millioner basepar på kromosom 9 som deles av de affiserte pasientene. Sekvensering av alle genene i kandidatregionen identifiserte en endring i et gen som det tidligere ikke er beskrevet assosiert med sykdom. Arbeid med å identifisere genets normale funksjon har startet. Videre har vi i prosjektet rekruttert flere nye pasienter/familier med nevrologisk sykdom og ved hjelp av eksomsekvensering av to av disse familiene har vi identifisert nye mutasjoner i gener som tidligere er beskrevet med sykdom. "Våre pasienter" hadde imidlertid forskjeller i klinisk bilde sammenlignet med de pasienter som tidligere er rapportert. I tillegg til å gi disse pasientene en molekylær diagnose har disse funnene bidratt til ny kunnskap om den kliniske variasjon ved mutasjoner i disse genene.

Deltakere:

Per Knappskog (Prosjektleder, Uib), Helge Boman (Prosjektdeltaker, Uib), Laurence Bindoff (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Stefan Johansson (Prosjektdeltaker, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (3)

Haugarvoll Kristoffer, Johansson Stefan, Tzoulis Charalampos, Haukanes Bjørn Ivar, Bredrup Cecilie, Neckelmann Gesche, Boman Helge, Knappskog Per Morten, Bindoff Laurence A
MRI characterisation of adult onset alpha-methylacyl-coA racemase deficiency diagnosed by exome sequencing.
Orphanet J Rare Dis 2013;8():1. Epub 2013 jan 3
PMID: 23286897

Rødahl Eyvind, Knappskog Per M, Majewski Jacek, Johansson Stefan, Telstad Wenche, Kråkenes Jostein, Boman Helge
Variants of anterior segment dysgenesis and cerebral involvement in a large family with a novel COL4A1 mutation.
Am J Ophthalmol 2013 May;155(5):946-53. Epub 2013 feb 6
PMID: 23394911

Tzoulis Charalampos, Johansson Stefan, Haukanes Bjørn Ivar, Boman Helge, Knappskog Per Morten, Bindoff Laurence A
Novel SACS mutations identified by whole exome sequencing in a norwegian family with autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay.
PLoS One 2013;8(6):e66145. Epub 2013 jun 13
PMID: 23785480

Forskningsprosjekt 911792

The Norwegian ParkWest study

Prosjektansvarlig: **Jan Petter Larsen** (jpl@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

The Norwegian ParkWest study undersøkelser hvordan symptomer og plager hos pasienter med Parkinsons sykdom utvikler seg over en 10-års periode på Vestlandet og i Aust-Agder. Videre vil studien undersøke hvilke kliniske og biologiske faktorer som påvirker hvordan sykdommen utviklinger seg hos pasientene.

Studien har inkludert alle pasienter som ble diagnostisert med Parkinsons sykdom på Vestlandet og i Aust-Agder fra 2004 til 2006. I alt 212 pasienter og 209 kontroller samtykket til å delta i studien. Pasienter og kontroller kommer til omfattende undersøkelser hvert annet år i tillegg til at pasientene følges hvert halvår med mindre omfattende testing. I løpet av 2013 har alle pasienter og kontroller gjennomført 7-årsundersøkelsene.

Det er avholdt to prosjektmøter med opplæringsfunksjoner for studiegruppen i 2013. Det deltar nærmere 30 leger og sykepleiere fra Førde, Bergen, Haugesund, Stavanger og Arendal i studien. Det er opprettet en hjemmeside for prosjektet (<http://parkwest.no/>).

Totalt er det publisert 33 vitenskapelige artikler basert på studien. Ni av disse ble publisert i 2013. Det pågår 9 PhD-arbeider knyttet til studien. En viktig del av studien beskriver hvordan kognitiv svikt og demens utvikler seg hos pasienter med Parkinsons sykdom. Studien har vist at relativt få blir demente de første 5 årene etter at diagnosen har blitt stilt, mens relativt mange har mindre kognitive problemer.

Studien har også vist at pasienter som på diagnosetidspunktet har visse kognitive problemer har betydelig økt risiko for å bli tidlig demente. Denne observasjonen ble publisert i JAMA Neurology i 2013. Ellers har data fra studien vært benyttet i en felles Skandinavisk genetikk studie (en såkalt GWAS-studie) som har belyst den genetiske betydning for utviklingen av Parkinsons sykdom. Vi har ellers vist at de ikke-motoriske symptomene, depresjon og generell tretthetsfølelse (fatigue), er svært viktig for pasienters opplevelse av redusert livskvalitet. Motoriske symptomer som skjelving og stivhet er også viktige, men de nevnte ikke-motoriske symptomene viser seg å slå enda sterkere inn på opplevd livskvalitet. Denne siste studien ble referert av det ledende medisinske tidsskriftet Nature.

The Norwegian ParkWest study var opprinnelig godkjent for å gjennomføre en oppfølging av pasientene i 10 år. I 2013 har det blitt søkt om og fått godkjenning av Regional forskningsetisk komité for en ytterligere 10 års utvidelse av studien.

Deltakere:

Jan Petter Larsen (Prosjektleder, Sus), Ole-Bjørn Tysnes (Prosjektleder, Haukeland/Uib), Ineke HogenEsch (Prosjektdeltaker), Karen Herlofson (Prosjektdeltaker, Sørland), Wenche Telstad (Prosjektdeltaker, Helseførde)

Vitenskapelige artikler i pubmed (9)

Hiorth Y H, Lode K, Larsen J P

Frequencies of falls and associated features at different stages of Parkinson's disease.

Eur J Neurol 2013 Jan;20(1):160-6. Epub 2012 jul 21

PMID: 22816560

Skeie G O, Muller B, Haugarvoll K, Larsen J P, Tysnes O B

Parkinson disease: associated disorders in the Norwegian population based incident ParkWest study.

Parkinsonism Relat Disord 2013 Jan;19(1):53-5. Epub 2012 jul 26

PMID: 22841686

Müller B, Assmus J, Larsen J P, Haugarvoll K, Skeie G O, Tysnes O-B, ParkWest study group

Autonomic symptoms and dopaminergic treatment in de novo Parkinson's disease.

Acta Neurol Scand 2013 Apr;127(4):290-4. Epub 2012 sep 23

PMID: 22998158

Alves Guido, Pedersen Kenn Freddy, Bloem Bastiaan R, Blennow Kaj, Zetterberg Henrik, Borm George F, Dalaker Turi O, Beyer Mona K, Aarsland Dag, Andreasson Ulf, Lange Johannes, Tysnes Ole-Bjørn, Zivadinov Robert, Larsen Jan Petter
Cerebrospinal fluid amyloid- β and phenotypic heterogeneity in de novo Parkinson's disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013 May;84(5):537-43. Epub 2012 okt 31
PMID: 23117496

Pihlstrøm Lasse, Axelsson Gunnar, Bjørnarå Kari Anne, Dizdar Nil, Fardell Camilla, Forsgren Lars, Holmberg Björn, Larsen Jan Petter, Linder Jan, Nissbrandt Hans, Tysnes Ole-Bjørn, Ohman Eilert, Dietrichs Espen, Toft Mathias
Supportive evidence for 11 loci from genome-wide association studies in Parkinson's disease.
Neurobiol Aging 2013 Jun;34(6):1708.e7-13. Epub 2012 nov 13
PMID: 23153929

Beyer Mona K, Bronnick Kolbjorn S, Hwang Kristy S, Bergsland Niels, Tysnes Ole Bjorn, Larsen Jan Petter, Thompson Paul M, Somme Johanne H, Apostolova Liana G
Verbal memory is associated with structural hippocampal changes in newly diagnosed Parkinson's disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013 Jan;84(1):23-8. Epub 2012 nov 15
PMID: 23154124

Beyer Mona K, Alves Guido, Hwang Kristy S, Babakchian Sona, Bronnick Kolbjorn S, Chou Yi-Yu, Dalaker Turi O, Kurz Martin W, Larsen Jan P, Somme Johanne H, Thompson Paul M, Tysnes Ole-Bjørn, Apostolova Liana G
Cerebrospinal fluid A β levels correlate with structural brain changes in Parkinson's disease.
Mov Disord 2013 Mar;28(3):302-10. Epub 2013 feb 13
PMID: 23408705

Pedersen Kenn Freddy, Larsen Jan Petter, Tysnes Ole-Bjorn, Alves Guido
Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study.
JAMA Neurol 2013 May;70(5):580-6.
PMID: 23529397

Müller Bernd, Assmus Jörg, Herløfson Karen, Larsen Jan Petter, Tysnes Ole-Bjørn
Importance of motor vs. non-motor symptoms for health-related quality of life in early Parkinson's disease.
Parkinsonism Relat Disord 2013 Nov;19(11):1027-32. Epub 2013 aug 2
PMID: 23916654

Forskningsprosjekt 911748

Exercise Training to Reduce Ventricular Arrhythmia in Patients with Ischemic Heart disease and ICD- The Ethic Study

Prosjektansvarlig: **Alf Inge Larsen** (alfil@broadpark.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.

ETHIC (Exercise Training to Reduce Ventricular Arrhythmia in Patients with Ischaemic Heart Disease and ICD) studien er en prospektiv kontrollert "open label" kohort studie. Studie populasjonen består av pasienter med hjertesvikt og "implantable cardioverter defibrillator" (ICD). Pasientene gjennomfører en tre måneders treningsperiode versus en kontrollgruppe uten noen intervensjon.

Den underliggende hypotese er at denne form for trening er i stand til å bedre koronar perfusjon hos hjertesviktpasienter med ICD og at en slik reduksjon i ischemi hos denne pasientgruppen kan føre til reduksjon i hyppighet av dysrytmi. Markøren "Ischemia modulated albumin" IMA måles i forbindelse med stress testing før og etter avsluttet treningsintervensjon, det registreres også maksimalt oksygenopptak før og etter intervensjonen, for å bekrefte at treningen har hatt ønsket effekt. Arytmi hendelser leses av før og etter intervensjonen ved såkalt ICD interrogering, og vi ønsker å få svar på om det er trygt for denne populasjonen å bedrive fysisk aktivitet slik andre liknende studier antyder.

Vi undersøker videre også hvorvidt en slik trenings intervensjon påvirker livskvalitet ettersom det er et kjent fenomen at ICD pasienter ofte er engstelige for å pådra seg sjokk fra ICD i forbindelse med fysisk aktivitet/høy puls. Det er gjort svært få studier på trening av ICD pasienter, vi undersøker også gjennomføringsevnen av slik trening (feasibility) med særlig fokus på sikkerhetsaspektet. Videre hvorvidt en slik treningsintervensjon påvirker livskvalitet, da det er et kjent fenomen at ICD pasienter ofte er engstelige for å pådra seg ICD sjokk i forbindelse med fysisk aktivitet/høy puls.

ETHIC prosjektet er grunnlaget for Kjetil Isaksens Ph.d prosjektet som veiledes av Alf Inge Larsen Prof. Dr. Med og Biveileder Peter Scott Munk MD, PhD

Fremdrift Ph.d prosjektet- ETHIC intervensjon- publikasjoner:

Rekruttering og gjennomføring av datainnsamling/trening i perioden våren 2009 til våren 2012. Totalt 40 pasienter hvorav 25 i treningsarmen av intervensjonen. Artikkel 1: En oversiktsartikkel om tidligere arbeider på trening av pasienter med ICD, publisert Epub 2011. Hard copy 2012. Man fant der at det forelå få resultater fra RCTs., men at trening syntes å være relativt sikkert. Imidlertid foreligger det svært lite data mht angst, depresjon og livskvalitet.

Artikkel 2: Kvalitativ undersøkelse på effekt av trening hos ICD pasienter. Kombinasjon med Ph.d kandidat Ingvild Morkens arbeid. Hovedresultatet der var at trening i et rehabiliteringssenter under kyndig veiledning sammen med likesinnede øket motivasjonen til å trene hardere som igjen førte til en mer aktiv livsstil assosiert med bedret sinnstemning.

Artikkel 3: En tverrsnittsstudie som ser på forekomst av "sjokk-angst" knyttet til forekomst av arrytmi og ICD terapi. Pacing Clin Electrophysiol. 2012. Man fant her at tachycardi per se kan fremme angst og depresjon hos pasienter med ICD.

Høst 2012, startet arbeid med data bearbeiding fra ETHIC intervensjonen. Høst 2012- 2013- 2014 fortsetta data-analyser. Skrivearbeid med resterende publikasjoner og sammenskriving. Forventet klar for disputas vår 2015.

Fremdrift av Ph.d prosjektet for kandidat Kjetil Isaksen- opplæringsdelen (30 studiepoeng): Vår 2011, avlagt eksamen ved UiS, Grunnkurs Statistikk 5 stp. Poster Kardiologisk vårmøte Bergen mai 2011: 1 stp. Oral abstract presentasjon Nordisk/Baltisk kardiologisk forenings årsmøte Riga juni 2011: 2 stp. Spesialitet Indremedisin (papirer innsendt pr mars 2012): 5 stp. Midtveisevaluering september 2012: 1 stp. Grunnkurs medisinsk og helsefaglig forskning (november 2012): 8 stp. Spesialist indremed: 5 stp. Nettkurs i stat: 5 stp.

Vitenskapelige artikler

Morken I M, Norekvål T M, Isaksen K, Munk P S, Karlsen B, Larsen A I
 Increased confidence to engage in physical exertion: older ICD recipients' experiences of participating in an exercise training programme.
 Eur J Cardiovasc Nurs 2012 Mar. Epub 2012 mar 28
 PMID: 22457373

Morken Ingvild M, Isaksen Kjetil, Karlsen Bjørg, Norekvål Tone M, Bru Edvin, Larsen Alf Inge
 Shock anxiety among implantable cardioverter defibrillator recipients with recent tachyarrhythmia.
 Pacing Clin Electrophysiol 2012 Nov;35(11):1369-76. Epub 2012 sep 4
 PMID: 22946670

Isaksen Kjetil, Morken Ingvild Margreta, Munk Peter Scott, Larsen Alf Inge
 Exercise training and cardiac rehabilitation in patients with implantable cardioverter defibrillators: a review of current literature focusing on safety, effects of exercise training, and the psychological impact of programme participation.
 Eur J Prev Cardiol 2012 Aug;19(4):804-12.
 PMID: 22988593

Aerobic interval training in patients with heart failure and an implantable cardioverter defibrillator: a controlled study evaluating feasibility and effect. Isaksen K, Munk PS, Valborgland T, Larsen AI. Eur J Prev Cardiol. 2014 Jan 8. [Epub ahead of print]

Mangler 1 artikkel for innlevering til PhD. Er i full gang med 3 artikler.

Deltakere:

Alf Inge Larsen (Leder av forskningsgruppe, Uib/Sus), Kjetil Isaksen (PhD-kandidat, Sus)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Morken Ingvild Margreta, Norekvål Tone M, Isaksen Kjetil, Munk Peter S, Karlsen Bjørg, Larsen Alf I
 Increased confidence to engage in physical exertion: older ICD recipients' experiences of participating in an exercise training programme.
 Eur J Cardiovasc Nurs 2013 Jun;12(3):261-8. Epub 2012 mar 28
 PMID: 22457373

Forskningsprosjekt 911682

Characterisation of altered biomolecular interaction networks in insulin resistance and their evaluation as potential therapeutic targets

Prosjektansvarlig: **Aurelia E Lewis** (aurelia.lewis@mbi.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Biomolecular interaction networks in insulin resistance

Main objective of the project: This project aims to acquire further understanding of the molecular changes occurring in adipose tissue of obese subjects, compared to healthy individuals, by identifying significant alterations in protein-lipid interaction networks.

BACKGROUND. Obesity is a condition that can lead to insulin resistance associated with increased risks of type 2 diabetes. Although a clear epidemiological link between obesity and type 2 diabetes has been established, the exact underlying molecular mechanisms contributing to the development of insulin resistance remain however unclear and research efforts understanding the global effects of insulin resistance are therefore required. Adipocytes from obese subjects often carry defects in insulin-mediated activity of the lipid kinase, class I phosphatidylinositol 3 kinase. This is reflected by an imbalance in the levels of biomolecules produced by the kinase, i.e the phospholipids PtdIns(3,4)P₂ and PtdIns(3,4,5)P₃ (3P-PI), which bind to and regulate the activity of proteins, via specific binding modules. We hypothesize that an imbalance of the mass levels of these phospholipids leads to the disturbance of protein-lipid interaction networks, thereby contributing to insulin resistance. This project aims to identify changes in proteo-PI interaction complexes in normal/healthy and pathological states: i) in human primary cell cultures for adipocyte differentiation and ii) in comparison analyses of adipose tissue from healthy and obese subjects. Characterisation of these interactomes will be achieved using global and quantitative mass spectrometry and validated by biochemical methods. Candidate interaction complexes will be tested in their requirement for insulin-mediated adipogenesis. The discovery of networks that are specifically altered in adipose tissue of obese subjects will be evaluated as potential targets for the generation of novel therapeutics.

PROJECT PROGRESS IN 2013:

1. SUB-CELLULAR AND TEMPORAL ACTIVATION OF THE PI3K-AKT PATHWAY UNDER ADIPOCYTE DIFFERENTIATION. We have investigated the status of PI3K activity upon normal pre-adipocyte differentiation using a model cell line (3T3-L1 mouse embryonic fibroblast cells), in both cytoplasmic and nuclear fractions. We have shown that the PI3K pathway is activated, both acutely and chronically activation, in the cytoplasm and the nucleus. Interestingly the activation of the PI3K pathway in the nucleus is delayed in comparison to the cytoplasmic pathway. The profiles of 3P-PIs generated during normal pre-adipocyte differentiation when the PI3K pathway is activated have also been analysed. We have found an increase in both PtdIns(3,4,5)P₃ and PtdIns(3,4)P₂ not only in the cytoplasm but also in the nucleus both in acute and sustained induction of differentiation.

2. IDENTIFICATION OF 3P-PI-PROTEINS INTERACTIONS UPON ADIPOCYTE DIFFERENTIATION. Using a mass-spectrometry-based approach combined with a method that enriches for potential PI-binding proteins established in our laboratory, we have identified several nuclear 3P-PI-binding proteins, which are differentially regulated within the first 24 h of adipogenesis. We have validated these results for several of these identified proteins and we aim to further characterise the contribution of these interactions in the process of adipogenesis.

3. IDENTIFICATION OF DIFFERENTIAL 3P-PI-PROTEINS INTERACTIONS IN LEAN VERSUS OBESE ADIPOCYTES. We are in the process of culturing pre-adipocytes from normal and obese human subjects to identify changes in the nuclear composition of 3P-PI-protein interactomes. Identified interactions will be validated by biochemical and biophysical methods and tested in their requirement for insulin-mediated adipogenesis. The discovery of networks that are specifically altered in adipose tissue of obese subjects will be evaluated in the long term as potential targets for the generation of novel therapeutics.

RESEARCH ACTIVITIES RELATED TO THE PROJECT IN 2013

- 1 PhD student, financed by UiB, has started to contribute to this project since 1st October 2012
- 1 Master thesis, Marianne Goris, "Subcellular PI3K signaling in adipocyte differentiation defended in June 2013.
- RG. Morgan, M Goris and AE. Lewis. Biostruct conference, Norway - 29 Aug-1 Sept 2013, poster abstract title: "Nuclear PI3K signalling in adipogenesis".
- RG. Morgan, M Goris and AE. Lewis. EMBO workshop: Modern Biophysical methods for protein-ligand interactions, 21-25 Oct 2013, Finland. poster abstract title: "Nuclear PI3K signalling in adipogenesis".

Deltakere:

Aurelia Lewis (Prosjektleder, Uib), Rhian Gaenor Morgan (PhD-kandidat, Uib), Gunnar Mellgren (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib)

Forskningsprosjekt 911625

Endocrine therapy of Breast Cancer

Prosjektansvarlig: **Ernst A. Lien** (Ernst.Lien@med.uib.no), Helse Bergen HF

Kan behandling av brystkreftpasienter med antiøstrogenet tamoxifen forbedres ved hjelp av dosejustering basert på serumkonsentrasjonsmålinger (therapeutic drug monitoring)?

Antiøstrogenet tamoxifen er det mest brukt antikanserlegemiddel i verden. Det brukes i behandling av alle stadier av brystkreft. Ved anvendelse egenutviklet metode for måling av tamoxifen har vi funnet at noen genvarianter påvirker konsentrasjonen av tamoxifen. Det er holdepunkt for at en ved genanalyser kan plukke ut pasientgrupper som vil særlig ha gevinst av tamoxifenbehandling, mens andre vil ha større gevinst av andre former for behandling. Studier som har undersøkt dette, har gitt motstridende resultat.

Vi har påvist at konsentrasjonen av tamoxifen i blod og brystvev varierer opptil tifold fra pasient til pasient. Samtidig har vi observert at pasienter som har bivirkninger av tamoxifen, har høyere konsentrasjoner i blod og brystvev samt at konsentrasjonen i blod øker med økende alder. Videre har vi funnet i kliniske studier at flere effekter av tamoxifen som er av betydning for kanservekst, ikke reduseres selv om en reduserer dosene betraktelig.

Dette indikerer at en kan redusere de doser som brukes, i alle fall hos en del pasienter, uten at antikansereffekten blir redusert. En dosejustering bør gjøres kontrollert basert på kliniske studier og resultat av målinger av tamoxifenkonsentrasjoner i blod.

Vi ønsker å bekrefte funnene i oppfølgingsstudier. Med tanke på dette har vi bygget opp en biobank fra mer enn 500 brystkreftpasienter. Vi har etablert rutiner og logistikk slik at rekruttering til banken kan videreføres utover prosjektperioden. To kandidater er i gang med undersøkelser som baseres på bruk av banken.

Deltakere:

Ernst Asbjørn Lien (Prosjektleder, Haukeland/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (3)

Søiland Håvard, Hagen Kari Britt, Gjerde Jennifer, Lende Tone Hoel, Lien Ernst A

Breaking away: high fracture rates may merit a new trial of adjuvant endocrine therapy in Scandinavian breast cancer patients.

Acta Oncol 2013 May;52(4):861-2. Epub 2012 nov 29

PMID: 23193962

Hoang Tuyen, Fenne Ingvild S, Madsen Andre, Bozickovic Olivera, Johannessen Mona, Bergsvåg Mari, Lien Ernst Asbjørn, Stallcup Michael R, Sagen Jørn V, Moens Ugo, Mellgren Gunnar

cAMP response element-binding protein interacts with and stimulates the proteasomal degradation of the nuclear receptor coactivator GRIP1.

Endocrinology 2013 Apr;154(4):1513-27. Epub 2013 mar 5

PMID: 23462962

Lien Ernst A, Søiland Håvard, Lundgren Steinar, Aas Turid, Steen Vidar M, Mellgren Gunnar, Gjerde Jennifer

Serum concentrations of tamoxifen and its metabolites increase with age during steady-state treatment.

Breast Cancer Res Treat 2013 Sep;141(2):243-8. Epub 2013 sep 1

PMID: 23996142

Forskningsprosjekt 911795

The human respiratory microbiome in healthy subjects and patients with COPD - predictors of COPD disease progression

Prosjektansvarlig: **Tomas Mikal Lind Eagan** (tomas.eagan@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.

COPD is one of the leading causes of mortality and morbidity worldwide. Therapeutic options are very limited; urgent action is needed. COPD is characterized by chronic inflammation in the small airways and a progressive loss of lung function. Smoking and work exposures are important risk factors, but only some exposed subjects develop COPD.

The field of metagenomics with high-throughput PCR sequencing has revolutionized our ability to measure the true ecological contents in a space. More than 90% of all bacteria will not grow on culture media but can be found by PCR, and represents the respiratory microbiome.

We propose that disruption of the normal respiratory microbiome is critical in the onset of COPD. We will examine the microbiome from 350 COPD patients examined in the stable state and during an exacerbation, by induced sputum. Further, we aim to perform 400 bronchoscopies in COPD patients, 200 bronchoscopies in non-COPD subjects, and follow participants longitudinally.

Our protocol includes sterile brushes and sterile washings from both lungs and biopsies from the lower airways. Subjects are characterized by coronary and lung HR CT scans, spirometry, blood gas analyses, medication, and exacerbation history. Clinical outcomes will be mortality, exacerbations, comorbidities including cachexia and development of respiratory failure.

Per 31st of December 2013, the DNA from sputum samples from the exacerbation study have been purified, PCR has been performed, and we are awaiting the test results from the first quality run of high-throughput sequencing with the ionTorrent platform. In addition, the first manuscript on inflammatory markers from the sputum supernatant is being drafted.

In the bronchoscopy study, per 31st of December 2013, we had performed 84 bronchoscopies in 74 subjects, of which 41 have COPD. This is already the largest single-centre bronchoscopy study of the respiratory microbiome to date. We are currently investigating whether it is possible to perform the necessary bacterial 16sRNA sequencing in-house, using the Illumina platform.

The project has reached several milestones in 2013, but some major hurdles remain. We have established large scale data collection of the microbiome, and performed several quality control measures. We still have not been able to secure proper handling of airways biopsies, where the expertise of specialized state-of-the art techniques are lacking locally. Another important research interest is epigenetics, and biopsies may prove vital in that regard. These are our top priorities to solve in early 2014.

The cost of large scale high-throughput bacterial DNA sequencing is enormous, and will be a 7-figure number (in NOK) for this project. At the same time costs are dropping significantly year over year. Thus we try to strike the right balance; not wait too long for publication of our first results, however at the same time trying to take advantage of cost decreases.

Deltakere:

Gunnar Reksten Husebø (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Solveig Tangedal (PhD-kandidat, Haukeland), Ingvild Haaland (Postdoktor, Uib/Hib), Rune Nielsen (Postdoktor, Haukeland/Uib), Eli Nordeide (Prosjektdeltaker), Harald G Wiker (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Lise Monsen (Prosjektdeltaker), Per Bakke (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib)

Forskningsprosjekt 911794

Targeting cancer stem cell, drug resistance and malignant traits with Axl receptor inhibitors: A new therapeutic strategy to treat advanced malignancy

Prosjektansvarlig: **James Lorens** (jim.lorens@biomed.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Targeting cancer with Axl receptor inhibitors

Half of men and a third of women will develop cancer during their lifetime. Improving our ability to diagnose and treat malignancy is a national health priority. New cancer treatments depend on the identification of new therapeutic agents. We are developing novel Axl-receptor targeting therapeutic strategies to treat advanced cancer.

Cancer is a leading cause of death; half of men and a third of women will develop cancer during their lifetime. Hence, understanding how tumor cells spread and resist treatment is a major health issue. Cancer cells carry oncogenic mutations that engender uncontrolled growth; while epigenetic activation of stem cell-like, invasive and survival traits that fuel drug resistance and metastasis is evoked by microenvironmental factors (hypoxia, inflammation) and activate tumor epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), an embryonic gene program prominent in aggressive cancer.

We discovered that the Axl receptor is a key regulator of EMT. Axl signaling contributes to acquired drug resistance in several cancer types and is necessary for metastatic spread. Using anti-Axl therapeutic targeting agents we demonstrated that Axl signaling is required for EMT and cancer stem cell functions, drug resistance and metastasis in breast, lung and pancreatic cancer experimental models. We determined that the molecular basis for the importance of Axl receptor signaling in aggressive cancer is related to a previously unknown regulatory role in normal epithelial stem/progenitor cells.

Axl signaling contributes uniquely to the maintenance of cellular plasticity in both in normal and neoplastic cells. Collectively, these results form a conceptual basis for the development of new therapeutic approaches to treat advanced malignancies based on targeting Axl receptor signaling. The first Axl-targeting agent has recently completed early clinical safety testing, providing an opportunity for clinical translation. Cancer is a leading cause of death; half of men and a third of women will develop cancer during their lifetime. Hence, understanding how tumor cells spread and resist treatment is a major health issue. Cancer cells carry oncogenic mutations that engender uncontrolled growth; while epigenetic activation of stem cell-like, invasive and survival traits that fuel drug resistance and metastasis is evoked by microenvironmental factors (hypoxia, inflammation) and activate tumor epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), an embryonic gene program prominent in aggressive cancer.

We discovered that the Axl receptor is a key regulator of EMT. Axl signaling contributes to acquired drug resistance in several cancer types and is necessary for metastatic spread. Using anti-Axl therapeutic targeting agents we demonstrated that Axl signaling is required for EMT and cancer stem cell functions, drug resistance and metastasis in breast, lung and pancreatic cancer experimental models. We determined that the molecular basis for the importance of Axl receptor signaling in aggressive cancer is related to a previously unknown regulatory role in normal epithelial stem/progenitor cells. Axl signaling contributes uniquely to the maintenance of cellular plasticity in both in normal and neoplastic cells. Collectively, these results form a conceptual basis for the development of new therapeutic approaches to treat advanced malignancies based on targeting Axl receptor signaling. The first Axl-targeting agent has recently completed early clinical safety testing, providing an opportunity for clinical translation.

Deltakere:

James Lorens (Prosjektleder, Uib), Lars A. Akssen (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/Uib), Crina Elena Tiron (PhD-kandidat, Uib), Gry Sandvik Haaland (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Henriette Christie Ertsås (PhD-kandidat, Uib), Katarzyna Wnuk-Lipinska (PhD-kandidat), Kjersti Davidsen (PhD-kandidat, Uib/Haukeland)

Vitenskapelige artikler i pubmed (6)

Evensen Lasse, Link Wolfgang, Lorens James B
Image-based high-throughput screening for inhibitors of angiogenesis.
Methods Mol Biol 2013;931():139-51.
PMID: 23027002

McCormack Emmet, Silden Elisabeth, West Richard M, Pavlin Tina, Micklem David R, Lorens James B, Haug Bengt Erik, Cooper Michael E, Gjertsen Bjørn Tore
Nitroreductase, a near-infrared reporter platform for in vivo time-domain optical imaging of metastatic cancer.
Cancer Res 2013 Feb 15;73(4):1276-86. Epub 2012 des 10
PMID: 23233739

Olsen Jan Roger, Oyan Anne Margrete, Rostad Kari, Hellem Margrete R, Liu Jie, Li Lisha, Micklem David R, Haugen Hallvard, Lorens James B, Rotter Varda, Ke Xi-Song, Lin Biaoyang, Kalland Karl-Henning
p63 attenuates epithelial to mesenchymal potential in an experimental prostate cell model.
PLoS One 2013;8(5):e62547. Epub 2013 mai 1
PMID: 23658742

Abrahamsen Iren, Lorens James B
Evaluating extracellular matrix influence on adherent cell signaling by cold trypsin phosphorylation-specific flow cytometry.
BMC Cell Biol 2013;14():36. Epub 2013 aug 19
PMID: 23957395

Ben-Batalla Isabel, Schultze Alexander, Wroblewski Mark, Erdmann Robert, Heuser Michael, Waizenegger Jonas S, Riecken Kristoffer, Binder Mascha, Schewe Denis, Sawall Stefanie, Witzke Victoria, Cubas-Cordova Miguel, Janning Melanie, Wellbrock Jasmin, Fehse Boris, Hagel Christian, Krauter Jürgen, Ganser Arnold, Lorens James B, Fiedler Walter, Carmeliet Peter, Pantel Klaus, Bokemeyer Carsten, Loges Sonja
Axl, a prognostic and therapeutic target in acute myeloid leukemia mediates paracrine crosstalk of leukemia cells with bone marrow stroma.
Blood 2013 Oct 3;122(14):2443-52. Epub 2013 aug 27
PMID: 23982172

Evensen Lasse, Odlo Kristin, Micklem David R, Littlewood-Evans Amanda, Wood Jeanette, Kuzniewski Christian, Altmann Karl-Heinz, Hansen Trond Vidar, Lorens James B
Contextual compound screening for improved therapeutic discovery.
Chembiochem 2013 Dec 16;14(18):2512-8. Epub 2013 nov 12
PMID: 24222525

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Lorena E. Mora-Blanco, James B. Lorens and Mark A. LaBarge
The Tumor Microenvironment as a Transient Niche: A Modulator of Epigenetic States and Stem Cell Functions
rends in Stem Cell Proliferation and Cancer Research, p463-478

Avlagte doktorgrader (1)

Monica Hellesøy
Mural Cell-dependent Contextual Regulation of Endothelial Cell Signaling in Angiogenesis
Disputert: Mai 2013
Hovedveileder: James Lorens

Forskningsprosjekt 911687

Aging - cognition, imaging and genetics

Prosjektansvarlig: **Astri Johansen Lundervold** (astri.lundervold@psych.uib.no), Haraldsplass

Diakonale Sykehus

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Kognitiv funksjon endrer seg når vi blir eldre, men for mange er denne endringen svært liten. Dette kom fram i en tverrfaglig, longitudinell studie av kognitiv aldring i Bergen.

I januar 2013 omfattet vår studie av kognitiv aldring mer enn 160 deltakere. De har alle deltatt minst én gang i en undersøkelse som omfatter kartlegging av et bredt spekter av kognitive funksjoner og ulike aspekter ved hjernens funksjon og struktur ved bruk av kvantitativ multimodal MRI. I tillegg har de gitt en blodprøve for genetisk analyse. Mer enn 100 har deltatt i tre oppfølgende undersøkelser over en periode på åtte år. Gjennom å studere hvordan kognisjon endrer seg med alderen og hvordan kognisjon samvarierer og påvirkes av aldersrelaterte endringer i hjernens struktur og funksjon, har vi hatt som mål å bidra til metoder for bedre kartlegging av mennesker som er bekymret for det de opplever som mulige tegn på en demens-sykdom.

I 2013 har vi arbeidet med organisering av data samlet inn i de tre undersøkelsesrundene. Ny programvare for analyse av MRI dataene er blitt publisert gjentatte ganger i prosjektperioden. Det har derfor også i 2013 vært nødvendig å reanalysere dataene. I tillegg har forskere tilknyttet prosjektet bidratt med metodeutvikling når det gjelder bildeanalyse, mens andre har prioritert arbeidet med å analysere longitudinelle data. Dette er gjennomført eller under arbeid når det gjelder utvalgte kognitive tester, undersøkelse av evne til luktidentifikasjon, og når det gjelder MRI dataene.

Vårt arbeid med kryss-seksjonell sammenstilling av data fra de ulike undersøkelsesmetoder har også i 2013 vært prioritert. Funn fra longitudinelle analyser er lovende og gir mulighet for sammenstillinger som tar hensyn til individuelle utviklingsforløp. Samarbeidet med Universitetet i Oslo og Senter for medisinsk genetikk og Molekylærmedisin i Bergen er som tidligere svært fruktbart, ikke minst når det gjelder deltakelse i internasjonale studier av sammenhenger mellom kognisjon og genetikk.

Prosjektmedarbeidere har deltatt med presentasjoner på nasjonale og internasjonale møter og konferanser, og arbeid med data fra prosjektet vil fortsette og bli tilgjengelige i 2014. Ved rapporteringstidspunkt er 9 arbeider basert på prosjektets data allerede sendt inn for vurdering i et tidsskrift, en er trykket i 2014, to er akseptert for publisering i 2014 og flere er under arbeid eller planlegging.

Deltakere:

Astri Johansen Lundervold (Prosjektleder, Uni/Uib), Alexandra Vik (PhD-kandidat, Ntnu/Uib), Judit Haasz (PhD-kandidat, Haukeland), Rune Eikeland (PhD-kandidat, Uib), Steinunn Adolfsdottir (PhD-kandidat, Uib), Eike Wehling (Postdoktor, Haukeland/Uib), Erlend Hodneland (Postdoktor, Uib), Arvid Lundervold (Prosjektdeltaker, Uib/Uio)

Vitenskapelige artikler i pubmed (10)

Fromm A, Lundervold A J, Moen G, Skulstad S, Thomassen L

A vascular approach to mild amnesic cognitive impairment: a pilot study.

Acta Neurol Scand Suppl 2013.

PMID: 23190296

Sivertsen Børge, Hysing Mari, Wehling Eike, Pallesen Ståle, Nordhus Inger Hilde, Espeseth Thomas, Lundervold Astri J

Neuropsychological performance in older insomniacs.

Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn 2013;20(1):34-48. Epub 2012 apr 10

PMID: 22490041

Losnegård Are, Lundervold Arvid, Hodneland Erlend

White matter fiber tracking directed by interpolating splines and a methodological framework for evaluation.

Front Neuroinform 2013;7():13. Epub 2013 jul 26

PMID: 23898264

Malinsky Milos, Peter Roman, Hodneland Erlend, Lundervold Astri J, Lundervold Arvid, Jan Jiri

Registration of FA and T1-weighted MRI data of healthy human brain based on template matching and normalized cross-correlation.

J Digit Imaging 2013 Aug;26(4):774-85.
PMID: 23288436

Brevik Erlend J, Eikeland Rune A, Lundervold Astri J
Subthreshold Depressive Symptoms have a Negative Impact on Cognitive Functioning in Middle-Aged and Older Males.
Front Psychol 2013;4():309. Epub 2013 mai 31
PMID: 23755036

Hanson Erik A, Lundervold Arvid
Local/non-local regularized image segmentation using graph-cuts: application to dynamic and multispectral MRI.
Int J Comput Assist Radiol Surg 2013 Nov;8(6):1073-84. Epub 2013 jun 14
PMID: 23765212

Haász Judit, Westlye Erling T, Fjær Sveinung, Espeseth Thomas, Lundervold Arvid, Lundervold Astri J
General fluid-type intelligence is related to indices of white matter structure in middle-aged and old adults.
Neuroimage 2013 Dec;83():372-83. Epub 2013 jun 19
PMID: 23791837

Fjell Anders M, Westlye Lars T, Amlien Inge, Tamnes Christian K, Grydeland Håkon, Engvig Andreas, Espeseth Thomas, Reinvang Ivar, Lundervold Astri J, Lundervold Arvid, Walhovd Kristine B
High-Expanding Cortical Regions in Human Development and Evolution Are Related to Higher Intellectual Abilities.
Cereb Cortex 2013 Aug 19. Epub 2013 aug 19
PMID: 23960203

Lencz T, Knowles E, Davies G, Guha S, Liwald D C, Starr J M, Djurovic S, Melle I, Sundet K, Christoforou A, Reinvang I, Mukherjee S, Derosse Pamela, Lundervold A, Steen V M, John M, Espeseth T, Räikkönen K, Widen E, Palotie A, Eriksson J G, Giegling I, Konte B, Ikeda M, Roussos P, Giakoumaki S, Burdick K E, Payton A, Ollier W, Horan M, Donohoe G, Morris D, Corvin A, Gill M, Pendleton N, Iwata N, Darvasi A, Bitsios P, Rujescu D, Lahti J, Hellard S L, Keller M C, Andreassen O A, Deary I J, Glahn D C, Malhotra A K
Molecular genetic evidence for overlap between general cognitive ability and risk for schizophrenia: a report from the Cognitive Genomics consortium (COGENT).
Mol Psychiatry 2013 Dec 17. Epub 2013 des 17
PMID: 24342994

Fernandes Carla P D, Christoforou Andrea, Giddaluru Sudheer, Erslund Kari M, Djurovic Srdjan, Mattheisen Manuel, Lundervold Astri J, Reinvang Ivar, Nöthen Markus M, Rietschel Marcella, Ophoff Roel A, Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP), Hofman Albert, Uitterlinden André G, Werge Thomas, Cichon Sven, Espeseth Thomas, Andreassen Ole A, Steen Vidar M, Le Hellard Stephanie
A genetic deconstruction of neurocognitive traits in schizophrenia and bipolar disorder.
PLoS One 2013;8(12):e81052. Epub 2013 des 12
PMID: 24349030

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Tukay, Catagay, Lundervold, A, Lundervold, AJ, Hauser, H.
Hypothesis Generation by Interactive Visual Exploration of Heterogeneous Medical Data.
In Holzinger A, Pasi G (eds.) Human-Computer Interaction and Knowledge Discovery in Complex, Unstructured, Big Data.
Springer LNCS 7947, pp. 1-12, 2013.

Forskningsprosjekt 911804

Clinical and molecular studies of Vestibular Schwannoma

Prosjektansvarlig: **Morten Lund-Johansen** (mljo@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal behandlingstjeneste for vestibularisschwannom.

Kliniske og molekylære studier av vestibularisschwannomer (VS).

Forskning på VS ved HUS har gjennom de siste fem år gitt tre doktorgrader og en fjerde er til bedømming. Programmet omfatter kliniske prospektive studier og laboratorieforskning for å kartlegge svulstens genetik. Vi har samarbeid med flere internasjonale institusjoner, bl. a Mayo-Klinikken. Nasjonal behandlingstjeneste gir oss unike muligheter til å forske på denne sjeldne svulstformen.

VS påvises årlig hos ca. 100 nordmenn. Pasientens plager er vanligvis ensidig hørselstap, øresus og balansevansker. Svulsten kan behandles med strålekniv eller med operasjon. Små svulster kan følges med repetert årlig MR og behandles ved påvist vekst. De ulike behandlingsstrategiene er dårlig dokumentert. Vår forskning har vært fokusert på resultater for behandlingsmetodene. Vi har dokumentert at strålekniv gir mindre bivirkninger enn operasjon, og at langtidsresultatene (behov for mer behandling) ser like ut. Dette har gjort at vi for noen år siden la om vår behandlingsstrategi og tilbyr strålekniv som førstealternativ. Store svulster må fortsatt opereres. Vi har vist at pasienter som ikke mottar noen behandling initialt vil trenge dette i 50 % av tilfellene innen ca. 5 år.

Videre har vi i en nylig publisert prospektiv sammenlignende studie med 237 pasienter, som enten fikk strålekniv eller observasjon initialt, dokumentert at strålekniv reduserer behov for ytterligere behandling med en faktor på 10 i forhold til observasjon over en periode på ca. fem år. Videre fant vi at behandlingen verken økte eller reduserte risikoen for hørselstap på affisert side, dette forekom i ca. 65 % av tilfellene i observasjonsperioden. Strålekniven medførte volumreduksjon av svulsten, mens det var en varierende grad av vekst (fra uendret til signifikant vekst) hos pasienter som ikke mottok noen behandling. Som en følge av studien ønsker vi nå å utføre en studie hvor pasientene randomiseres til den ene av de to behandlingsformene.

I en annen prospektiv studie har vi undersøkt utvikling av uførhet hos pasienter med VS. Fra en prospektiv database med 434 pasienter identifiserte vi 206 som var under 56 år ved inklusjon og som ble spurt om arbeidsforhold ved repeterte kontroller. Pasientene matchet et norsk kontrollmateriale for uførhet ved inklusjon (5.6 vs. 6.1 %). Etter en observasjonsperiode på gjennomsnittlig 5 år steg andelen pasienter som var blitt uføre til 21.9 %, hvilket var en signifikant økning i forhold til referansepopulasjonen. Vi dokumenterte i studien at det var svimmelhet som var den viktigste prediktoren for utvikling av uførhet. Pasientene ble testet på balanseplattform ved første kontroll, og pasienter i gruppen som ble uføre var signifikant mer ustø enn de som ikke ble uføre i løpet av observasjonstiden. Andre undersøkte variabler som grad av hørselstap, svulststørrelse eller valg av behandlingsmetode predikerte ikke senere utvikling av uførhet, men alder var en signifikant prediktor. Studien viser at det er nødvendig å ta en ikke målbar variabel, svimmelhet, mer på alvor i vår håndtering av disse pasientene.

Livskvaliteten til pasienter som har VS er blitt undersøkt med flere ulike validerte skjemaer uten at studiene har vært konklusive. Vi samarbeider nå med Mayo Clinic Rochester USA om en studie der ca. 640 VS-pasienter som enten er ubehandlet eller behandlet med kirurgi eller strålekniv har fylt ut 11 ulike symptomrelaterte eller generelle skjemaer for livskvalitet. Dette meget store materialet er helt unikt og vil kaste en god del nytt lys over hvordan pasientene opplever de plagene svulsten og behandlingen medfører. Den første artikkelen er under skriving, denne vil ta for seg en sammenligning av behandlingsstrategiene. Nevrokirurgisk avdeling og Avdeling for Medisinsk genetik samarbeider om analyse av innsamlede prøver fra pasienter som opereres for VS. Vi har etter innhentet samtykke fra pasientene nylig startet arbeidet med exom-analyse av svulstvev og blod fra 25 pasienter. Det er ikke publisert data fra exomsekvensering av VS tidligere. Svært mye fokus har vært på genet for Nevrofibromatose type 2 (NF2), men det er generell enighet om at svulstdannelsen må være multifaktoriell. Vi avventer nå analyseresultatene og regner med at data vil være ferdig analysert innen utgangen av 2014.

Deltakere:

Morten Lund-Johansen (Prosjektleder, Uib/Haukeland), Cathrine Nansdal Breivik (PhD-kandidat, Haukeland), Aril Haavik (Prosjektdeltaker), Erling Myrseth (Prosjektdeltaker, Uib), Frederik Kragerud Goplen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Monica Finnkirk (Prosjektdeltaker), Paal-Henning Pedersen (Prosjektdeltaker, Haukeland), Øystein Vesterli Tveiten (Prosjektdeltaker, Haukeland), Per Knappskog (Hovedveileder, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Breivik Cathrine Nansdal, Nilsen Roy Miodini, Myrseth Erling, Finnkirk Monica Katrine, Lund-Johansen Morten
Working disability in norwegian patients with vestibular schwannoma: vertigo predicts future dependence.
World Neurosurg 2013 Dec;80(6):e301-5. Epub 2013 mar 30
PMID: 23548845

Breivik Cathrine Nansdal, Nilsen Roy Miodini, Myrseth Erling, Pedersen Paal Henning, Varughese Jobin K, Chaudhry Aqeel Asghar, Lund-Johansen Morten
Conservative management or gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma: tumor growth, symptoms, and quality of life.
Neurosurgery 2013 Jul;73(1):48-56; discussion 56-7.
PMID: 23615094

Forskningsprosjekt 911786

Identifisering av normal-varianter samt epimutasjoner i kreftrelaterte gener som påvirker krefttrisikoen i befolkningen

Prosjektansvarlig: **Per Eystein Lønning** (per.lonning@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Genvarianter samt epimutasjoner og sykdomsrisiko

Prosjektet tar sikte på å identifisere gen-varianter samt epigenetiske endringer i befolkningen som kan ha betydning for kreftisiko. Basert på tidligere arbeid, der vi påviste en slik endring i promoter-området for det viktige MDM2 genet, konsentrerer vi arbeidet rundt promoter-områdene i nøkkelgener vi ut fra biologien antar kan ha betydning.

I dette prosjektet tar vi utgangspunkt i kjent biologisk kunnskap om gener som er vist å være defekte i kreftsykdommer. Vår hypotese er at for mange av disse genene foreligger det varianter eller delvis inaktivering hos friske mennesker som kan disponere for kreftutvikling. I 2011 publiserte vi funn som viste at en gen-variasjon, som reduserte effekten av det såkalte MDM2 genet, reduserer risikoen for utvikling av eggstokk samt brystkreft; i en oppfølgings-studie viste vi at den og reduserer risikoen for endometrie-kreft. MDM2-genet er oppregulert (ofte ved at det foreligger ekstra gen-kopier) i selve kreftvevet ved flere kreftformer, og man har biologiske forklaringer på hvorfor økt aktivitet av dette genet kan være farlig med tanke på kreftsvulsters vekst. På dette grunnlaget har vi arbeidet videre med å identifisere andre forandringer i det samme genet samt i andre gener vi vet spiller en nøkkelrolle for vekst av kreftsvulster.

Hoveddelen av arbeidet har vært konsentrert rundt et stort prosjekt der vi ser på inaktivering av det såkalte brystkreft type I genet (BRCA1). Det er kjent at mutasjoner i dette genet gir sterk risiko for utvikling av bryst- samt eggstokk-kreft. Vi har sett på epigenetisk inaktivering; metylering av den såkalte gen-promotoren som en mulig risiko-faktor. I dette arbeidet har vi nå analysert prøver fra > 6.000 individer (friske samt pasienter diagnostisert enten med bryst- eller eggstokk-kreft) og sett på risikoen (odds ratio; OR) for kreftutvikling. Vi ser at BRCA1 promoter-metylering er assosiert med en klart økt risiko for utvikling av eggstokk- samt en mer moderat risiko for utvikling av brystkreft.

Mens man tidligere har hatt anekdotisk evidens for at metylering av DNA reparasjonsgenet MLH1 er assosiert med en økt risiko for utvikling av tykktarmskreft, er våre funn med tanke på BRCA1 metylering første bevis på at slike mekanismer kan spille en utbredt rolle som kreftisiko-faktorer. Vår plan er nå å ta dette funnet videre og lete etter normalvevs-metylering av andre kreftrelaterte gener for å se hvorvidt metylering også av disse genene kan spille en rolle for kreftutvikling. Vi har for dette formål installert en moderne "next generation sequencer" (MiSeq) som tillater at vi kan teste ut metylering av multiple gener i samme analyse, og vil tidlig i 2014 komme i gang med denne videreføring av programmet.

Deltakere:

Per Eystein Lønning (Prosjektleder, Haukeland/Uib), Stian Knappskog (Leder av forskningsgruppe, Uib), Elisabet Ognedal Berge (Postdoktor, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (10)

Lønning Per Eystein
Lapatinib in early breast cancer--questions to be resolved.
Lancet Oncol 2013 Jan;14(1):11-2. Epub 2012 des 10
PMID: 23234762

Berge Elisabet O, Huun Johanna, Lillehaug Johan R, Lønning Per E, Knappskog Stian
Functional characterisation of p53 mutants identified in breast cancers with suboptimal responses to anthracyclines or mitomycin.
Biochim Biophys Acta 2013 Mar;1830(3):2790-7.
PMID: 23246812

Lønning P E, Knappskog S
Mapping genetic alterations causing chemoresistance in cancer: identifying the roads by tracking the drivers.
Oncogene 2013 Nov 14;32(46):5315-30. Epub 2013 mar 11
PMID: 23474753

Knappskog Stian, Lønning Per Eystein
MDM2 SNP309 and risk of endometrial cancer.
Pol J Pathol 2013 Apr;64(1):69-70.
PMID: 23625604

Lønning Per Eystein, Eikesdal Hans Petter
Aromatase inhibition 2013: clinical state of the art and questions that remain to be solved.
Endocr Relat Cancer 2013 Aug;20(4):R183-201. Epub 2013 jun 24
PMID: 23625614

Birkeland Einar, Busch Christian, Berge Elisabet Ognedal, Geisler Jürgen, Jönsson Göran, Lillehaug Johan Richard, Knappskog Stian, Lønning Per Eystein
Low BRAF and NRAS expression levels are associated with clinical benefit from DTIC therapy and prognosis in metastatic melanoma.
Clin Exp Metastasis 2013 Oct;30(7):867-76. Epub 2013 mai 15
PMID: 23673558

Alexandrov Ludmil B, Nik-Zainal Serena, Wedge David C, Aparicio Samuel A J R, Behjati Sam, Blankin Andrew V, Bignell Graham R, Bolli Niccolò, Borg Ake, Børresen-Dale Anne-Lise, Boyault Sandrine, Burkhardt Birgit, Butler Adam P, Caldas Carlos, Davies Helen R, Desmedt Christine, Eils Roland, Eyfjörd Jórunn Erla, Foekens John A, Greaves Mel, Hosoda Fumie, Hutter Barbara, Ilcic Tomislav, Imbeaud Sandrine, Imielinski Marcin, Imielinski Marcin, Jäger Natalie, Jones David T W, Jones David, Knappskog Stian, Kool Marcel, Lakhani Sunil R, López-Otín Carlos, Martin Sancha, Munshi Nikhil C, Nakamura Hiromi, Northcott Paul A, Pajic Marina, Papaemmanuil Elli, Paradiso Angelo, Pearson John V, Puente Xose S, Raine Keiran, Ramakrishna Manasa, Richardson Andrea L, Richter Julia, Rosenstiel Philip, Schlesner Matthias, Schumacher Ton N, Span Paul N, Teague Jon W, Totoki Yasushi, Tutt Andrew N J, Valdés-Mas Rafael, van Buuren Marit M, van 't Veer Laura, Vincent-Salomon Anne, Waddell Nicola, Yates Lucy R, Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative, ICGC Breast Cancer Consortium, ICGC MML-Seq Consortium, ICGC PedBrain, Zucman-Rossi Jessica, Futreal P Andrew, McDermott Ultan, Lichter Peter, Meyerson Matthew, Grimmond Sean M, Siebert Reiner, Campo Elias, Shibata Tatsuhiro, Pfister Stefan M, Campbell Peter J, Stratton Michael R
Signatures of mutational processes in human cancer.
Nature 2013 Aug 22;500(7463):415-21. Epub 2013 aug 14
PMID: 23945592

Flågång Marianne Hauglid, Knappskog Stian, Haynes Ben P, Lønning Per Eystein, Mellgren Gunnar
Inverse regulation of EGFR/HER1 and HER2-4 in normal and malignant human breast tissue.
PLoS One 2013;8(8):e74618. Epub 2013 aug 22
PMID: 23991224

Tahiri Andliena, Røe Kathrine, Ree Anne H, de Wijn Rik, Risberg Karianne, Busch Christian, Lønning Per E, Kristensen Vessela, Geisler Jürgen
Differential inhibition of ex-vivo tumor kinase activity by vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF wild-type metastatic malignant melanoma.
PLoS One 2013;8(8):e72692. Epub 2013 aug 30
PMID: 24023633

Klajic Jovana, Fleischer Thomas, Dejeux Emelyne, Edvardsen Hege, Warnberg Fredrik, Bukholm Ida, Lønning Per Eystein, Solvang Hiroko, Børresen-Dale Anne-Lise, Tost Jörg, Kristensen Vessela N
Quantitative DNA methylation analyses reveal stage dependent DNA methylation and association to clinico-pathological factors in breast tumors.
BMC Cancer 2013;13():456. Epub 2013 okt 5
PMID: 24093668

Avlagte doktorgrader (1)

Liv Beathe Gansmo
MDM2 polymorphisms
Disputert: Desember 2013
Hovedveileder: Per Eystein Lønning

Forskningsprosjekt 911806

Novel modes of glucocorticoid replacement therapy in adrenal insufficiency

Prosjektansvarlig: **Kristian Løvås** (kristian.lovås@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Kortisolpumpebehandling ved binyrebarksvikt

Studien studerer betydningen av å gjenskape mest mulig normale nivåer av hormonet kortisol hos pasienter med binyrebarksvikt, som helt eller delvis mangler dette hormonet. Tilgjengelig tablettbehandling kan ikke gjenskape den normale hormonrytmen, men dette kan oppnås med en pumpe

Standard behandling av binyrebarksvikt er å gi tabletter som erstatter mangelen på hormonene kortisol og aldosteron. Problemet er at tablettene ikke kan gjenskape de naturlige hormonsvingningene, hvor mesteparten av hormonet kortisol utskilles om natten. Prosjektet har så langt vist at kortisol trygt kan tilføres pasienter med binyrebarksvikt med en pumpe som gir hormonet kontinuerlig til underhuden.

Prinsippet og utstyret er helt tilsvarende insulinpumpebehandling ved diabetes mellitus, og enkelte pasienter opplever at det har bedret deres livskvalitet betydelig. Behandlingen er tatt i bruk av endel pasienter som ikke har hatt tilfredsstillende effekt av standardbehandling med tabletter, både i Norge og internasjonalt. Vi har akkurat fått et arbeid med slik pumpebehandling hos 33 binyrebarksviktpasienter akseptert for publikasjon i verdens fremste endokrinologiske tidsskrift JCEM.

Vi er nå i gang med en studie av kortisolpumpebehandling av pasienter med medfødt binyrebarkhyperplasi, en sjelden arvelig sykdom med svikt i kortisolproduksjonen pga. en enzymfeil. For disse pasientene vil en normalisering av kortisolnivåene gjennom døgnet sannsynligvis kunne aha stor betydning, spesielt i barne- og ungdomsårene, men trolig også hos voksne. Denne studien er et samarbeid med Rikshospitalet og Karolinska. Vi studerer også spesielt betydningen av å normalisere kortisolnivåene hos pasienter med binyrebarksvikt, som samtidig har diabetes mellitus, en pasientgruppe som erfaringsmessig er vanskelig å behandle fordi hormonene kortisol og insulin har et intrikat samspill. En viktig del av arbeidet videre er å optimalisere hormontilførselen ytterligere, og å måle effekter av dette på alt fra genuttrykk, hormonnivåer til livskvalitet

Deltakere:

Kristian Løvås (Prosjektleder, Haukeland/Uib), Eystein Sverre Husebye (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/Uib), Katerina Simunkova (Postdoktor)

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Øksnes M, Bjørnsdottir S, et al

Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion versus oral hydrocortisone replacement for treatment of Addison's disease
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, akseptert 21.1.14

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Nasjonalt register for organspesifikke autoimmune sykdommer
(Registeret er en vesentlig datakilde.)

Forskningsprosjekt 911798

Oppfølging av risikobarn

Prosjektansvarlig: **Trond Markestad** (trond.markestad@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Belastninger under svangerskap, fødsel og tidlig barndom er av stor betydning for senere fysisk og psykisk helse og sosial funksjon. I prosjektet følges barn med og uten risikofaktorer for problematisk utvikling for å undersøke betydningen av risikofaktorene og for å finne fram til forebyggende og behandlingsmessige tiltak for barn og familiene.

Forskningsgruppen er knyttet til Barneklippene i Helse Vest og Det medisinsk-odontologiske fakultet, Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen, men medlemmene samarbeider med en rekke institusjoner. Innenfor gruppen følges 5 grupper barn som er født ekstremt for tidlig fra fødsel. Alle fra Helse Vest født fra 2010 rekrutteres fra før fødsel i en omfattende studie der de følges til 5 år. Det samles biobankprøver fra mor, morkake og gjentatte ganger fra barna, og det gjøres lungefunksjonsmålinger med nyutviklet teknologi med stort innovasjonspotensiale. De andre gruppene var ved siste oppfølging 11, 18 og 25 år gamle. De følges sammen med kontrollgrupper født til termin, og det planlegges videre oppfølging for alle. Gruppene følges med spørreskjemaer om helse, livskvalitet, sosial funksjon og utvikling og med kliniske undersøkelser av utvikling, fysisk og mental helse og detaljerte undersøkelser av lungefunksjon og strupens funksjon, kroppssammensetning og hjernens utvikling (MR og funksjonelle MR-undersøkelser). I tillegg samles biobankprøver med særlig tanke på ernæring og betennelsesreaksjoner i kroppen. Tre grupper overvektige barn følges; to ved Haukeland universitetssykehus og en ved Sykehuset innlandet HF. For to av gruppene skjer en randomisert kontrollert intervensjonsstudie og biobankmateriale samles for to av dem.

Andre grupper som følges er lavvektige barn med tanke på vitaminbehov, barn eksponert for rus i svangerskapet med tanke på helse, atferd og funksjonell MR av hjernen, barn med hofteleddsdisplasi, barn med astma og andre luftveislidelser og barn med hjertefeil. I samarbeid med Institutt for global helse og samfunnsmedisin gjøres studier basert på nasjonale registre for å se på sammenheng mellom svangerskap og fødsel og senere helse. Sammen med Bergen kommune og mange andre instanser følges vekst og vektutvikling hos barn i Bergen i 2 prosjekter: «Vekststudien i Bergen» der vekst og vektutvikling følges hos flere tusen barn over tid, og «Forebyggende helsearbeid blant barn» der vi ser på sammenhenger mellom forhold i familie, fosterlivet og nyfødtp periode og fysisk og mental helse hos alle barn som følges ved helsestasjonene og skolehelsetjenesten i Bergen. Grunnlaget for det siste prosjektet er en nyutviklet elektronisk pasientjournal (EPJ) som tillater systematisk registrering av helseopplysninger slik at de kan anvendes til forskning, også ved å kobles mot andre registre, f.eks. Medisinsk fødselsregister. Denne EPJ er tatt i bruk i hele Bergen. Forskningsgruppen har vært sentral i utviklingen av EPJn og vitenskapelige prosjekter, og flere studier er godkjent av REK. Den første studien, om amming, er gjennomført på 2 årskull (6093 barn) og er under publisering. Studien viser at denne EPJn er velegnet for meningsfylt helseovervåking og forskning, og den har et stort potensiale for innovasjon for det nasjonale og internasjonale markedet. Sammen med Sykehuset innlandet HF gjøres to studier; generell helse og overvekt hos barn og respirasjons- og hjertefunksjon hos nyfødte barn. I 2013 er innsamling av data for noen av de kliniske undersøkelsene avsluttet mens mange fortsetter, og det er arbeidet mye med lagring, rensing og kobling av data. Det er avlagt 3 PhD-avhandlinger og publisert 39 artikler i internasjonale medisinske tidsskrifter. Det er nå knyttet 15 PhD-studenter, 3 forskerlinjestudenter og 1 masterstudent til prosjektene. Prosjektet overlapper med 911602.

Deltakere:

Cathrine Ebbing (Prosjektleder, Haukeland/Uib), Trond Markestad (Leder av forskningsgruppe, Innlandet/Uib), Bente Johanne Vederhus (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Bente Silnes Tandberg (PhD-kandidat, Vv), Eivind Sirnes (PhD-kandidat, Haukeland), Hans Jørgen Timm Guthe (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Hege Synnøve Havstad (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Hilde Mjell Donkor (PhD-kandidat, Uib), Håvard Trønnes (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Ingrid Kristin Torsvik (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Ingvild Bruun Mikalsen (PhD-kandidat, Uib/Sus), Jacob Holter Grundt (PhD-kandidat, Innlandet/Uib), Lars Tveiten (PhD-kandidat, Uib), Lisbeth Sandtorv (PhD-kandidat), Maria Vollsæter (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Mariann Bentsen (PhD-kandidat, Haukeland), Silje Hjorth Rafaelsen (PhD-kandidat, Uib), Siw Helen Eger (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Petur Benedikt Juliusson (Postdoktor, Haukeland/Uib), Anne Lise Bjørke Monsen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Stolav/Uib), Karin Collett (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Olav Haugen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Stein Magnus Aukland (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Torvid Kiserud (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Ansgar Berg (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Dag Moster (Hovedveileder, Uib/Haukeland/Fhi), Gottfried Greve (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Knut Øymar (Hovedveileder, Uis/Sus/Uib), Kristian Sommerfelt (Hovedveileder, Uib/Haukeland), Ola Drange Røksund (Hovedveileder, Hib), Robert Bjerknes (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Thomas Halvorsen (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Irene Bircow Elgen (Medveileder, Uib/Haukeland), Marit Graue (Medveileder, Uis/Hib/Uio)

Vitenskapelige artikler i pubmed (38)

Sandvik Miriam Kristine, Leirgul Elisabeth, Nygård Ottar, Ueland Per Magne, Berg Ansgar, Svarstad Einar, Vikse Bjørn Egil
Preeclampsia in healthy women and endothelial dysfunction 10 years later.
Am J Obstet Gynecol 2013 Dec;209(6):569.e1-569.e10. Epub 2013 jul 27
PMID: 23899451

Rafaelsen Silje Hjorth, Raeder Helge, Fagerheim Anne Kristine, Knappskog Per, Carpenter Thomas O, Johansson Stefan, Bjerknes Robert
Exome sequencing reveals FAM20c mutations associated with fibroblast growth factor 23-related hypophosphatemia, dental anomalies, and ectopic calcification.
J Bone Miner Res 2013 Jun;28(6):1378-85.
PMID: 23325605

Kessler Jörg, Moster Dag, Albrechtsen Susanne
Intrapartum monitoring of high-risk deliveries with ST analysis of the fetal electrocardiogram: an observational study of 6010 deliveries.
Acta Obstet Gynecol Scand 2013 Jan;92(1):75-84.
PMID: 22897758

Mikalsen Ingvild Bruun, Halvorsen Thomas, Eide Geir Egil, Øymar Knut
Severe bronchiolitis in infancy: can asthma in adolescence be predicted?
Pediatr Pulmonol 2013 Jun;48(6):538-44. Epub 2012 sep 13
PMID: 22976850

Rettedal Siren, Høyland Löhr Iren, Natås Olav, Sundsfjord Arnfinn, Øymar Knut
Risk factors for acquisition of CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* during an outbreak in a neonatal intensive care unit in Norway.
Scand J Infect Dis 2013 Jan;45(1):54-8. Epub 2012 sep 19
PMID: 22991960

Elgen I B, Holsten F, Odberg M D
Psychiatric disorders in low birthweight young adults. Prevalence and association with assessments at 11 years.
Eur Psychiatry 2013 Sep;28(7):393-6. Epub 2012 sep 19
PMID: 22999438

Sivertsen Tine B, Astrøm Anne N, Greve Gottfried, Assmus Jörg, Skeie Marit S
Endocarditis prophylaxis and congenital heart defects in the Norwegian Public Dental Service.
Acta Paediatr 2013 Jan;102(1):29-34. Epub 2012 nov 1
PMID: 23035713

Cuyppers Jochem, Leirgul Elisabeth, Larsen Terje H, Berg Ansgar, Omdal Tom Roar, Greve Gottfried
Assessment of vascular reactivity in the peripheral and coronary arteries by Cine 3T-magnetic resonance imaging in young normotensive adults after surgery for coarctation of the aorta.
Pediatr Cardiol 2013 Mar;34(3):661-9. Epub 2012 okt 13
PMID: 23064837

Førsvoll Jostein, Kristoffersen Einar Klæboe, Øymar Knut

Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study.

Acta Paediatr 2013 Feb;102(2):187-92. Epub 2012 nov 27
PMID: 23106338

Kristiansen Hege, Júlíusson Pétur B, Eide Geir E, Roelants Mathieu, Bjerknes Robert
TV viewing and obesity among Norwegian children: the importance of parental education.

Acta Paediatr 2013 Feb;102(2):199-205. Epub 2012 nov 27
PMID: 23121043

Torsvik Ingrid Kristin, Markestad Trond, Ueland Per Magne, Nilsen Roy M, Midttun Oivind, Bjørke Monsen Anne-Lise
Evaluating iron status and the risk of anemia in young infants using erythrocyte parameters.

Pediatr Res 2013 Feb;73(2):214-20. Epub 2012 nov 20
PMID: 23168578

Satrell Emma, Røksund Ola, Thorsen Einar, Halvorsen Thomas
Pulmonary gas transfer in children and adolescents born extremely preterm.

Eur Respir J 2013 Dec;42(6):1536-44. Epub 2012 nov 22
PMID: 23180590

Löhr Iren Høyland, Rettedal Siren, Natås Olav B, Naseer Umaer, Oymar Knut, Sundsfjord Arnfinn
Long-term faecal carriage in infants and intra-household transmission of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* following a nosocomial outbreak.

J Antimicrob Chemother 2013 May;68(5):1043-8. Epub 2013 jan 3
PMID: 23288401

Eide M G, Moster D, Irgens L M, Reichborn-Kjennerud T, Stoltenberg C, Skjærven R, Susser E, Abel K
Degree of fetal growth restriction associated with schizophrenia risk in a national cohort.

Psychol Med 2013 Oct;43(10):2057-66. Epub 2013 jan 9
PMID: 23298736

Eger Siw Helen W, Sommerfelt Kristian, Kiserud Torvid, Markestad Trond
Foetal umbilical artery Doppler in small preterms: (IQ) neurocognitive outcome at 5 years of age.

Acta Paediatr 2013 Apr;102(4):403-9. Epub 2013 feb 11
PMID: 23331087

Mikalsen Ingvild Bruun, Halvorsen Thomas, Oymar Knut
The optimal management for patients.

Pediatr Pulmonol 2013 Sep;48(9):936. Epub 2013 jan 28
PMID: 23359542

Júlíusson Pétur B, Roelants Mathieu, Nordal Eirin, Furevik Liv, Eide Geir Egil, Moster Dag, Hauspie Roland, Bjerknes Robert
Growth references for 0-19 year-old Norwegian children for length/height, weight, body mass index and head circumference.

Ann Hum Biol 2013 May;40(3):220-7. Epub 2013 feb 18
PMID: 23414181

Ghaderi S, Engeland A, Moster D, Ruud E, Syse A, Wesenberg F, Bjørge T
Increased uptake of social security benefits among long-term survivors of cancer in childhood, adolescence and young adulthood: a Norwegian population-based cohort study.

Br J Cancer 2013 Apr 16;108(7):1525-33. Epub 2013 mar 12
PMID: 23481179

Frisch Morten, Aigrain Yves, Barauskas Vidmantas, Bjarnason Ragnar, Boddy Su-Anna, Czauderna Piotr, de Gier Robert P E, de Jong Tom P V M, Fasching Günter, Fetter Willem, Gahr Manfred, Graugaard Christian, Greisen Gorm, Gunnarsdottir Anna, Hartmann Wolfram, Havranek Petr, Hitchcock Rowena, Huddart Simon, Janson Staffan, Jaszczak Poul, Kupferschmid Christoph, Lahdes-Vasama Tuija, Lindahl Harry, MacDonald Noni, Markestad Trond, Märtson Matis, Nordhov Solveig Marianne, Pälve Heikki, Petersons Aigars, Quinn Feargal, Qvist Niels, Rosmundsson Thrainn, Saxen Harri, Söder Olle, Stehr Maximilian, von Loewenich Volker C H, Wallander Johan, Wijnen Rene
Cultural bias in the AAP's 2012 Technical Report and Policy Statement on male circumcision.

Pediatrics 2013 Apr;131(4):796-800. Epub 2013 mar 18
PMID: 23509170

Brannsether B, Roelants M, Bjerknes R, Júlíusson P B
References and cutoffs for triceps and subscapular skinfolds in Norwegian children 4-16 years of age.

Eur J Clin Nutr 2013 Sep;67(9):928-33. Epub 2013 mai 1
PMID: 23632751

Sandnes Astrid, Andersen Tiina, Hilland Magnus, Ellingsen Thor Andre, Halvorsen Thomas, Heimdal John-Helge, Røksund Ola Drange
Laryngeal movements during inspiratory muscle training in healthy subjects.

J Voice 2013 Jul;27(4):448-53. Epub 2013 mai 15
PMID: 23683807

Markestad Trond J, Lindboe Anne, Nordhov Solveig Marianne
[International physician opposition against circumcision of boys].

Tidsskr Nor Lægeforen 2013 May 28;133(10):1061.
PMID: 23712168

Frøisland Dag Helge, Graue Marit, Markestad Trond, Skrivarhaug Torild, Wentzel-Larsen Tore, Dahl-Jørgensen Knut
Health-related quality of life among Norwegian children and adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin treatment: a population-based study.
Acta Paediatr 2013 Sep;102(9):889-95. Epub 2013 jul 16
PMID: 23738648

Vollsæter Maria, Røksund Ola Drange, Eide Geir Egil, Markestad Trond, Halvorsen Thomas
Lung function after preterm birth: development from mid-childhood to adulthood.
Thorax 2013 Aug;68(8):767-76. Epub 2013 jun 7
PMID: 23749815

Griffiths Silja Torvik, Gundersen Hilde, Neto Emanuel, Elgen Irene, Markestad Trond, Aukland Stein M, Hugdahl Kenneth
fMRI: blood oxygen level-dependent activation during a working memory-selective attention task in children born extremely preterm.
Pediatr Res 2013 Aug;74(2):196-205. Epub 2013 mai 22
PMID: 23823155

Griffiths Silja T, Elgen Irene B, Chong W K, Odberg Morten Duus, Markestad Trond, Neto Emanuel, Aukland Stein Magnus
Cerebral magnetic resonance imaging findings in children born extremely preterm, very preterm, and at term.
Pediatr Neurol 2013 Aug;49(2):113-8.
PMID: 23859857

Aukland Stein M, Elgen Irene B, Odberg Morten D, Chong W Kling, Eide Geir E, Rosendahl Karen
Ventricular dilatation in ex-prematures: only confined to the occipital region? MRI-based normative standards for 19-year-old ex-prematures without major handicaps.
Acta Radiol 2013 Aug 12. Epub 2013 aug 12
PMID: 23939381

Berg Ansgar, Greve Gottfried
Trends in pediatric imaging: ultrasound.
Acta Radiol 2013 Nov;54(9):1096-105. Epub 2013 aug 27
PMID: 23982321

Torsvik Ingrid, Ueland Per Magne, Markestad Trond, Bjørke-Monsen Anne-Lise
Cobalamin supplementation improves motor development and regurgitations in infants: results from a randomized intervention study.
Am J Clin Nutr 2013 Nov;98(5):1233-40. Epub 2013 sep 11
PMID: 24025626

Andersen Tiina, Sandnes Astrid, Hilland Magnus, Halvorsen Thomas, Fondenes Ove, Heimdal John-Helge, Tysnes Ole-Bjørn, Røksund Ola Drange
Laryngeal response patterns to mechanical insufflation-exsufflation in healthy subjects.
Am J Phys Med Rehabil 2013 Oct;92(10):920-9.
PMID: 24051994

Ghaderi Sara, Lie Rolv Terje, Moster Dag, Ruud Ellen, Syse Astri, Wesenberg Finn, Bjørge Tone
Erratum to: Cancer in childhood, adolescence, and young adults: a population-based study of changes in risk of cancer death during four decades in Norway.
Cancer Causes Control 2013 Oct 12. Epub 2013 okt 12
PMID: 24122440

Førsvoll Jostein, Kristoffersen Einar Klæboe, Oymar Knut
Elevated levels of CXCL10 in the Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis syndrome (PFAPA) during and between febrile episodes; an indication of a persistent activation of the innate immune system.
Pediatr Rheumatol Online J 2013;11(1):38. Epub 2013 okt 17
PMID: 24134207

Mikalsen Ingvild Bruun, Halvorsen Thomas, Oymar Knut
Exhaled nitric oxide is related to atopy, but not asthma in adolescents with bronchiolitis in infancy.
BMC Pulm Med 2013 Nov 17;13(1):66. Epub 2013 nov 17
PMID: 24237793

Kessler Jörg, Moster Dag, Albrechtsen Susanne
Delay in intervention increases neonatal morbidity in births monitored with cardiotocography and ST-waveform analysis.
Acta Obstet Gynecol Scand 2013 Nov 19. Epub 2013 nov 19
PMID: 24251909

Bigorgne Amélie E, Farin Henner F, Lemoine Roxane, Mahlaoui Nizar, Lambert Nathalie, Gil Marine, Schulz Ansgar, Philippet Pierre, Schlessler Patrick, Abrahamsen Tore G, Oymar Knut, Davies E Graham, Ellingsen Christian Lycke, Leteurtre Emmanuelle, Moreau-Massart Brigitte, Berrebi Dominique, Bole-Feysot Christine, Nischke Patrick, Brousse Nicole, Fischer Alain, Clevers Hans, de Saint Basile Geneviève
TTC7A mutations disrupt intestinal epithelial apicobasal polarity.

J Clin Invest 2013 Dec 2. Epub 2013 des 2
PMID: 24292712

Trønnes Håvard, Wilcox Allen J, Lie Rolv Terje, Markestad Trond, Moster Dag
The association of preterm birth with severe asthma and atopic dermatitis: a national cohort study.
Pediatr Allergy Immunol 2013 Dec;24(8):782-7. Epub 2013 des 2
PMID: 24298940

Danielsen Yngvild S, Nordhus Inger H, Júlíusson Petur B, Mæhle Magne, Pallesen Ståle
Effect of a family-based cognitive behavioural intervention on body mass index, self-esteem and symptoms of depression in children with obesity (aged 7-13): A randomised waiting list controlled trial.
Obes Res Clin Pract 2013 Mar-Apr;7(2):e89-e164.
PMID: 24331773

Laborie Lene Bjerke, Markestad Trond Jacob, Davidsen Henrik, Brurås Kari Røine, Aukland Stein Magnus, Bjørlykke John Asle, Reigstad Hallvard, Indrekvam Kari, Lehmann Trude Gundersen, Engesæter Ingvild Ovstebø, Engesæter Lars Birger, Rosendahl Karen
Selective ultrasound screening for developmental hip dysplasia: effect on management and late detected cases. A prospective survey during 1991-2006.
Pediatr Radiol 2013 Dec 13. Epub 2013 des 13
PMID: 24337789

Avlagte doktorgrader (3)

Silja Torvik Griffiths
Functional MRI, structural MRI and school performance in extremely preterm/extremely low birth weight children
Disputert: November 2013
Hovedveileder: Irene Bircow Elgen

Asle Hirth
Left ventricular systolic deformation in subclinical metabolic cardiomyopathies
Disputert: Februar 2013
Hovedveileder: Gottfried Greve

Morten Duus Odberg
Low birth weight: General health and quality of life in young adult survivors
Disputert: Januar 2013
Hovedveileder: Irene Bircow Elgen

Forskningsprosjekt 911618

Disorders of neurotransmitter synthesis: towards a therapeutic correction

Prosjektansvarlig: **Aurora Martinez** (aurora.martinez@biomed.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Nåværende behandlinger for forstyrrelser i syntesen av neurotransmitteren dopamin har alvorlige sekundære effekter og lav langtidseffektivitet. Det er et behov for å forstå funksjon og regulering av enzymer involvert i dopamin-syntese og for å utvikle nye mekanisme-baserte terapier. Dette arbeidet krever translasjonsforskning og tverrfaglige studier med metoder som spenner fra biofysikk til celle- og dyremodeller, samt genetiske og metabolske informasjon fra pasienter.

I 2013 har vi jobbet med å fullføre screening av små ligander som viser en stabilisering og aktivering av tyrosinhydroksylase (potensielle pharmacological chaperones). Disse ligandene er forventet å representere et utgangspunkt til nye terapier for behandling av sykdommer relatert til en reduksjon i dopamin-syntese. Vi har publisert selve screeningen og vi har parallelt jobbet med flere systemer hvor vi har funnet både pharmacological chaperones (fenylalaninehydroksyase og methylmalonic aciduria type cblB) og inhibitorer (antimikrobielle stoffer) med vår screeningsmetode (Underhaug et al. 2012; Jorge-Finningar et al., 2013 og Martin et al., 2013). For tyrosinhydroksylase er vi i ferd med å validere de beste treff-komponents fra screeningen (per nå 7 forbindelser) vha in vitro studier og celle modeller. Flere av disse forbindelsene har vist seg å beskytte tyrosinhydroksylase fra å bli degradert av proteaser og fra tap av reaktiv jern i det aktive-setet. Vi har nå karakterisert mekanismen for hvordan forbindelsene fungerer som chaperoner og vi har initiert studier i celler for å se virkningen in vivo. Samtidig har vi karakterisert en musemodell av tyrosinhydroksylase deficiency (THD) i samarbeid med Beat Thöny, Universitetet i Zürich. Denne musemodellen har vist seg å være et optimalt system for den endelige evaluering av de beste forbindelser. I tillegg er denne modellen fundamental for å forstå ikke bare THD, men også relasjonen til Denne muse modellen har også vist seg å være verdifull når det gjelder forståelse av den selektive celle død vist av dopaminerge neuroner Parkinson's sykdom (manuskripti forberedelse). Samtidig har også gruppen, og hovedsakelig Knut Teigen, arbeidet med virtuell screening av store databaser (>100 000 forbindelser) som komplementerer den eksperimentelle screeningen.

Et ytterligere viktig mål i prosjektet var å studere interaksjonen mellom tyrosinhydroksylase med både 14-3-3-proteiner og membraner. Disse studiene ble gjennomført ved å kombinere eksperimentelle og komputasjonelle struktur biologi metoder og ble publisert i Journal of Molecular Biology (Skjevik et al., 2013). Denne strukturen gir oss en viktig ramme for evaluering av små molekyler som modulerer vekselvirkningene med 14-3-3-proteiner og med membraner, og dermed påvirker dopaminsyntese. Vi har også deltatt i innovative system biologi studier av 14-3-3 familien (Kleppe et al, 2013).

Deltakere:

Aurora Martinez (Prosjektleder, Uib), Knut Teigen (Prosjektdeltaker, Uib), Marte Innselset Flydal (Prosjektdeltaker, Uib), Ole-Bjørn Tysnes (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (7)

Kleppe Rune, Ghorbani Sadaf, Martinez Aurora, Haavik Jan
Modelling cellular signal communication mediated by phosphorylation dependent interaction with 14-3-3 proteins.
FEBS Lett 2014 Jan;588(1):92-8. Epub 2013 nov 20
PMID: 24269229

Leiros Hanna-Kirsti S, Flydal Marte Innselset, Martinez Aurora
Structural and thermodynamic insight into phenylalanine hydroxylase from the human pathogen Legionella pneumophila.
FEBS Open Bio 2013;3(3):370-8. Epub 2013 aug 19
PMID: 24251098

Skjevik Age Aleksander, Mileni Mauro, Baumann Anne, Halskau Oyvind, Teigen Knut, Stevens Raymond C, Martinez Aurora
The N-terminal sequence of tyrosine hydroxylase is a conformationally versatile motif that binds 14-3-3 proteins and membranes.
J Mol Biol 2014 Jan;426(1):150-68. Epub 2013 sep 17
PMID: 24055376

Martin Ianire, Underhaug Jarl, Celaya Garbiñe, Moro Fernando, Teigen Knut, Martinez Aurora, Muga Arturo
Screening and evaluation of small organic molecules as ClpB inhibitors and potential antimicrobials.
J Med Chem 2013 Sep;56(18):7177-89. Epub 2013 sep 4
PMID: 23961953

Jorge-Finnigan Ana, Brasil Sandra, Underhaug Jarl, Ruiz-Sala Pedro, Merinero Begoña, Banerjee Ruma, Desviat Lourdes R,
Ugarte Magdalena, Martinez Aurora, Pérez Belén
Pharmacological chaperones as a potential therapeutic option in methylmalonic aciduria cblB type.
Hum Mol Genet 2013 Sep;22(18):3680-9. Epub 2013 mai 13
PMID: 23674520

Flydal Marte I, Martinez Aurora
Phenylalanine hydroxylase: function, structure, and regulation.
IUBMB Life 2013 Apr;65(4):341-9. Epub 2013 mar 4
PMID: 23457044

Underhaug Jarl, Aubi Oscar, Martinez Aurora
Phenylalanine hydroxylase misfolding and pharmacological chaperones.
Curr Top Med Chem 2012;12(22):2534-45.
PMID: 23339306

Forskningsprosjekt 911791

Molecular determinants of response to endocrine therapy in breast cancer

Prosjektansvarlig: **Gunnar Mellgren** (gunnar.mellgren@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Respons på endokrin behandling ved brystkreft

Mange kvinner som blir diagnostisert med brystkreft har tumorer som uttrykker østrogenreseptor (ER) og får endokrin behandling. I dette prosjektet studerer vi de molekylære mekanismene i celler og svulstvev som er involvert i respons på endokrin behandling. Vi fokuserer både på ER-aktiverende proteiner og vekstfaktorreseptorer.

Brystkreft er den nest mest utbredte krefttypen på verdensbasis og er en hyppig årsak til kreftdød blant kvinner i Norge. En stor andel av brystkrefttumorene uttrykker østrogenreseptor (ER) der østrogen aktiverer ER og fører til endret uttrykk av gener og proteiner som stimulerer til økt cellevekst. Modulering av østrogenaktivering enten ved å hemme produksjon av østrogen ved hjelp av aromatase-inhibitorer eller blokkere binding av østrogen til ER ved hjelp av selektive østrogenreseptor modulatorer er effektiv endokrin behandling. Problemet er at flere pasienter ikke responderer på behandlingen eller de utvikler resistens under behandling. For å kunne forstå hvilke molekylære mekanismer som er involvert i utviklingen av resistens så er det viktig først å kartlegge de cellulære endringene som skjer i en tumor som er under behandling. Aktiviteten til ER blir regulert av cellulære proteiner, såkalte koaktivatorer. Økt nivå eller aktivitet av koaktivatorene er assosiert med resistens mot endokrin behandling. Vi har tidligere vist at ER-koaktivatorer og vekstfaktorreseptorer øker i tumorer under endokrin behandling.

Prosjektet er translasjonelt, og vi benytter både svulstvev fra brystkreftpasienter og brystkreftceller i studiene. Vi fokuserer på ER-koaktivatorer, spesielt steroid reseptor koaktivator (SRC) familien som består av SRC-1, SRC-2/GRIP1 og SRC-3/AIB1 i tillegg til vekstfaktor- reseptorer og da spesielt human epidermal vekst factor reseptor (EGFR/HER)-1, HER-2, HER-3 og HER-4. I tillegg studerer vi Cyclin C, et protein hvor vi har påvist binding til SRC-2, og dets rolle i proliferasjon av brystkreftceller.

For å studere betydningen av ER koaktivatorer i brystkreft, har vi individuelt slått ut SRC-2/GRIP1 og SRC-3/AIB1 i MCF-7 brystkreftceller. Våre resultater viser at SRC-2/GRIP1 fungerer som en tumor suppressor, og vi vil videre, ved hjelp av mikromatrise-baserte analyser, studere hvilke gener som blir påvirket av at koaktivatorene er slått ut. Ekspresjonsanalyser og funksjonelle studier av ER-koaktivatorer under østrogendeprivasjon i MCF-7 celler er startet opp for i større detalj å kunne kartlegge deres rolle i brystkreft under endokrin behandling.

For å analysere hva som skjer i brystkreft under endokrin behandling in vivo har vi benyttet biologisk materiale fra pasienter med brystkreft. Først, fra et materiale med ubehandla brystkreftpasienter, viste vi at EGFR/HER-1 ble nedregulert av østrogen i tumor mens de andre HER-reseptorene ble oppregulert og var positivt assosiert med østrogen og ER. Videre har vi data som tyder på at EGFR/HER-1 og Neuregulin (NRG) 1, en ligand for HER-3 og HER-4, øker i tumorer under korttids behandling med aromatasehemmere. For å få en mer helhetlig forståelse av de molekylære endringer i tumor under endokrin behandling planlegger vi å utføre RNA-sekvensering på tumorer fra pasienter før og etter behandling med aromatasehemmere. Til sammen vil prosjektet øke vår kunnskap om prosessene som forgår i brystkreftceller under endokrin behandling, og dette vil igjen være viktig for å kunne forstå utviklingen av behandlingsresistens.

Deltakere:

Gunnar Mellgren (Prosjektleder, Haukeland/Uib), Marianne Flågeng (Postdoktor, Uib), Ernst Asbjørn Lien (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Jørn V. Sagen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Olivera Bozickovic (Prosjektdeltaker, Uib), Per Eystein Lønning (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (3)

Flågeng Marianne Hauglid, Knappskog Stian, Haynes Ben P, Lønning Per Eystein, Mellgren Gunnar
Inverse regulation of EGFR/HER1 and HER2-4 in normal and malignant human breast tissue.
PLoS One 2013;8(8):e74618. Epub 2013 aug 22

PMID: 23991224

Fenne Ingvild S, Helland Thomas, Flægeng Marianne H, Dankel Simon N, Mellgren Gunnar, Sagen Jørn V
Downregulation of steroid receptor coactivator-2 modulates estrogen-responsive genes and stimulates proliferation of mcf-7 breast cancer cells.

PLoS One 2013;8(7):e70096. Epub 2013 jul 30

PMID: 23936147

Hoang Tuyen, Fenne Ingvild S, Madsen Andre, Bozickovic Olivera, Johannessen Mona, Bergsvåg Mari, Lien Ernst Asbjørn, Stallcup Michael R, Sagen Jørn V, Moens Ugo, Mellgren Gunnar
cAMP response element-binding protein interacts with and stimulates the proteasomal degradation of the nuclear receptor coactivator GRIP1.

Endocrinology 2013 Apr;154(4):1513-27. Epub 2013 mar 5

PMID: 23462962

Forskningsprosjekt 911622

Laboratorium for analyse av små molekyler

Prosjektansvarlig: **Gunnar Mellgren** (gunnar.mellgren@med.uib.no), Helse Bergen HF

Målet med prosjektet er å skape en infrastruktur for utvikling av massespektrometriske metoder for studiet biomarkører, hormoner, og andre små molekyler som er relatert til utviklingen av kronisk sykdom. Det er etablert et analyselaboratorium, som finansieres av Helse Vest, Universitetet i Bergen og forskere som bruker laboratoriets tjenester.

Kjernefasilitet for metabolomikk ble formelt åpnet i mai 2012. Den er organisert under Det medisinsk-odontologiske fakultet og Klinisk institutt 2 og ledes av førsteamanuensis Steinar Hustad. Laboratoriet er utstyrt med to instrumentenheter for væskechromatografi-tandem massespektrometri og er lokalisert i universitetsarealer i Laboratoriebygget på Haukeland universitetssjukehus. Instrumentene kan bestemme masser opp til ca. 2000 Da og har en resolusjon på knapt 1 Da eller litt bedre. De er state of the art hva angår analytisk følsomhet, og er velegnet for målrettet (targeted) kvantitativ analyse av små molekyler. Nesten all prøveopparbeidelse er robotisert og utføres på et instrument med åtte kanaler som kan pipetere presis i området 0,5-1 000 µL. Laboratoriet disponerer diverse mindre utstyr, som nitrogeninddamper, sentrifuge og fryserer. I 2013 var to teknikere var ansatt for å drifte instrumentene. Retningslinjer for bruk og finansiering er utarbeidet i samråd med Det medisinsk-odontologisk fakultet. Bruk av laboratoriet er til kostpris, dvs. at bruker skal dekke prosjektets faktiske utgifter minus grunnfinansiering fra Universitet og Helseforetak.

Moderne instrumenter for væskechromatografi-tandem massespektrometri gir mulighet for bestemmelse av svært lave konsentrasjoner av kroppsegne stoffer og medikamenter. Instrumentene er meget selektive, og problemet med interferens fra strukturlike molekyler er derfor mindre enn for de fleste andre målemetoder. Høy selektivitet gir også grunnlag for multipleksing, dvs. at man kan bestemme konsentrasjonen av flere molekyler i en enkelt prøve, gjerne i et volum som er mindre enn et par hundre mikroliter. Dette gjør at instrumenter for væskechromatografi-tandem massespektrometri er velegnet i biobankstudier.

Siden åpningen av kjernefasiliteten har forskningsinnsatsen i stor grad vært rettet mot å etablere robuste metoder som kan brukes i større studier. En viktig del av laboratoriets arbeid har vært relatert til analyse av steroidhormoner, særlig glukokortikoider, som påvirker uttrykket av et stort antall gener og er viktige for energimetabolisme, inflammasjon og immunitet. Det er etablert metoder for kvantitering av multiple glukokortikoidmetabolitter og disse brukes for å undersøke steroidprofiler hos friske og hos pasienter med binyrebarklidelser. Både frie og konjugerte metabolitter bestemmes. Prøvematerialer som har vært undersøkt er serum, spytt, urin og vevsvæske (mikrodialyse). Glukokortikoider og metabolitter har også vært analysert i prøvemateriale fra overvektige og andre pasientgrupper.

Laboratoriet har også vært involvert i prosjekter som innebærer måling av ikke-steroider. Metoder for måling av vitaminer, legemidler og medikamenter er under etablering, dels ved at man setter opp allerede publiserte metoder og dels ved at man utvikler egne metoder. Omfattende prøveopparbeidelse er ofte nødvendig for å fjerne proteiner, som kan tette kolonnene som brukes til væskechromatografi, og interferenter, for eksempel fosfolipider, som kan undertrykke ioniseringen av substanser man ønsker å måle, såkalt ionesuppresjon. Metodeutvikling er vanligvis svært tidkrevende. Både vev og standarder (stabilitet) har vært brukt til disse analysene. Flere av kjernefasilitetens brukere er tilknyttet Haukeland universitetssykehus, men også prøver fra internasjonale samarbeidspartnere har vært analysert.

Kjernefasiliteten har etablert sin egen nettside: <https://www.uib.no/mofa/metabolomics>

Deltakere:

Gunnar Mellgren (Prosjektleder, Haukeland/Uib), Asbjørn Svandal (Prosjektdeltaker, Uib), Bjørn Tore Gjertsen (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Ernst Asbjørn Lien (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Eystein Sverre Husebye (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Klaus Meyer (Prosjektdeltaker, Uib), Per Magne Ueland (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Rune Johan Ulvik (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Simon Steinar Hustad (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib)

Øvrige vitenskapelige artikler (7)

Øksnes M, Bjørnsdóttir S, Isaksson M, Methlie P, Carlsen S, Nilsen R, Broman J-E, Triebner K, Kämpe O, Hulting A-L, Bensing S, Husebye ES, Løvås K.

Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion versus oral hydrocortisone replacement for treatment of Addison's disease. *J Clin Endocr Metab*: in press.

Bifulco E, Triebner K, Hustad S.

Clinically important isobaric interferences in LC-MS/MS methods for steroid hormones. WCU Meeting, Vejle Hospital, Denmark, 4 November, 2013.

Triebner K, Bifulco E, Hustad S.

G8Way: a flexible program for sample processing and LC-MS/MS method development. Oral presentation. HNU meeting, Copenhagen, Denmark. 25 September, 2013.

Øksnes M.

Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion (CSHI) in Addison's disease: effects on health related quality of life. Oral presentation. ENDO2013, San Francisco, USA, 15-18 juni 2013.

Øksnes M, Bjørnsdóttir S, Isaksson M, Nilsen RM, Carlsen S, Kämpe O, Hulting A-L, Bensing S, Husebye ES, Løvås K. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion improves Quality of life in Addison's disease. Featured poster. ENDO2013, San Francisco, USA, 15-18 June, 2013.

Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion (CSHI) improves Quality-of-Life in Addison's disease.

Øksnes M, Bjørnsdóttir S, Isaksson M, Nilsen RM, Carlsen S, Kämpe O, Hulting A-L, Bensing S, Husebye ES, Løvås K. Poster. Endokrinologisk vintermøte, Trondheim, 6-8 March, 2013.

Bratlie M, Hagen IV, Helland A, Brattbak H-R, Mjøs SA, Halstensen A, Rosenlund G, Sveier H, Mellgren G, Gudbrandsen O.

High fish intake may improve the leukocyte function and increase omega-3 fatty acid levels in leukocyte membrane. Oral presentation. 10th Nordic Nutrition Conference, Reykjavik, Iceland, 3-5 June, 2012.

Forskningsprosjekt 911813

The effect of acute stress on the maturing brain: neuropsychological and neurophysiologic investigations of the survivors from the Norwegian terror 22/7 2011 attack on Utøya

Prosjektansvarlig: **Anne Marita Milde** (anne.milde@psybp.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Det er per i dag forsket lite på langtidskonsekvenser av traumatiske opplevelser hos ungdommer. Funksjonell MR og psykologiske tester kan kartlegge hvordan et traume som 22. juli kan påvirke viktige kognitive funksjoner. Denne kunnskapen kan bidra til at ungdommer med tilsvarende opplevelser verden over blir møtt med bedre forståelse og hjelp.

Terrorangrepet 22. juli er den største voldshandlingen begått på norsk jord siden 2. verdenskrig. Spesielt for denne hendelsen var at den hovedsakelig rammet ungdommer under 25 år hvor hjernen fortsatt er under utvikling og dermed er spesielt sårbar for store påkjenninger. Men selv om hjernen kan være sårbar for å utvikle forstyrrelser eller ubalanse etter eksponering til traumatiske hendelser og situasjoner har ungdommers hjerne en større evne til reparasjon sammenlignet med den aldrende hjerne. Som følge av dette kan eventuelle senvirkninger også være mindre uttalt og av kortere varighet enn hos voksne berørte.

Flere studier av voksne med tilsvarende opplevelser har vist langtidseffekter på kognitive funksjoner som oppmerksomhet og hukommelse. I tillegg har man avdekket forstyrrelser i den normale døgnvariasjonen av stresshormonet kortisol samt i enkelte hjerneområders aktivitet under situasjoner som krever økt konsentrasjon, oppmerksomhet og bruk av arbeidsminne. Dette kan være en forklaring på hvorfor en del voksne opplever slike vansker etter å ha vært utsatt for store psykiske påkjenninger. Kartlegging av søvn og søvnkvalitet samt deltageres døgnaktivitet blir registrert i denne studien. Søvn er en kompleks prosess som har stor betydning for generell livskvalitet. Traumatiske hendelser kan endre normal fysiologisk søvnregulering som igjen kan bidra til opprettholdelse eller forsterkning av andre psykologiske symptom som angst og depresjon. Men det å ha angst og/eller depresjon kan i seg selv påvirke og endre søvn. Denne type forskning som omfatter flere funksjonsområder hos berørte etter en traumatisk hendelse er av stor betydning for blant annet helsepersonell som skal yte helsehjelp og bidra til at man kan sette i gang mer målrettede tiltak for den enkelte også i et mer langtidsperspektiv.

Per dags dato vet man lite om de kroppslige langtidsvirkningene av traumatisk stress hos ungdommer under 25 år. Formålet med det pågående prosjektet er å kartlegge hvordan Utøya massakren kan ha påvirket viktige kognitive funksjoner og underliggende biologiske mekanismer hos de overlevende på lang sikt. I samarbeid med Universitetet i Bergen og Ressurssenter om vold, traumatisk stress og selvmordsforebygging – region vest (RVTS vest) har vi rekruttert en gruppe overlevende fra Utøya i alderen 16-25 år og en kontrollgruppe som ikke var på Utøya ei heller tilknyttet AUF. Deltagerne i kontrollgruppen er imidlertid politisk engasjert ungdom fra andre ungdomspolitiske parti. Forsøket består av nevropsykologisk kartlegging, undersøkelser av stresshormonet kortisol i spytt, kartlegging av søvnkvalitet ved hjelp subjektive spørsmål og objektiv måling ved hjelp av aktigraf, et måleinstrument utformet som et armbandsur som måler bevegelse og lysnivå over dager. I tillegg en MR undersøkelse. Alle deltagerne gjennomgår et nevropsykiatrisk intervju. Selve MR undersøkelsen er tredelt, og innebærer måling av hjerneaktivitet under hvile og under en kognitiv oppgave (funksjonell MR). I tillegg måles konsentrasjonen av ulike signalstoffer i enkelte deler av hjernen ved såkalt MR spektroskopi. Det har i 2013 blitt samlet inn data fra 38 forsøkspersoner og rekruttering er ikke avsluttet pr 31.12.13. Resultatene er foreløpig under bearbeiding. Studien gir en unik mulighet til å studere kroppslige senvirkninger av traumatiske opplevelser hos ungdommer, og kan danne grunnlag for mer målrettet oppfølging av de overlevende nå og i fremtiden.

Deltakere:

Anne Marita Milde (Prosjektleder, Haukeland/Uib), Kenneth Hugdahl (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/Uib), Olga Therese Ousdal (Postdoktor, Uio/Uib/Haukeland), Janne Grønli (Prosjektdeltaker, Uib), Robert Murison (Prosjektdeltaker, Uni/Uib), Venke Agnes Johansen (Prosjektdeltaker, Hib/Uio/Uni/Hih), Åsa Hammar (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib/Uio)

Forskningsprosjekt 911805

Suicide gene therapy of glioblastoma with lentiviral vectors

Prosjektansvarlig: **Hrvoje Miletic** (hrvoje.miletic@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

We have developed a novel gene therapy for human glioblastoma based on lentiviral vectors delivering the suicide gene HSV-tk/Ganciclovir. Using two different animal models, we have shown a highly significant survival benefit for animals treated with this novel therapy. Currently, we are translating this therapeutic strategy into the clinic.

In the current project, we will deliver the suicide gene HSV-tk-GFP together with EGFR by lentiviral vectors into tumors in vivo. The hypothesis is, that the infected tumor cells will then through upregulation of EGFR infiltrate the tumor mass and even track invading tumor cells. This will lead to a very efficient direct and bystander killing of tumor cells upon systemic application of the prodrug Ganciclovir. Our second goal is to prolong the therapeutic effect by giving multiple cycles of Ganciclovir as we have observed in a previous study that there is a fraction of tumor cells surviving a single cycle of Ganciclovir application.

The first task was to clone EGFR together with HSV-tk into the lentiviral vector. For this purpose we used a 2A sequence in order to get a similar expression level of both proteins. For the cloning we used a PCR strategy, which was in the end successful. The construct has been sequenced and is now ready for quality control. Currently, the vector is tested by producing viral supernatants and infecting cells in culture. In the first experiment we could detect upregulation of EGFR and expression of GFP which indicates that both HSV-tk and EGFR are expressed and that the construct works.

In preliminary in vitro experiments, we have transduced EGFR- glioma cells with EGFR and mixed these cells with the original cells in a collagen invasion assay, developed in our group. To distinguish both cell populations we transduced them with the fluorescing proteins RFP or GFP, respectively. By using fluorescence microscopy, we could show that the EGFR+ cells have a higher migratory capacity compared EGFR- cells, which confirms our hypothesis that EGFR increases invasion. We will now conduct the same experiment in vivo to further prove the hypothesis and to show that our system works, which we want to use for the final therapeutic experiment in vivo.

Deltakere:

Hrvoje Miletic (Prosjektleder, Haukeland/Uib), Jubayer Al Hossain (PhD-kandidat)

Forskningsprosjekt 911787

The SCHAD enzyme – A novel regulator of insulin secretion

Prosjektansvarlig: **Anders Molven** (anders.molven@gades.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Ny kunnskap om hvordan utskillelsen av insulin reguleres

I dette prosjektet er formålet å øke forståelsen av hvordan insulinproduksjonen blir styrt. Man undersøker funksjonen av proteinet SCHAD, et enzym som både bryter ned fettsyrer og hemmer utskillelsen av insulin fra bukspyttkjertelen. Dersom SCHAD-proteinet er ødelagt, blir nivået av insulin i kroppen for høyt, med lavt blodsukker som resultat.

Diabetes er en alvorlig sykdom som øker sterkt på verdensbasis. For bedre å kunne bekjempe sykdommen er det blant annet nødvendig å forstå hvordan insulin blir produsert og utskilt fra bukspyttkjertelen. – Vår strategi for å oppnå økt kunnskap om denne prosessen er å studere medfødt hyperinsulinisme, sier prosjektleder Anders Molven. – Dette er en sjelden og arvelig lidelse som rammer spedbarn. På mange måter kan sykdommen betraktes som den omvendte tilstanden av diabetes. Barna skiller ut for mye insulin, og resultatet er at de får et farlig lavt blodsukker (hypoglykemi). Uten korrekt behandling med medikamenter eller kirurgi kan de bli alvorlig hjerneskadet eller til og med dø.

Molven understreker at forstyrrelser i de samme regulatoriske molekylene, riktignok med motsatt effekt, er involvert i utvikling av både medfødt hyperinsulinisme og arvelige former for diabetes. – Mange av disse molekylene bidrar til å kontrollere hvor mye insulin bukspyttkjertelen skal skille ut til en hver tid. Derfor kan vi lære mye om diabetes ved å studere medfødt hyperinsulinisme. I prosjektet undersøker vi effekten av mangel på et protein kalt SCHAD. Dette er et enzym som er involvert i nedbryting av fettsyrer i alle celler, mens det i bukspyttkjertelen også har vist seg å hemme insulin-utskillelsen. Medfødt hyperinsulinisme oppstår når enzymet er ødelagt, sier Molven.

Han har i 2012-2013 hatt et forskningsopphold ved Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, Boston hvor prosjektet ble startet opp. – Vi studerte mus hvor SCHAD-proteinet manglet, og transplanterte insulinproduserende vev fra disse dyrene over i mus som hadde alvorlig diabetes, forteller Molven. – Dette gjenopprettet kontrollen av blodsukkeret i de diabetiske musene, og de fikk til og med tendens til hypoglykemi. Dermed viste vi at SCHAD-proteinets virkning på insulinsekresjonen skjer uavhengig av dets betydning for fettsyre-nedbryting. Altså har proteinet to separate roller i kroppen. Vi skal nå studere hva som skjer når musene utsettes for ulike dietter, blant annet for å se om SCHAD virker inn på kontrollen av kroppsvekt.

Deltakere:

Anders Molven (Prosjektleder, Uib), Jennifer Hollister-Lock (Prosjektdeltaker), Pål Rasmus Njølstad (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Rohit Rajesh Kulkarni (Prosjektdeltaker, Ntnu), Solrun Steine (Prosjektdeltaker, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (4)

Irgens H U, Molnes J, Johansson B B, Ringdal M, Skrivarhaug T, Undlien D E, Søvik O, Joner G, Molven A, Njølstad P R
Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian Childhood Diabetes Registry.
Diabetologia 2013 Jul;56(7):1512-9. Epub 2013 apr 27
PMID: 23624530

Chudasama Kishan Kumar, Winnay Jonathon, Johansson Stefan, Claudi Tor, König Rainer, Haldorsen Ingfrid, Johansson Bente, Woo Ju Rang, Aarskog Dagfinn, Sagen Jørn V, Kahn C Ronald, Molven Anders, Njølstad Pål Rasmus
SHORT syndrome with partial lipodystrophy due to impaired phosphatidylinositol 3 kinase signaling.
Am J Hum Genet 2013 Jul 11;93(1):150-7. Epub 2013 jun 27
PMID: 23810379

Ræder Helge, Vesterhus Mette, El Ouaamari Abdelfattah, Paulo Joao A, McAllister Fiona E, Liew Chong Wee, Hu Jiang, Kawamori Dan, Molven Anders, Gygi Steven P, Njølstad Pål R, Kahn C Ronald, Kulkarni Rohit N
Absence of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction in a transgenic model of carboxyl-ester lipase-MODY (maturity-onset diabetes of the young).
PLoS One 2013;8(4):e60229. Epub 2013 apr 2
PMID: 23565203

Flannick Jason, Beer Nicola L, Bick Alexander G, Agarwala Vineeta, Molnes Janne, Gupta Namrata, Burtt Noël P, Florez Jose C, Meigs James B, Taylor Herman, Lyssenko Valeriya, Irgens Henrik, Fox Ervin, Burslem Frank, Johansson Stefan, Brosnan M Julia, Trimmer Jeff K, Newton-Cheh Christopher, Tuomi Tiinamajja, Molven Anders, Wilson James G, O'Donnell Christopher J, Kathiresan Sekar, Hirschhorn Joel N, Njølstad Pål R, Rolph Tim, Seidman J G, Gabriel Stacey, Cox David R, Seidman Christine E, Groop Leif, Altshuler David
Assessing the phenotypic effects in the general population of rare variants in genes for a dominant Mendelian form of diabetes.
Nat Genet 2013 Nov;45(11):1380-5. Epub 2013 okt 6
PMID: 24097065

Øvrige vitenskapelige artikler (2)

Søvik O, Irgens HI, Molnes J, Sagen JV, Bjørkhaug L, Ræder H, Molven A, Njølstad.
Monogenic diabetes mellitus in Norway.
Norsk Epidemiologi (2013); 23:55-60

Hertel JK, Johansson S, Midthjell K, Nygård O, Njølstad PR, Molven A.
Type 2 diabetes genes – Present status and data from Norwegian studies.
Norsk Epidemiologi (2013); 23:9-22

Forskningsprosjekt 911621

Long term follow up studies of newborns in Norway

Prosjektansvarlig: **Dag Moster** (Dag.Moster@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Det tilstrebes best mulig svangerskaps- fødsels- barsels og nyfødtsomsorg, men vi har lite kunnskap om hvordan uheldige utfall i denne perioden påvirker barnets helse og funksjonsnivå senere i livet. Ved å identifisere hvilke forhold som har betydning for senere helseproblemer, vil man kunne definere viktige innsatsområder i perinatal omsorgen.

Bakgrunn

Sykdom og komplikasjoner under svangerskap, fødsel og i nyfødtpperioden kan ha betydelig konsekvenser for helse og funksjonsnivå senere i livet. Det er imidlertid svært lite kunnskap om hvordan komplikasjoner i perinatal perioden (som sykdom hos mor før eller under svangerskapet, seteleie, instrumentelle forløsninger, misfarget fostervann, langvarig vannavgang, nedsatt Apgar skåre etc.) påvirker helse og funksjonsnivå i barne- ungdoms- og voksen alder.

Formål med studien

Å få mer detaljert kunnskap om hvordan sykdom og komplikasjoner under svangerskap, fødsel og i nyfødtpperioden påvirker risiko for senskader.

Forskningsdesign

Prospektiv registerbasert kohortstudie der opplysninger om fødsler fra 1967-2010 i Medisinsk Fødselsregister kobles til opplysninger om sykdomstilstander samt lære- og atferdsvansker og funksjonsnivå senere i livet fra andre nasjonale registre.

Utfordringer

Deltagerne i kohorten er født i løpet av et stort tidsintervall og det er en utfordring å justere for de endringer som har skjedd i svangerskap, fødsel og nyfødtsomsorg gjennom disse årene.

Mulig anvendelse av prosjekresultatene

Klarlegge hvilke faktorer rundt svangerskap og fødsel som gir økt risiko for senskader, for å kunne sette inn tiltak mot disse. Få andre land har mulighet til å gjøre tilsvarende studier.

Samarbeidsprosjekt

Studien er et samarbeidsprosjekt mellom forskere fra Helse Vest, Universitetet i Bergen og National Institutes of Environmental Health Sciences, USA.

Aktivitet 2013

Flere underprosjekter av studien pågår. En artikkel er publisert, en er innsendt og ytterligere tre er under utarbeiding.

Deltakere:

Håvard Trønnes (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Mette Christophersen Tollånes (Postdoktor, Uib/Haukeland/Fhi), Allen Wilcox (Prosjektdeltaker), Rolv Terje Lie (Medveileder, Fhi/Uib), Trond Markestad (Medveileder, Innlandet/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Trønnes Håvard, Wilcox Allen J, Lie Rolv Terje, Markestad Trond, Moster Dag
The association of preterm birth with severe asthma and atopic dermatitis: a national cohort study.
Pediatr Allergy Immunol 2013 Dec;24(8):782-7. Epub 2013 des 2
PMID: 24298940

Forskningsprosjekt 911556

Charactrisation of protein complexes in zebra fish models and brains from patients with Parkinson's Disease - Complementary funnctional analysis of neuronal death and development of clinical biomarkers of the disease

Prosjektansvarlig: **Simon Geir Møller** (mollers@stjohns.edu), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

The aim of this project was to develop zebrafish as a model for Parkinson's disease research and to use this model to understand the characteristics of central disease-associated proteins.

Zebrafish represents an excellent model to study neurodegenerative disorders as it not only is very similar to humans genetically but also because of the easy of visualization of neurons and associated cells.

During the project period we have performed additional experiments on the zebrafish brain proteome including mapping of proteins that are targets for ubiquitination and SUMOylation. These proteins are expected to be regulated through protein degradation pathways. This study was published in Journal of neuroscience Research in 2013.

We also performed experiments related to the response of the zebrafish brain proteome when treated with oxidative stress, L-Dopa and Edaravone, a potent antioxidant and anti-inflammatory agent. We have successfully optimized the protein extraction methods and also the two-dimensional separation of the proteins. We have identified proteins that show variations in abundance in response to the different treatment regimes and these have been prepared for mass spectrometry for protein identification. We are currently performing the final analysis will be performed during the first 2 months of 2014. We expect to find proteins involved in oxidative stress responses and also in energy metabolism as we find these proteins in neuronal cell cultures. The latter has been submitted to BMC Neurobiology.

We have also developed zebrafish with reduced levels of LRRK2. We find that reduced LRRK2 results in neuronal loss and increased cell death with an accompanying increase in reactive oxygen species. We also find that kidneys express LRRK2 and that reduced levels of LRRK2 results in abnormalities in early kidney development. This manuscript will be submitted within 2 weeks from this report.

Deltakere:

Jan Petter Larsen (Prosjektleder, Sus), Simon Geir Møller (Prosjektleder, Sus/Uis), Ramavati Pal (Postdoktor), Shubhangi Prabhudesai (Postdoktor), Mohammed Gebrel (Prosjektdeltaker, Uis/Ntnu)

Vitenskapelige artikler i pubmed (3)

Björkblom Benny, Adilbayeva Altnai, Maple-Grødem Jodi, Piston Dominik, Ökvist Mats, Xu Xiang Ming, Brede Cato, Larsen Jan Petter, Møller Simon Geir
Parkinson disease protein DJ-1 binds metals and protects against metal-induced cytotoxicity.
J Biol Chem 2013 Aug 2;288(31):22809-20. Epub 2013 jun 21
PMID: 23792957

Puno M Rhyan, Patel Nisha A, Møller Simon Geir, Robinson Carol V, Moody Peter C E, Odell Mark
Structure of Cu(I)-Bound DJ-1 Reveals a Biscysteinate Metal Binding Site at the Homodimer Interface: Insights into Mutational Inactivation of DJ-1 in Parkinsonism.
J Am Chem Soc 2013 Oct 21. Epub 2013 okt 21
PMID: 24144264

Pal Ramavati, Alves Guido, Larsen Jan Petter, Møller Simon Geir
New Insight into Neurodegeneration: the Role of Proteomics.
Mol Neurobiol 2013 Dec 10. Epub 2013 des 10
PMID: 24323427

Forskningsprosjekt 911630

Iron and calcium homeostasis in the brain and its impact on Parkinson's Disease

Prosjektansvarlig: **Simon Geir Møller** (mollers@stjohns.edu), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

The aim of this project is to gain increased insight into the role of calcium and iron in Parkinson's disease and to develop methods to measure calcium levels and fluctuations in cells.

Parkinson's disease is a complex disorder. It has been suggested that both iron and calcium levels and also fluctuations may represent causal factors in disease onset and progression. In this project we aim to further understand the role of both iron and calcium in Parkinson's disease.

In terms of iron homeostasis we have during the project period provided evidence that the iron-sulfur complex HSCB-HSPA9 is involved in iron regulation through the measurement of target proteins and their activities. With respect to this we have utilized plants, yeast and mammalian neuronal cell cultures as models. These models will now be used for proteome change analysis and also for analysis of iron levels and accumulation. We hypothesize that storage factors such as ferritin may play a role in modulating iron accumulation and possible toxic effects.

In terms of calcium homeostasis we have during the project period generated all the necessary molecular tools to measure calcium levels and fluctuations. This includes FRET-based reporter systems that have been tested in neuronal cell cultures showing robust measurement of calcium. We have also tested the reporter system in plants to show the versatility of the system. This part of the project required extensive optimization and is approaching a quantitative detection levels. We are in the process of testing our system in *C. elegans* disease models to determine changes in calcium in relation to neurodegeneration.

We have also during this project period completed a study in DJ-1. We have shown that DJ-1 mutations in combination with metals such as copper leads to increased neuronal cell death. This sideline project was published in Journal of Biological Chemistry in 2013.

We have also during this project performed additional experiments showing that DJ-1 is imported into the nucleus in neuronal cells in response to oxidative stress mediated by karyopherin 2beta. This manuscript is currently in review.

Deltakere:

Jan Petter Larsen (Prosjektleder, Sus), Simon Geir Møller (Prosjektleder, Sus/Uis), Benny Bjørkblom (Postdoktor, Uis/Sus), Jodi Grødem (Postdoktor, Uis), Xiang Ming Xu (Postdoktor, Uis), Camilla Hoel (Prosjektdeltaker, Uis)

Vitenskapelige artikler i pubmed (3)

Bjørkblom Benny, Adilbayeva Altynai, Maple-Grødem Jodi, Piston Dominik, Ökvist Mats, Xu Xiang Ming, Brede Cato, Larsen Jan Petter, Møller Simon Geir
Parkinson disease protein DJ-1 binds metals and protects against metal-induced cytotoxicity.
J Biol Chem 2013 Aug 2;288(31):22809-20. Epub 2013 jun 21
PMID: 23792957

Puno M Rhyan, Patel Nisha A, Møller Simon Geir, Robinson Carol V, Moody Peter C E, Odell Mark
Structure of Cu(I)-Bound DJ-1 Reveals a Biscysteinate Metal Binding Site at the Homodimer Interface: Insights into Mutational Inactivation of DJ-1 in Parkinsonism.
J Am Chem Soc 2013 Oct 21. Epub 2013 okt 21
PMID: 24144264

Pal Ramavati, Alves Guido, Larsen Jan Petter, Møller Simon Geir
New Insight into Neurodegeneration: the Role of Proteomics.
Mol Neurobiol 2013 Dec 10. Epub 2013 des 10
PMID: 24323427

Forskningsprosjekt 911741

Exome Sequencing in Monogenic Diabetes

Prosjektansvarlig: **Pål Rasmus Njølstad** (pal.njolstad@uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Eksomsekvensering av diabetes

Diabetes rammer 5 % av den norske befolkningen. Forekomsten øker epidemisk og sykdommen er alvorlig på grunn av dens komplikasjoner. Prosjektet har som mål å finne nye diabetesgener, kartlegge nye mekanismer for hvordan diabetes utvikles og å etablere målrettet og forbedret behandling.

I prosjektet undersøkes hele det kodende arvestoffet fra pasienter med ulike former for arvelig diabetes. Dette er krevende da datamengden er stor. Vi har derfor initiert viktig samarbeid med et ledende miljø i utlandet: Broad Institute of MIT and Harvard i Cambridge, USA. Vi har i en familie med diabetes og lokalisert fettmangel funnet en mutasjon i p85-genet. Dette genet har med fettcellestoffskiftet å gjøre. Det er derfor svært interessant. Funksjonelle genanalyser er utført i samarbeid med Prof. C. Ronald Kahn MD, Joslin Diabetes Center, Harvard, Boston, USA; der både stipendiat Kishan Chudasama og nestleder av forskningsgruppen, prof. Anders Molven, hadde forskningsopphold i 2013. Resultatene ble publisert i det prestisjetunge tidsskriftet American Journal of Human Genetics (Chudasama et al.), og arbeidet inngår som en viktig del av Chudasamas avhandling som skal forsvares 6. mars 2014.

Prosjektleder har hatt et forskningsår hos Prof. David Altshuler MD PhD ved Broad Institute of MIT and Harvard for å styrke det internasjonale samarbeidet innen disse studiene. Oppholdet har ført til mange nye muligheter. En artikkel basert på et samarbeid om genetiske data vedrørende MODY-gener er publisert i topptidsskriftet Nature Genetics (Flannick et al). Ved å undersøke 4003 personer fra populasjonsbaserte registre i USA og Norge har vi funnet at 2 % av den generelle befolkningen bærer tilsynelatende sykdomsassosierte varianter i ett av sju MODY-gener uten å ha diabetes. Dette betyr at verktøyene for å karakterisere genvarianter som sykdomsfremkallende har svakheter. Således er det grunn til å være forsiktig når det gjelder å estimere sykdomsrisiko ved genetiske undersøkelser i den generelle befolkningen.

Vi er nå ferdige med screening av et selektert antall MODY-gener i Barnediabetesregisteret og kobling av dette med Norsk MODY-register. Vi fant at minst 1.1 % av barna ikke har vanlig type 1 diabetes, men ulike former for MODY-diabetes. Dette har betydning for valg av behandling samt genetisk veiledning. Resultatene ble publisert i Diabetologia (Irgens et al.). Funksjonelle analyser av genprodukter er også et satsingsområde for vår gruppe. Vi har funnet at faktoren SUMO kan aktivere glukokinase, et enzym som er cellenes glukosesensor og involvert i diabetestypen MODY2. Et arbeid ble publisert i Journal of Biological Chemistry, et topptidsskrift i feltet (Aukrust et al.). Videre har vi funnet at feil tredimensjonal folding av proteinet kan være en forklaring til at noen pasienter med mutasjon i glukokinase får diabetes (Negahdar et al). Vi har også initiert et samarbeid vedrørende stamcelleforskning. Analyser utført på norske familier med MODY-diabetes viser at denne typen diabetes kan være en god modell for stamcelleforskningen innen diabetes. Data er publisert i Journal of Biological Chemistry (Teo et al). Vi har også en stor satsing på kliniske studier av pasienter med ulike former for arvelig diabetes. Ved å undersøke bukspyttkjertelens mage-tarmfunksjon med en kombinasjon av endoskopi og MR-teknologi har vi funnet at pasienter med MODY8-diabetes har væskefylte cyster i bukspyttkjertelen og inflammasjon kan være en del av sykdomsmekanismen (Ræder et al, Diabetes; og Tjora et al, Pancreas), mens pasienter med MODY5 har nedsatt magetarmfunksjon pga. en misdannelse av kjertelen (Tjora et al, Diabetic Medicine).

Deltakere:

Pål Rasmus Njølstad (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/Uib), Erling Tjora (PhD-kandidat, Haukeland), Henrik Underthun Irgens (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Kishankumar Chudasama (PhD-kandidat, Uib), Laeya Abdoli Najmi (PhD-kandidat), Monica Dalva (PhD-kandidat, Uib), Anders Molven (Prosjektdeltaker, Uib), Anja Ragvin (Prosjektdeltaker, Uib), Bente Berg Johansson (Prosjektdeltaker, Uib), Helge Ræder (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Ingvild Aukrust (Prosjektdeltaker, Uib), Janne Molnes (Prosjektdeltaker, Uib), Jørn V. Sagen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Lise Bj. Gundersen (Prosjektdeltaker, Uib), Stefan Johansson (Prosjektdeltaker, Uib), Øyvind Helgeland (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (16)

Jahnavi S, Poovazhagi V, Mohan V, Bodhini D, Raghupathy P, Amutha A, Suresh Kumar P, Adhikari P, Shriram M, Kaur T, Das A K, Molnes J, Njolstad P R, Unnikrishnan R, Radha V

Clinical and molecular characterization of neonatal diabetes and monogenic syndromic diabetes in Asian Indian children.

Clin Genet 2013 May;83(5):439-45. Epub 2012 aug 20

PMID: 22831748

de Beaufort Carine E, Lange Karin, Swift Peter Gf, Aman Jan, Cameron Fergus, Castano Luis, Dorchy Harry, Fisher Lynda K, Hoey Hilary, Kaprio Eero, Kocova Mirjana, Neu Andreas, Njolstad Pal R, Phillip Moshe, Schoenle Eugen, Robert Jean J, Urukami Tatsuhiro, Vanelli Maurizio, Danne Thomas, Barrett Tim, Chiarelli Franco, Aanstoot Henk J, Mortensen Henrik B, Hvidoere Study Group

Metabolic outcomes in young children with type 1 diabetes differ between treatment centers: the Hvidoere Study in Young Children 2009.

Pediatr Diabetes 2013 Sep;14(6):422-8. Epub 2012 sep 10

PMID: 22957743

Elbarbary Nancy S, Tjora Erling, Molnes Janne, Lie Benedicte A, Habib Mohammad A, Salem Mona A, Njolstad Pål Rasmus
An Egyptian family with H syndrome due to a novel mutation in SLC29A3 illustrating overlapping features with pigmented hypertrichotic dermatosis with insulin-dependent diabetes and Faisalabad histiocytosis.

Pediatr Diabetes 2013 Sep;14(6):466-72. Epub 2012 sep 18

PMID: 22989030

Thanabalasingham Gaya, Huffman Jennifer E, Kattla Jayesh J, Novokmet Mislav, Rudan Igor, Gloyn Anna L, Hayward Caroline, Adamczyk Barbara, Reynolds Rebecca M, Muzinic Ana, Hassanali Neelam, Pucic Maja, Bennett Amanda J, Essafi Abdelkader, Polasek Ozren, Mughal Saima A, Redzic Irma, Primorac Dragan, Zgaga Lina, Kolcic Ivana, Hansen Torben, Gasperikova Daniela, Tjora Erling, Strachan Mark W J, Nielsen Trine, Stanik Juraj, Klimes Iwar, Pedersen Oluf B, Njolstad Pål R, Wild Sarah H, Gyllenstein Ulf, Gornik Olga, Wilson James F, Hastie Nicholas D, Campbell Harry, McCarthy Mark I, Rudd Pauline M, Owen Katharine R, Lauc Gordan, Wright Alan F

Mutations in HNF1A result in marked alterations of plasma glycan profile.

Diabetes 2013 Apr;62(4):1329-37. Epub 2012 des 28

PMID: 23274891

Aukrust Ingvild, Bjørkhaug Lise, Negahdar Maria, Molnes Janne, Johansson Bente B, Müller Yvonne, Haas Wilhelm, Gygi Steven P, Søvik Oddmund, Flatmark Torgeir, Kulkarni Rohit N, Njolstad Pål R

SUMOylation of pancreatic glucokinase regulates its cellular stability and activity.

J Biol Chem 2013 Feb 22;288(8):5951-62. Epub 2013 jan 7

PMID: 23297408

Teo Adrian K K, Windmueller Rebecca, Johansson Bente B, Dirice Ercument, Njolstad Pal R, Tjora Erling, Raeder Helge, Kulkarni Rohit N

Derivation of human induced pluripotent stem cells from patients with maturity onset diabetes of the young.

J Biol Chem 2013 Feb 22;288(8):5353-6. Epub 2013 jan 10

PMID: 23306198

Ragvin Anja, Fjeld Karianne, Weiss F Ulrich, Torsvik Janniche, Aghdassi Ali, Mayerle Julia, Simon Peter, Njolstad Pål R, Lerch Markus M, Johansson Stefan, Molven Anders

The number of tandem repeats in the carboxyl-ester lipase (CEL) gene as a risk factor in alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis.

Pancreatolgy 2013 Jan-Feb;13(1):29-32. Epub 2012 des 20

PMID: 23395566

Ræder Helge, Vesterhus Mette, El Ouaamari Abdelfattah, Paulo Joao A, McAllister Fiona E, Liew Chong Wee, Hu Jiang, Kawamori Dan, Molven Anders, Gygi Steven P, Njolstad Pål R, Kahn C Ronald, Kulkarni Rohit N

Absence of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction in a transgenic model of carboxyl-ester lipase-MODY (maturity-onset diabetes of the young).

PLoS One 2013;8(4):e60229. Epub 2013 apr 2

PMID: 23565203

Tjora E, Wathle G, Erchinger F, Engjom T, Molven A, Aksnes L, Haldorsen I S, Dimcevski G, Raeder H, Njolstad P R
Exocrine pancreatic function in hepatocyte nuclear factor 1B-maturity-onset diabetes of the young (HNF1B-MODY) is only moderately reduced: compensatory hypersecretion from a hypoplastic pancreas.

Diabet Med 2013 Aug;30(8):946-55. Epub 2013 apr 19

PMID: 23600988

Irgens H U, Molnes J, Johansson B B, Ringdal M, Skriverhaug T, Undlien D E, Søvik O, Joner G, Molven A, Njolstad P R

Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian Childhood Diabetes Registry.

Diabetologia 2013 Jul;56(7):1512-9. Epub 2013 apr 27

PMID: 23624530

Cameron F J, de Beaufort C, Aanstoot H J, Hoey H, Lange K, Castano L, Mortensen H B, Hvidoere International Study Group
Lessons from the Hvidoere International Study Group on childhood diabetes: be dogmatic about outcome and flexible in approach.

Pediatr Diabetes 2013 Nov;14(7):473-80. Epub 2013 apr 30

PMID: 23627895

Wathle Gaute K, Tjora Erling, Erslund Lars, Dimcevski Georg, Salvesen Oyvind O, Molven Anders, Njølstad Pål R, Haldorsen Ingrid S

Assessment of exocrine pancreatic function by secretin-stimulated magnetic resonance cholangiopancreatography and diffusion-weighted imaging in healthy controls.

J Magn Reson Imaging 2013 May 6. Epub 2013 mai 6

PMID: 23649590

Tjora Erling, Wathle Gaute, Engjom Trond, Erchinger Friedemann, Molven Anders, Aksnes Lage, Haldorsen Ingrid Salvesen, Dimcevski Georg, Njølstad Pål Rasmus, Ræder Helge

Severe pancreatic dysfunction but compensated nutritional status in monogenic pancreatic disease caused by carboxyl-ester lipase mutations.

Pancreas 2013 Oct;42(7):1078-84.

PMID: 23770712

Due Pernille, de Beaufort Carine, Damsgaard Mogens Trab, Mortensen Henrik Bindsbøl, Rasmussen Mette, Ahluwalia Naman, Skinner Timothy, Swift Peter, HSG and HBSC consortia

Do eating behaviors in the general population account for country variance in glycemic control among adolescents with diabetes: the Hvidoere Study Group and the Health Behaviour in School-Aged Children study.

Pediatr Diabetes 2013 Dec;14(8):554-61. Epub 2013 jun 17

PMID: 23773782

Chudasama Kishan Kumar, Winnay Jonathon, Johansson Stefan, Claudi Tor, König Rainer, Haldorsen Ingrid, Johansson Bente, Woo Ju Rang, Aarskog Dagfinn, Sagen Jørn V, Kahn C Ronald, Molven Anders, Njølstad Pål Rasmus

SHORT syndrome with partial lipodystrophy due to impaired phosphatidylinositol 3 kinase signaling.

Am J Hum Genet 2013 Jul 11;93(1):150-7. Epub 2013 jun 27

PMID: 23810379

Flannick Jason, Beer Nicola L, Bick Alexander G, Agarwala Vineeta, Molnes Janne, Gupta Namrata, Burt Noël P, Florez Jose C, Meigs James B, Taylor Herman, Lyssenko Valeriya, Irgens Henrik, Fox Ervin, Burslem Frank, Johansson Stefan, Brosnan M Julia, Trimmer Jeff K, Newton-Cheh Christopher, Tuomi Tiinamaija, Molven Anders, Wilson James G, O'Donnell Christopher J, Kathiresan Sekar, Hirschhorn Joel N, Njølstad Pål R, Rolph Tim, Seidman J G, Gabriel Stacey, Cox David R, Seidman Christine E, Groop Leif, Altshuler David

Assessing the phenotypic effects in the general population of rare variants in genes for a dominant Mendelian form of diabetes.

Nat Genet 2013 Nov;45(11):1380-5. Epub 2013 okt 6

PMID: 24097065

Øvrige vitenskapelige artikler (3)

Molven A, Ræder H, Johansson BB, Fjeld K, Johansson S, Kulkarni RN, Njølstad PR.

The role of the carboxyl ester lipase (CEL) gene in pancreatic disease.

Pancreatology 2013, in press.

Hertel JK, Johansson S, Midthjell K, Nygård O, Njølstad PR, Molven A.

Type 2 diabetes genes: present status and data from Norwegian studies.

Norsk Epidemiologi 2013;23:9-22.

Søvik O, Irgens HU, Molnes J, Sagen JV, Bjørkhaug L, Ræder H, Molven A, Njølstad PR.

Monogenic diabetes mellitus in Norway.

Norsk Epidemiologi 2013;23:55-60.

Avlagte doktorgrader (1)

Erling Tjora

Novel endoscopic and MRI-based methods for evaluating exocrine function in pancreatitis and monogenic forms of diabetes.

Disputert: November 2013

Hovedveileder: Pål Rasmus Njølstad

Forskningsprosjekt 911807

Biological mechanisms for chronic fatigue

Prosjektansvarlig: **Roald Omdal** (roald.omdal@lyse.net), Helse Stavanger HF

Biologiske mekanismer for kronisk utmattelse

Kronisk utmattelse og trøtthet (fatigue) er et vanlig fenomen ved alle kroniske betennelsessykdommer (kronisk inflammatoriske sykdommer), kreft, og en rekke nevrologiske sykdommer. Dette prosjektet prøver å avdekke de mekanismene som fører til fatigue, både de gener som regulerer fatigue, og de molekylære prosessene som er involvert.

Det første året har gått med til å (1) etablere og validere laboratoriemetoder, (2) gjøre en begrenset DNA-metyleringsanalyse, (3) gjøre en transkriptomanalyse, (4) ferdigstille en proteomikkmetode for cerebrospinalvæske analyser, (5) konsolidere og utvide forskningsnettverket.

1. For oksidativt stress er det etablert en spektrofotometrisk metode for måling av AOPP. For å måle graden av lipidoksidering i plasma har vi etablert en væske-kromatografi metode (HPLC-F). For myeloperoksidase (MPO) og lipokalin 2 (NGAL) har vi testet ulike ferdige immunoaffinitetskit for å måle konsentrasjonen av disse proteinene i plasma. I tillegg er vi i ferd med å teste muligheten for å utvikle egne immunoaffinitetsmetoder for å se om de er like robuste, men billigere enn de ferdigkjøpte. Videre har vi etablert immunoblot-metoder for kvantitering av NRF2, KEAP-1, HSP-90, og vi arbeider med andre relevante proteiner. En mikroRNA metode relevant for regulering av NRF2 er etablert.
2. I samarbeid med Universitetet i Uppsala har vi utført en DNA-metyleringsanalyse av pasienter med primært Sjögrens syndrom mtp fatigue. Preliminære resultater er at vi har for lite statistisk power, og vi arbeider nå med å utvide antallet pasienter og gjøre en ny analyse.
3. Vha next-generation-sequencing gjør vi nå en analyse av transkriptomet til 4 forskjellige pasientgrupper for å lete etter en "fatigue-signatur". Resultatet forventes i løpet av kort tid.
4. Som del av et Helse Vest phd prosjekt har vi etablert en proteomikk-metode for analyse av cerebrospinalvæske. Preliminære resultater indikerer at vi ved hjelp av et visst antall peptider (proteiner) kan skille mellom pasienter med mye og lite fatigue.
5. I arbeidet med å avdekke mekanismene for dannelse og regulering av kronisk fatigue har vi nå utvidet repertoiret av sykdommer til også å inkludere leddgikt (revmatoid artritt), ankyloserende spondylitt, psoriasis, inflammatorisk tarmsykdom, samt brystkreft. Vi har i 2013 hatt en rekke møter for å avstemme dette arbeidet, både nasjonalt og internasjonalt.

Deltakere:

Roald Omdal (Leder av forskningsgruppe, Sus/Uib), Kjetil Bårdsen (PhD-kandidat, Nvh), Katrine Brække Norheim (Postdoktor, Uis/Sus), Ann-Christine Syvanen (Prosjektdeltaker), Anne Marit Mengshoel (Prosjektdeltaker, Uio), Arne Klungland (Prosjektdeltaker, Ous/Uio), Cathy Moser Sivils (Prosjektdeltaker), Clara Gram Gjesdal (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Grete Jonsson (Prosjektdeltaker, Sus), Jan Terje Kvaløy (Prosjektdeltaker, Uis/Uio/Sus), Johan G Brun (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Lars Rønneblom (Prosjektdeltaker), Mari Mæland (Prosjektdeltaker, Iris), Peter Ruoff (Prosjektdeltaker, Uis), Sten Ture Roland Jonsson (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Stephanie Le Hellard (Prosjektdeltaker, Uib), Wan-Fai Ng (Prosjektdeltaker)

Vitenskapelige artikler i pubmed (4)

Nordmark Gunnel, Wang Chuan, Vasaitis Lilian, Eriksson Per, Theander Elke, Kvarnström Marika, Forsblad-d'Elia Helena, Jazebi Helmi, Sjöwall Christopher, Reksten Tove Ragna, Brun Johan G, Jonsson Malin V, Johnsen Svein J, Wahren-Herlenius Marie, Omdal Roald, Jonsson Roland, Bowman Simon, Ng Wan-Fai, Eloranta Maija-Leena, Syvanen Ann-Christine, UK Primary Sjögren's Syndrome Registry
Association of genes in the NF- κ B pathway with antibody-positive primary Sjögren's syndrome.
Scand J Immunol 2013 Nov;78(5):447-54.
PMID: 23944604

Norheim Katrine Brække, Le Hellard Stephanie, Nordmark Gunnel, Harboe Erna, Gøransson Lasse, Brun Johan G, Wahren-Herlenius Marie, Jonsson Roland, Omdal Roald
A possible genetic association with chronic fatigue in primary Sjögren's syndrome: a candidate gene study.

Rheumatol Int 2013 Sep 3. Epub 2013 sep 3
PMID: 23999819

Lessard Christopher J, Li He, Adrianto Indra, Ice John A, Rasmussen Astrid, Grundahl Kiely M, Kelly Jennifer A, Dozmorov Mikhail G, Miceli-Richard Corinne, Bowman Simon, Lester Sue, Eriksson Per, Eloranta Maija-Leena, Brun Johan G, Gøransson Lasse G, Harboe Erna, Guthridge Joel M, Kaufman Kenneth M, Kvarnström Marika, Jazebi Helmi, Cunninghame Graham Deborah S, Grandits Martha E, Nazmul-Hossain Abu N M, Patel Ketan, Adler Adam J, Maier-Moore Jacen S, Farris A Darise, Brennan Michael T, Lessard James A, Chodosh James, Gopalakrishnan Rajaram, Hefner Kimberly S, Houston Glen D, Huang Andrew J W, Hughes Pamela J, Lewis David M, Radfar Lida, Rohrer Michael D, Stone Donald U, Wren Jonathan D, Vyse Timothy J, Gaffney Patrick M, James Judith A, Omdal Roald, Wahren-Herlenius Marie, Illei Gabor G, Witte Torsten, Jonsson Roland, Rischmueller Maureen, Rönnblom Lars, Nordmark Gunnel, Ng Wan-Fai, UK Primary Sjögren's Syndrome Registry, Mariette Xavier, Anaya Juan-Manuel, Rhodus Nelson L, Segal Barbara M, Scofield R Hal, Montgomery Courtney G, Harley John B, Sivits Kathy L

Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren's syndrome. Nat Genet 2013 Nov;45(11):1284-92. Epub 2013 okt 6
PMID: 24097067

Mengshoel Anne Marit, Norheim Katrine B, Omdal Roald
Primary Sjögren's syndrome - Fatigue is an ever-present, fluctuating and uncontrollable lack of energy. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013 Dec 10. Epub 2013 des 10
PMID: 24339344

Forskningsprosjekt 911685

Løse bindevev og transkapillær væskebalanse

Prosjektansvarlig: Rolf K. Reed (rolf.reed@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektets hovedmål er å studere løse bindevev og deres "aktive" rolle i transport av vann og protein mellom blod og vev. Vi har vist at løse bindevev kan endre sine biofysiske egenskaper i løpet av minutter via cellenes collagen-reseptorer, integrinene, hvilket igjen medfører at transport over kapillærene endres.

Prosjektet er delt i tre delprosjekt: 1. alfaVbeta3-integriner i celle-matrix interaksjoner; 2. Betydningen av alfaVbeta3-integriner i cancer og 3. Mikrovaskulær transport målt med Dynamic-Contrast-Enhanced (DCE)-MRI.

Prosjektet var initialt på venteliste og fikk tildeling i april 2011 og kom derfor i gang først fram mot sommeren dette året. I det siste året har prosjektet blitt forsinket fordi en sentral forsker i prosjektet først var i omsorgspermisjon og deretter valgte å ta en tre års forskerstilling i en annen forskningsgruppe på instituttet. Hun deltar fortsatt i prosjektene, men naturlig nok med lavere innsats enn tidligere. Prosjektene ble også forsinket i en periode på grunn av sprengningsarbeider i forbindelse med Helse Bergens nye bygg på nabotomten. Avlen av forsøksdyr gikk dårlig og også i mindre grad ved hovedsprengningen og også ved sprenging i 2013. Prosjektet er derfor totalt noe forsinket og det søkes om å overføre resterende del av bevilgningen til 2014 for å slutføre prosjektet.

Delprosjekt 1: Prosjektet omhandler hvorvidt alfaVbeta3-integriner kan ta over for det kollagenbindende alfa1beta2- og alfa2beta1-integrinet til tross for at alfaVbeta3-integrinet ikke binder kollagen. Problemstillingen er viktig fordi bindevevet normalt holdes komprimert av alfa2beta1-integrinet. Ved akutte inflammatoriske reaksjoner løses denne bindingen, vevet ekspanderer og vevstrykket (Pif) blir mer negativt og trekker væske fra kapillærene og inn i vevet. Reaksjonen kan reverseres av blant annet platelet-derived growth factor (PDGF) og de pågående studiene undersøker nettopp effekten av PDGF når alfa1beta1-integrinet mangler. Prosjektet ble noe forsinket i 2013 fordi avlen av den musestammen som brukes måtte startes opp på ny. Dette delprosjektet er nå i god gjenge.

Delprosjekt 2: En større serie er gjennomført for å studere alfaVbeta3-intergrinets rolle mål interstitielt trykk (Pif) samt vaskularisering (med CD31 for å farge karstrukturer) samt transmisjonselektronmikroskopi (TEM) for å vurdere struktur samt å kvantitere kollagendiameter og scanning elektronmikroskopi (SEM) for å evaluere den tredimensjonale strukturen til kollagennettverket. Problemstillingen har som ovenfor utgangspunkt i betydningen av alfaVbeta3-intergrinets rolle i organiseringen av kollagen-nettverket. Vår hypotese var i utgangspunktet at mangel på alfaVbeta3-intergrin skulle gi et løsere kollagen-nettverk og et lavere Pif, mens det i stedet gir et høyere Pif. De pågående studiene har som siktemål å undersøke om dette funnet holder ved flere typer eksperimentelle svulster og hvordan interaksjon fra forskjellige svulster påvirker Pif og kollagenfibrenes diameter og tredimensjonale struktur. Dette delprosjektet er også noe forsinket grunnet omsorgspermisjon.

Delprosjekt 3: En artikkel høsten ble publisert i 2013 der vi målte transkapillær permeabilitet i mus som mangler enten Collagen XV eller Collagen XVIII. Studiene og analysene videreutvikles nå ved å ta i bruk PET-scanneren for forsøksdyr som er satt i drift høsten 2013. De første studiene starter på eksperimentelle svulster våren 2014. Høsten 2014 vil samarbeidspartnere fra University of California kommet på et lengere opphold for å være med å utvikle denne metodikken videre og også arbeide videre med DCE-MRI. Vi er i sluttfasen av sammenskriving av en studie der vi har studert kapillær permeabilitet i mus som mangler Epac som er med å kontrollerer kapillær permeabilitet.

Deltakere:

Rolf K. Reed (Prosjektleder, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Skogstrand Trude, Leh Sabine, Paliege Alexander, Reed Rolf K, Vikse Bjørn E, Bachmann Sebastian, Iversen Bjarne M, Hultström Michael

Arterial damage precedes the development of interstitial damage in the nonclipped kidney of two-kidney, one-clip hypertensive rats.

J Hypertens 2013 Jan;31(1):152-9.

PMID: 23079683

Rygh Cecilie Brekke, Løkka Guro, Heljasvaara Ritva, Taxt Torfinn, Pavlin Tina, Sormunen Raija, Pihlajaniemi Taina, Curry Fitz-Roy E, Tenstad Olav, Reed Rolf K

Image based assessment of microvascular function and structure in Collagen XV and XVIII deficient mice.

J Physiol 2013 Dec. Epub 2013 des 9

PMID: 24218547

Forskningsprosjekt 911731

Protein signatures in pancreatic juice

Prosjektansvarlig: **Helge Ræder** (helge.rader@uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Det er stor forskningsinteresse knyttet til å forstå mekanismene som ligger bak diabetesutviklingen fordi dette kan åpne for nye terapeutiske prinsipper. Prosjektet ønsker å kartlegge om det er proteinsignaturer i bukspyttkjerteljuice som har betydning for utvikling av diabetes.

Ved Haukeland universitetssykehus har man siden av slutten av 90-tallet studert de genetiske og cellulære mekanismene bak diabetesutvikling med særlig fokus på modellsykdommer hvor diabetes utvikles som følge av mutasjon i bare et gen (Mendelske sykdommer) fordi slike sykdommer gir en unik innsikt i sykdomsmekanismer som også kan være involvert i vanlig type 1 og type 2 diabetes. Betydningen av dette har vært ny forståelse og dermed nye gendiagnostiske metoder og nye behandlingsprinsipper. Det aktuelle prosjektet tar utgangspunkt i funnet av en ny modellsykdom (CEL-MODY; Carboxyl-ester lipase Maturity-Onset Diabetes of the young) for diabetes som ikke bare rammer de insulin-produserende øycellene, men også kjertelvevet rundt de insulin-produserende øycellene i bukspyttkjertelen (Ræder, 2006 og 2007). Prosjektleder var fra august 2010 – juni 2011 ved Joslin Diabetes Center. Prosjektleder innledet der et samarbeid med Professor Gygis gruppe ved Institutt for cellebiologi ved Harvard Medical School for proteomikk-analyser av bukspyttkjertelsaft fra pasienter med den ovennevnte modellsykdommen for å finne markører som kan si noe om sykdomsmekanismene.

Bukspyttkjerteljuice ble innsamlet allerede i 2009-2010. Vi har gjort spennende funn av biomarkører knyttet til sykdomsutviklingen i bukspyttkjertelen, og et arbeid vil bli publisert i januar-nummeret i Diabetes (Ræder et al, Diabetes 2014). Vi har videre fått publisert to arbeider om analyser av eksokrin funksjon hos pasienter med nevnte modellsykdom med undertegnede som sisteforfatter (Tjora et al, Pancreas Journal, 2013, Tjora et al, Diabetic Medicine, 2013). Planen videre å se om påviste sykdomsmarkører kan gjenfinnes i flere familiemedlemmer med CEL-MODY samt andre allerede eksisterende kliniske materialer, blant annet fra diabetikere (både MODY og type 1 og type 2 diabetes) og fra pasienter med kronisk pankreatitt og pankreaskreft. Til dette bruker vi en massespektrometrisk analyse som strømlinjeformer undersøkelse av et stort antall prøver (Serial Reaction Monitoring, SRM). Jeg har ansatt en tekniker med tilknytning til Probe-plattformen slik at jeg nå i Bergen kan utføre masse spectrometriske analyser jeg fikk erfaring med under oppholdet i Boston. Dette arbeidet foreligger nå som manus som snart er klart for innsendelse. Videre har vi et pågående samarbeid med Joslin Diabetes Center om differensiering av hudceller til adulte pluripotente stamceller og dernest pancreatiske betaceller (Teo et al, JBC, 2013).

Deltakere:

Helge Ræder (Prosjektleder, Haukeland/Uib), Yngvild Bjørlykke (Prosjektdeltaker, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (3)

Teo Adrian K K, Windmueller Rebecca, Johansson Bente B, Dirice Ercument, Njolstad Pal R, Tjora Erling, Raeder Helge, Kulkarni Rohit N

Derivation of human induced pluripotent stem cells from patients with maturity onset diabetes of the young.

J Biol Chem 2013 Feb 22;288(8):5353-6. Epub 2013 jan 10

PMID: 23306198

Tjora E, Wathle G, Erchinger F, Engjom T, Molven A, Aksnes L, Haldorsen I S, Dimcevski G, Raeder H, Njølstad P R
Exocrine pancreatic function in hepatocyte nuclear factor 1 β -maturity-onset diabetes of the young (HNF1B-MODY) is only moderately reduced: compensatory hypersecretion from a hypoplastic pancreas.

Diabet Med 2013 Aug;30(8):946-55. Epub 2013 apr 19

PMID: 23600988

Tjora Erling, Wathle Gaute, Engjom Trond, Erchinger Friedemann, Molven Anders, Aksnes Lage, Haldorsen Ingfrid Salvesen, Dimcevski Georg, Njølstad Pål Rasmus, Ræder Helge

Severe pancreatic dysfunction but compensated nutritional status in monogenic pancreatic disease caused by carboxyl-ester lipase mutations.

Pancreas 2013 Oct;42(7):1078-84.

PMID: 23770712

Forskningsprosjekt 911746

Translasjonell øyeforskning

Prosjektansvarlig: **Eyvind Rødahl** (eyvind.rodahl@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Det er kjent flere hundre gener hvor mutasjoner kan føre til øyeforandringer. Fortsatt er det imidlertid en rekke arvelige øyesykdommer hvor den genetiske årsaken er ukjent. Sammen med Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin har vi funnet nye til grunnleggende genfeil ved flere tilstander, og utført ulike studier for å kunne forklare hvorfor en påvist genfeil gir sykdom.

Congenital stromal corneadystrofi er en tilstand med uklarheter i hornhinnen som er medfødt. Den skyldes mutasjoner i genet som koder for decorin. Decorin er et proteoglykan som bl.a. deltar i oppbyggingen av collagenfibriller i hornhinnen. Mutasjonene vi har påvist medfører at det dannes en variant som er 33 aminosyrer kortere enn normalt. Decoringenet er relativt likt hos mus og mennesker. For å se om vi kan gjenskape den humane sykdommen hos forsøksdyr har vi laget en transgen mus hvor en av de humane mutasjonene er satt inn i musegenet. Det viser seg at tilsvarende forandringer som sees hos mennesker ikke oppstår hos mus. Vi har funnet en forklaring på dette og en rapport hvor dette beskrives er under utarbeidelse.

Brittle cornea syndrom er en sjelden tilstand som skyldes mutasjoner i et sink-finger protein. Vi har benyttet avanserte teknikker inkludert «yeast two hybrid analysis» og «chromatin immunoprecipitation (ChIP) sequencing» for å se om dette sink-finger proteinet kan binde til andre proteiner og til DNA. Vi arbeider nå med å bekrefte funn fra transient transfekterte celler.

Vi har undersøkt flere nye familier med arvelig øyesykdom. Dette inkluderer bl.a. en familie som var diagnostisert med Senior-Løken syndrom. Affiserte individer kan da ha både retinitis pigmentosa og cystenyrrer. Det viser seg at det i denne familien foreligger to ulike genfeil som nedarves uavhengig av hverandre. Genforandringen som gir retinitis pigmentosa er velkjent, men nyresykdommen skyldes forandringer i et gen som ikke tidligere er koblet opp mot cystenyrrer. Studier av mulig funksjon til proteinet som dette genet koder for og konsekvensene av den påviste mutasjonen pågår i samarbeid med Friedhelm Hildebrandt ved Harvard Medical School og Sophie Saunier ved Inserm, Paris, som uavhengig av oss har funnet at forandringer i dette genet kan være koblet mot nyresykdom. Vi har i tillegg utredet en familie med en medfødt forandring på synsnerven og funnet at tilstanden skyldes forandringer i et gen som er med på å regulere vekst av nevroner og dannelse av synapser. En artikkel om tilstanden er under utarbeidelse.

Deltakere:

Anne Elisabeth C. Mellgren (Postdoktor, Haukeland/Uib), Cecilie Bredrup (Postdoktor, Haukeland/Uib), Anni Vedeler (Prosjektdeltaker, Uib), Helge Boman (Prosjektdeltaker, Uib), Ove Bruland (Prosjektdeltaker, Uib), Per Knappskog (Prosjektdeltaker, Uib), Stefan Johansson (Prosjektdeltaker, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Rødahl Eyvind, Knappskog Per M, Majewski Jacek, Johansson Stefan, Telstad Wenche, Kråkenes Jostein, Boman Helge
Variants of anterior segment dysgenesis and cerebral involvement in a large family with a novel COL4A1 mutation.
Am J Ophthalmol 2013 May;155(5):946-53. Epub 2013 feb 6
PMID: 23394911

Forskningsprosjekt 911745

Quantitative assessment of kidney function using dynamic contrast enhanced MRI - a trans-disciplinary project

Prosjektansvarlig: **Jarle Rørvik** (jarle.rorvik@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

MR renography

Prosjektet har som mål å utvikle MR renography til et diagnostisk verktøy som gir nøyaktige mål på nyrefunksjon. Dette krever et tverrfaglig samarbeid av forskere fra flere fagdisipliner for optimalisering av bildeopptaket, bildeanalyse av registrering og segmentering av nyrene og etablering av en adekvat farmakokinetisk modell for mål av funksjon.

Dette tverrfaglige prosjektet anvender data fra PhD-prosjektet "Towards clinical application of MR Renography. Optimization of technical performance and evaluation of clinical feasibility".

1. Bildeanalyse og modellering: Arvid Lundervold, Erlend Hodneland, Erik Hansen, Frank Zoellner, Antonella Munthe-Kaas
2. Bilde-opptak og optimalisering: Erling Andersen, Jan Anker Monssen, Eli Eikefjord, Jarle Rørvik
3. Klinisk anvendelse og inklusjon av pasienter: Jarle Rørvik, Einar Svarstad

Studier gjennomført i 2013

SG1: Undersøkt 10 friske frivillige i MR to ganger for å avgjøre om konvensjonell 3D flash eller radiell VIBE med KWIC-rekonstruksjon er beste sekvens for dynamisk avbildning av nyrefiltrasjon. Analysen tyder på at GFR estimert med 3d flash reproducerer individuell lohexol-GFR best.

SG2: Undersøkt 16 friske frivillige i MR to ganger. Målet er å studere stabiliteten til metoden. Ut fra målingene vil det bli estimert B1-felt, T1-kart, diffusjonsvektet kart, perfusjonskart og GFR. Estimert GFR vil bli sammenlignet med lohexol-GFR.

Studier planlagt våren 2014

SG3: Undersøke 20 nyredonorer med single-nyre i MR to ganger optimalisert 3D flash. Estimerte perfusjonparametre og GFR vil bli sammenlignet med lohexol-GFR

Publications

In press (accepted):
(full paper)

Title: Normalized gradient fields for nonlinear motion correction of DCE-MRI time series
Authors: Erlend Hodneland, Arvid Lundervold, Jarle Rørvik, Antonella Z. Munthe Kaas
Journal: Computerized Medical Imaging and Graphic. 2013

Title: Using Single-Channel Blind Deconvolution to Choose the Most Realistic Pharmacokinetic Model in Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging, submitted to Magnetic Resonance Imaging.
Authors: T. Taxt et al.,

In revision (2nd round):
(full papers)

Title: Segmentation-driven image registration - Application to 4D DCE-MRI recordings of the moving kidneys

Authors: Erlend Hodneland, Erik A. Hanson, Arvid Lundervold, Jan Modersitzki, Eli Eikefjord, Antonella Z. Munthe-Kaas

Journal: IEEE Transactions on Image Processing

Title: A normalized Hessian method for image registration with application to DCE-MRI medical images

Authors: Erlend Hodneland, Arvid Lundervold, Erling Andersen, Antonella Z. Munthe-Kaas
Journal: Magnetic Resonance in Imaging

Conferences 2013:

8th International Symposium on Image and Signal Processing and Analysis (ISPA 2013), September 4-6, Trieste, Italy

Title: Normalized gradient fields and mutual information for motion correction of DCE-MRI images

Authors: Erlend Hodneland, Arvid Lundervold, Jarle Rørvik and Antonella Z. Munthe-Kaas

In: 8th International Symposium on Image and Signal Processing and Analysis. Trieste, Italy, September 4-6, 2013

Title: 3d dynamic contrast-enhanced (DCE) MR renography – Evaluation of image quality and estimation of GFR comparing KWIC and Flash sequences. Authors: E. Eikefjord et al.
Submitted to ISMRM 2014.

Summer school 2013:

"Image registration"

"Model based perfusion/filtration of the kidney"

lectures (A.Z. Munthe-Kaas) at the 2013 IEEE SPS summer school on Biomedical Image Processing and Analysis, June 8-14 Dubrovnik.

Scientific visit:

Lübeck (MIC-Institute for Mathematics and Image Computing) 24-28 Nov. 2013 (with E. Hanson, E.Hodneland).

Lübeck (MIC) 13-14 Sept. 2013. Anna K. Trull "Estimation of parameter stability in some compartment modelling in DCE-MRI".

(Master, supervisor).

Internasjonalt samarbeid:

1. Lubeck/D 2. Mannheim/D 3. Leeds/UK

Deltakere:

Jarle Rørvik (Prosjektleder, Haukeland/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Hanson Erik A, Lundervold Arvid

Local/non-local regularized image segmentation using graph-cuts: application to dynamic and multispectral MRI.

Int J Comput Assist Radiol Surg 2013 Nov;8(6):1073-84. Epub 2013 Jun 14

PMID: 23765212

Merrem Andreas D, Zöllner Frank G, Reich Marcel, Lundervold Arvid, Rorvik Jarle, Schad Lothar R

A variational approach to image registration in dynamic contrast-enhanced MRI of the human kidney.

Magn Reson Imaging 2013 Jun;31(5):771-7. Epub 2012 Dec 7

PMID: 23228308

Forskningsprosjekt 911691

Adipose tissue metabolism and relevance to obesity and diabetes

Prosjektansvarlig: **Jørn Vegard Sagen** (sage@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Den globale fedmeepidemien har resultert i at flere personer utvikler livsstilssykdommen type 2 diabetes. Stadig flere vil utvikle diabetes i årene som kommer, men fortsatt er mye uavklart med tanke på en grunnleggende forståelse av hvorfor blodsukkeret begynner å stige ved økende mengde fettvev i kroppen.

Diabetes mellitus type 2 blir vanligere og dette skyldes først og fremst at stadig flere utvikler sykkelig overvekt og derav perifer insulinresistens. Sistnevnte betyr at kroppen trenger mer insulin fra bukspyttkjertelen for å holde blodsukkeret normalt. I det bukspyttkjertelen ikke klarer å imøtekomme kroppens insulinbehov begynner blodsukkeret å stige, blant annet på grunn av øket glukoseutskillelse fra lever og redusert glukoseopptak i muskel og fettvev. Metformin er førstevalg ved medikamentell behandling av type 2 diabetes. Dette medikamentet stimulerer AMPK signalveien og reduserer leverens sukkerproduksjon samt øker perifer insulinfølsomhet.

Delprosjekt 1: Ved hjelp av en knockout musemodell har vi funnet øket basalt opptak (insulinuavhengig) av glukose i fettvev og muskel ved fravær av SRC-2. Proteininteraksjonsstudier har vist at SRC-2 interagerer med et protein som er viktig i cellulær lokalisering av glukoseopptakskanalen GLUT4. GLUT4 er den viktigste glukoseopptakskanalen i fett og muskel. I basal tilstand er GLUT4 hovedsakelig lokalisert til cellens cytoplasma, men i det insulinignalveien stimuleres vandrer proteinet mot cellemembranen (translokasjon), hvorpå insulinavhengig glukoseopptak i cellen øker. Vi tror at SRC-2 motvirker basalt glukoseopptak i muskel og fett ved dannelse av et proteinkompleks som holder GLUT4 i cytoplasma. Dette vil dermed bidra til å holde normalt sirkulerende blodsukker under faste.

Delprosjekt 2: Ved hjelp av studier i levercellelinjer studerer vi hvordan to ulike signalveier (cAMP/protein kinase A (PKA) og AMPK veien) påvirker reguleringen av G6Pase, det siste trinnet i leverens glukoseproduksjon, via SRC-2. Metformin er kjent å redusere uttrykket av G6Pase, men våre studier tyder på at dette ikke skjer via SRC-2. Vi har imidlertid funnet at uttalt stimulering av cAMP/PKA signalveien reduserer uttrykket av G6Pase, og dette synes å gå via SRC-2. Våre funn kan muligens forklare noe av det som skjer ved langtids faste der leverens sukkerproduksjon nedreguleres.

Delprosjekt 3: Med bakgrunn i funn at stimulering av AMPK signalveien ved hjelp av metformin eller AICAR påvirker SRC-2 uttrykket ønsker vi å undersøke hva dette betyr for det globale genuttrykket. En levercellelinje er blitt behandlet med metformin, og endringer i det globale genuttrykket er blitt undersøkt med mikromatrise. Disse dataene blir nå sammenstilt med resultater fra ChIP-sequencing der vi undersøker hvordan metformin påvirker SRC-2 sin tilstedeværelse på ulike promoterregioner. Funnene vil bli sammenholdt med funksjonelle endringer som cellulært opptak og omsetning av glukose.

Deltakere:

Andre Greger Madsen (PhD-kandidat, Uib), Jan Inge Bjune (Prosjektdeltaker, Uib), Gunnar Mellgren (Medveileder, Haukeland/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (3)

York Brian, Sagen Jørn V, Tsimelzon Anna, Louet Jean-Francis, Chopra Atul R, Reineke Erin L, Zhou Suoling, Stevens Robert D, Wenner Brett R, Ilkayeva Olga, Bain James R, Xu Jianming, Hilsenbeck Susan G, Newgard Christopher B, O'Malley Bert W
Research resource: tissue- and pathway-specific metabolomic profiles of the steroid receptor coactivator (SRC) family.
Mol Endocrinol 2013 Feb;27(2):366-80. Epub 2013 jan 11
PMID: 23315938

Fenne Ingvild S, Helland Thomas, Flåeng Marianne H, Dankel Simon N, Mellgren Gunnar, Sagen Jørn V
Downregulation of steroid receptor coactivator-2 modulates estrogen-responsive genes and stimulates proliferation of mcf-7 breast cancer cells.
PLoS One 2013;8(7):e70096. Epub 2013 jul 30
PMID: 23936147

Hoang Tuyen, Fenne Ingvild S, Madsen Andre, Bozickovic Olivera, Johannessen Mona, Bergsvåg Mari, Lien Ernst Asbjørn, Stallcup Michael R, Sagen Jørn V, Moens Ugo, Mellgren Gunnar
cAMP response element-binding protein interacts with and stimulates the proteasomal degradation of the nuclear receptor coactivator GRIP1.
Endocrinology 2013 Apr;154(4):1513-27. Epub 2013 mar 5
PMID: 23462962

Forskningsprosjekt 911624

Molecular alterations for targeted therapy in metastatic gynecologic cancer

Prosjektansvarlig: **Helga B Salvesen** (helga.salvesen@uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Mål for ny behandling ved gynekologisk kreft med spredning

Gynekologisk kreft med spredning har høy dødelighet. Kartlegging av molekylære mål for ny behandling i mor- og spredningssvulster kan bidra til individuelt tilpasset behandling. Det største funnet i 2013 var publisering av første detaljkart for arvestoffet i livmorhalskreft svulster (Nature) som belyser HPV's rolle og mulige mål for ny behandling.

Kreft i livmorslimhinnen øker og er i dag den vanligste mens eggstokkreft er den mest dødelige formen for underlivskreft i industrialiserte land. Globalt er imidlertid livmorhalskreft den hyppigste og dødeligste formen for underlivskreft. En rekke risikofaktorer er identifisert, men årsaken er fortsatt ukjent. Problemet med livmorhalskreft er størst i utviklingsland der forebygging gjennom masseundersøkelser oftest ikke er tilgjengelig. Nesten alle tilfeller av sykdommen er assosiert med eksponering for humant papillom-virus (HPV). Kreft i livmorslimhinnen 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 livmora fjerner man denne ved en enkel operasjon der man tar bort livmor og eggstokker. I tillegg fjernes lymfeknuter på de fleste pasientene for å finne frem til pasienter med aggressiv kreftsykdom. De fleste kvinnene kureres med kirurgisk behandling (80-90 %), men til tross for vellykket operasjon får om lag 20 % tilbakefall av sykdommen. Eggstokkreft oppdages derimot oftest sent etter at sykdommen allerede har spredt seg, og ny mer målrettet behandling trengs for å kunne bedre overlevelsen ved denne sykdommen. Det aktuelle prosjektet kartlegger ulike biomarkører i både primærsvulster og spredningssvulster med tanke på å planlegge en individuelt tilpasset behandling der pasienter med aggressiv sykdom identifiseres, slik at disse kan tilbys mer omfattende kirurgi og målrettet medisinsk behandling.

Vi er i slutfasen av en omfattende kartlegging av genetiske forandringer gynekologiske spredningssvulster 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 det er mulig å rette ny behandling mot. Målet er at slik kunnskap om svulstenes molekylære signatur skal bidra til klinisk utprøving og etter hvert klinisk bruk av ny målrettet behandling.

Blant de mest bemerkelsesverdige funnene i 2013 var påvisning av somatiske punktmutasjoner i genet ERBB2 ved livmorhalskreft, som ble funnet i en liten, men betydelig undergruppe av svulstene. Mutasjoner i dette genet, som også er kjent som Her-2, har ikke tidligere vært knyttet til livmorhalskreft, men det er et godt kjent i brystkreft der målrettet behandling mot dette er i utbredt klinisk bruk. Resultatene, særlig funnene knyttet til ERBB2, representerer således et unikt og omfattende nytt verktøy for å veilede videre klinisk utprøving av medikamenter for pasienter med livmorhalskreft med spredning,

Deltakere:

Helga Birgitte Salvesen (Prosjektleder, Haukeland/Uib), Anna Berg (PhD-kandidat, Uib), Elisabeth Wik (PhD-kandidat, Uib), Even Birkeland (PhD-kandidat, Uib), Hanne Haslene-Hox (PhD-kandidat, Ntnu/Uib), Henrica Maria Johanna Werner (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Ingvild Løberg Tangen (PhD-kandidat, Uib), Jenny Hild Aase Husby (PhD-kandidat, Haukeland), Mari Kyllsø Halle (PhD-kandidat, Uib), Camilla Krakstad (Postdoktor, Uib), Erling Andre Høvik (Postdoktor, Uib), Frederik Holst (Postdoktor, Uib), Ingrid S Haldorsen (Postdoktor, Uib/Haukeland), Ingunn Marie Stefansson (Postdoktor, Uib/Haukeland), Jone Trovik (Postdoktor, Uib/Haukeland), Therese Bredholt (Postdoktor, Uib), Britt Edvardsen (Prosjektdeltaker, Uib), Ellen Valen (Prosjektdeltaker, Uib), Hilde Renate H Engerud (Prosjektdeltaker, Uib), Kadri Madissoo (Prosjektdeltaker, Uib), Kanthida Kusonmano (Prosjektdeltaker, Uni), Karen Klepsland Mauland (Prosjektdeltaker, Uib), Kathrine Woie (Prosjektdeltaker, Haukeland), Line Bjørge (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Siv Mjøs (Prosjektdeltaker, Haukeland)

Vitenskapelige artikler i pubmed (21)

Ojesina Akinyemi I, Lichtenstein Lee, Freeman Samuel S, Pedamallu Chandra Sekhar, Imaz-Rosshandler Ivan, Pugh Trevor J, Cherniack Andrew D, Ambrogio Lauren, Cibulskis Kristian, Bertelsen Bjørn, Romero-Cordoba Sandra, Treviño Victor, Vazquez-Santillan Karla, Guadarrama Alberto Salido, Wright Alexi A, Rosenberg Mara W, Duke Fujiko, Kaplan Bethany, Wang Rui, Nickerson Elizabeth, Walline Heather M, Lawrence Michael S, Stewart Chip, Carter Scott L, McKenna Aaron, Rodriguez-Sanchez Iram P, Espinosa-Castilla Magali, Woie Kathrine, Bjorge Line, Wik Elisabeth, Halle Mari K, Hoivik Erling A, Krakstad Camilla, Gabiño Nayeli Belem, Gómez-Macías Gabriela Sofía, Valdez-Chapa Lezmes D, Garza-Rodríguez María Lourdes, Maytorena German, Vazquez Jorge, Rodea Carlos, Cravioto Adrian, Cortes Maria L, Greulich Heidi, Crum Christopher P, Neuberg Donna S, Hidalgo-Miranda Alfredo, Escareno Claudia Rangel, Akslen Lars A, Carey Thomas E, Vintermyr Olav K, Gabriel Stacey B, Barrera-Saldaña Hugo A, Melendez-Zajgla Jorge, Getz Gad, Salvesen Helga B, Meyerson Matthew
Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas.
Nature 2013 Dec 25. Epub 2013 des 25
PMID: 24390348

Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth Cyriac, Schultz Nikolaus, Cherniack Andrew D, Akbani Rehan, Liu Yuexin, Shen Hui, Robertson A Gordon, Pashtan Itai, Shen Ronglai, Benz Christopher C, Yau Christina, Laird Peter W, Ding Li, Zhang Wei, Mills Gordon B, Kucherlapati Raju, Mardis Elaine R, Levine Douglas A
Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma.
Nature 2013 May 2;497(7447):67-73.
PMID: 23636398

Jones Allison, Teschendorff Andrew E, Li Quanxi, Hayward Jane D, Kannan Athilakshmi, Mould Tim, West James, Zikan Michal, Cibula David, Fiegl Heidi, Lee Shih-Han, Wik Elisabeth, Hadwin Richard, Arora Rupali, Lemech Charlotte, Turunen Henna, Pakarinen Päivi, Jacobs Ian J, Salvesen Helga B, Bagchi Milan K, Bagchi Indrani C, Widschwendter Martin
Role of DNA methylation and epigenetic silencing of HAND2 in endometrial cancer development.
PLoS Med 2013 Nov;10(11):e1001551. Epub 2013 nov 12
PMID: 24265601

Creutzberg Carien L, Kitchener Henry C, Birrer Michael J, Landoni Fabio, Lu Karen H, Powell Melanie, Aghajanian Carol, Edmondson Richard, Goodfellow Paul J, Quinn Michael, Salvesen Helga B, Thomas Gillian, GCIG Endometrial Cancer Clinical Trials Planning Meeting
Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) endometrial cancer clinical trials planning meeting: taking endometrial cancer trials into the translational era.
Int J Gynecol Cancer 2013 Oct;23(8):1528-34.
PMID: 24257568

Earp Madalene A, Kelemen Linda E, Magliocco Anthony M, Swenerton Kenneth D, Chenevix-Trench Georgia, Australian Cancer Study, Australian Ovarian Cancer Study Group, Lu Yi, Hein Alexander, Ekici Arif B, Beckmann Matthias W, Fasching Peter A, Lambrechts Diether, Despierre Evelyn, Vergote Ignace, Lambrechts Sandrina, Doherty Jennifer A, Rossing Mary Anne, Chang-Claude Jenny, Rudolph Anja, Friel Grace, Moysich Kirsten B, Odunsi Kunle, Sucheston-Campbell Lara, Lurie Galina, Goodman Marc T, Carney Michael E, Thompson Pamela J, Runnebaum Ingo B, Dürst Matthias, Hillemanns Peter, Dörk Thilo, Antonenkova Natalia, Bogdanova Natalia, Leminen Arto, Nevanlinna Heli, Peltari Liisa M, Butzow Ralf, Bunker Clareann H, Modugno Francesmary, Edwards Robert P, Ness Roberta B, du Bois Andreas, Heitz Florian, Schwaab Ira, Harter Philipp, Karlan Beth Y, Walsh Christine, Lester Jenny, Jensen Allan, Kjær Susanne K, Høgdall Claus K, Høgdall Estrid, Lundvall Lene, Sellers Thomas A, Fridley Brooke L, Goode Ellen L, Cunningham Julie M, Vierkant Robert A, Giles Graham G, Baglietto Laura, Severi Gianluca, Southey Melissa C, Liang Dong, Wu Xifeng, Lu Karen, Hildebrandt Michelle A T, Levine Douglas A, Bisogna Maria, Schildkraut Joellen M, Iversen Edwin S, Weber Rachel Palmieri, Berchuck Andrew, Cramer Daniel W, Terry Kathryn L, Poole Elizabeth M, Tworoger Shelley S, Bandera Elisa V, Chandran Urmila, Orlow Irene, Olson Sara H, Wik Elisabeth, Salvesen Helga B, Bjorge Line, Halle Mari K, van Altena Anne M, Aben Katja K H, Kiemeny Lambertus A, Massuger Leon F A G, Pejovic Tanja, Bean Yukie T, Cybulski Cezary, Gronwald Jacek, Lubinski Jan, Wentzensen Nicolas, Brinton Louise A, Lissowska Jolanta, Garcia-Closas Montserrat, Dicks Ed, Dennis Joe, Easton Douglas F, Song Honglin, Tyrer Jonathan P, Pharoah Paul D P, Eccles Diana, Campbell Ian G, Whittemore Alice S, McGuire Valerie, Sieh Weiva, Rothstein Joseph H, Flanagan James M, Paul James, Brown Robert, Phelan Catherine M, Risch Harvey A, McLaughlin John R, Narod Steven A, Ziogas Argyrios, Anton-Culver Hoda, Gentry-Maharaj Aleksandra, Menon Usha, Gayther Simon A, Ramus Susan J, Wu Anna H, Pearce Celeste L, Pike Malcolm C, Dansonka-Mieszkowska Agnieszka, Rzepecka Iwona K, Szafron Lukasz M, Kupryjanczyk Jolanta, Cook Linda S, Le Nhu D, Brooks-Wilson Angela, On behalf of the Ovarian Cancer Association Consortium
Genome-wide association study of subtype-specific epithelial ovarian cancer risk alleles using pooled DNA.
Hum Genet 2013 Nov 5. Epub 2013 nov 5
PMID: 24190013

Mackay Helen J, Eisenhauer Elizabeth A, Kamel-Reid Suzanne, Tsao Ming, Clarke Blaise, Karakasis Katherine, Werner Henrica M J, Trovik Jone, Akslen Lars A, Salvesen Helga B, Tu Dongsheng, Oza Amit M
Molecular determinants of outcome with mammalian target of rapamycin inhibition in endometrial cancer.
Cancer 2013 Oct 25. Epub 2013 okt 25
PMID: 24166148

Njølstad Tormund S, Engerud Hilde, Werner Henrica M J, Salvesen Helga B, Trovik Jone
Preoperative anemia, leukocytosis and thrombocytosis identify aggressive endometrial carcinomas.
Gynecol Oncol 2013 Nov;131(2):410-5. Epub 2013 sep 1
PMID: 24004646

Trovik Jone, Wik Elisabeth, Werner Henrica M J, Krakstad Camilla, Helland Harald, Vandenput Ingrid, Njolstad Tormund S, Stefansson Ingunn M, Marcickiewicz Janusz, Tingulstad Solveig, Staff Anne C, MoMaTEC study group, Amant Frederic, Akslen Lars A, Salvesen Helga B

Hormone receptor loss in endometrial carcinoma curettage predicts lymph node metastasis and poor outcome in prospective multicentre trial.

Eur J Cancer 2013 Nov;49(16):3431-41. Epub 2013 aug 8

PMID: 23932335

Haldorsen Ingfrid S, Grüner Renate, Husby Jenny A, Magnussen Inger J, Werner Henrica M J, Salvesen Oyvind O, Bjørge Line, Stefansson Ingunn, Akslen Lars A, Trovik Jone, Taxt Torfinn, Salvesen Helga B

Dynamic contrast-enhanced MRI in endometrial carcinoma identifies patients at increased risk of recurrence.

Eur Radiol 2013 Oct;23(10):2916-25. Epub 2013 jun 4

PMID: 23732687

Doufekas Konstantinos, Hadwin Richard, Kandimalla Raju, Jones Allison, Mould Tim, Crowe Susanna, Olaitan Adeola, Macdonald Nicola, Fiegl Heidi, Wik Elisabeth, Salvesen Helga B, Widschwendter Martin

GALR1 methylation in vaginal swabs is highly accurate in identifying women with endometrial cancer.

Int J Gynecol Cancer 2013 Jul;23(6):1050-5.

PMID: 23727823

Salvesen Helga B, Werner Henrica Maria, Krakstad Camilla

PI3K Pathway in Gynecologic Malignancies.

Am Soc Clin Oncol Educ Book 2013.

PMID: 23714506

Haslene-Hox Hanne, Oveland Eystein, Woie Kathrine, Salvesen Helga B, Wiig Helge, Tenstad Olav

Increased WD-repeat containing protein 1 in interstitial fluid from ovarian carcinomas shown by comparative proteomic analysis of malignant and healthy gynecological tissue.

Biochim Biophys Acta 2013 Nov;1834(11):2347-59. Epub 2013 mai 21

PMID: 23707566

Wik Elisabeth, Birkeland Even, Trovik Jone, Werner Henrica M J, Hoivik Erling A, Mjos Siv, Krakstad Camilla, Kusonmano

Kanthida, Mauland Karen, Stefansson Ingunn M, Holst Frederik, Petersen Kjell, Oyan Anne M, Simon Ronald, Kalland Karl H, Ricketts William, Akslen Lars A, Salvesen Helga B

High phospho-Stathmin(Serine38) expression identifies aggressive endometrial cancer and suggests an association with PI3K inhibition.

Clin Cancer Res 2013 May 1;19(9):2331-41. Epub 2013 mar 28

PMID: 23538402

Pharoah Paul D P, Tsai Ya-Yu, Ramus Susan J, Phelan Catherine M, Goode Ellen L, Lawrenson Kate, Buckley Melissa, Fridley Brooke L, Tyrer Jonathan P, Shen Howard, Weber Rachel, Karevan Rod, Larson Melissa C, Song Honglin, Tessier Daniel C, Bacot François, Vincent Daniel, Cunningham Julie M, Dennis Joe, Dicks Ed, Australian Cancer Study, Australian Ovarian Cancer Study Group, Aben Katja K, Anton-Culver Hoda, Antonenkova Natalia, Armasu Sebastian M, Baglietto Laura, Bandera Elisa V, Beckmann Matthias W, Birrer Michael J, Bloom Greg, Bogdanova Natalia, Brenton James D, Brinton Louise A, Brooks-Wilson Angela, Brown Robert, Butzow Ralf, Campbell Ian, Carney Michael E, Carvalho Renato S, Chang-Claude Jenny, Chen Y Anne, Chen Zhihua, Chow Wong-Ho, Cicek Mine S, Coetzee Gerhard, Cook Linda S, Cramer Daniel W, Cybulski Cezary, Dansonka-Mieszkowska Agnieszka, Despierre Evelyn, Doherty Jennifer A, Dörk Thilo, du Bois Andreas, Dürst Matthias, Eccles Diana, Edwards Robert, Ekici Arif B, Fasching Peter A, Fenstermacher David, Flanagan James, Gao Yu-Tang, Garcia-Closas Montserrat, Gentry-Maharaj Aleksandra, Giles Graham, Gjyshi Anxhela, Gore Martin, Gronwald Jacek, Guo Qi, Halle Mari K, Harter Philipp, Hein Alexander, Heitz Florian, Hillemanns Peter, Hoatlin Maureen, Høgdall Estrid, Høgdall Claus K, Hosono Satoyo, Jakubowska Anna, Jensen Allan, Kalli Kimberly R, Karlan Beth Y, Kelemen Linda E, Kiemeny Lambertus A, Kjaer Susanne Krüger, Konecny Gottfried E, Krakstad Camilla, Kupryjanczyk Jolanta, Lambrechts Diether, Lambrechts Sandrina, Le Nhu D, Lee Nathan, Lee Janet, Leminen Arto, Lim Boon Kiong, Lissowska Jolanta, Lubinski Jan, Lundvall Lene, Lurie Galina, Massuger Leon F A G, Matsuo Keitaro, McGuire Valerie, McLaughlin John R, Menon Usha, Modugno Francesmary, Moysich Kirsten B, Nakanishi Toru, Narod Steven A, Ness Roberta B, Nevanlinna Heli, Nickels Stefan, Noushmehr Houtan, Odunsi Kunle, Olson Sara, Orlov Irene, Paul James, Pejovic Tanja, Pelttari Liisa M, Permut-Wey Jenny, Pike Malcolm C, Poole Elizabeth M, Qu Xiaotao, Risch Harvey A, Rodriguez-Rodriguez Lorna, Rossing Mary Anne, Rudolph Anja, Runnebaum Ingo, Rzepecka Iwona K, Schwaab Helga B, Schwaab Ira, Severi Gianluca, Shen Hui, Shridhar Vijayalakshmi, Shu Xiao-Ou, Sieh Weiva, Southey Melissa C, Spellman Paul, Tajima Kazuo, Teo Soo-Hwang, Terry Kathryn L, Thompson Pamela J, Timorek Agnieszka, Tworoger Shelley S, van Altena Anne M, Van Den Berg David, Vergote Ignace, Vierkant Robert A, Vitonis Allison F, Wang-Gohrke Shan, Wentzensen Nicolas, Whittemore Alice S, Wik Elisabeth, Winterhoff Boris, Woo Yin Ling, Wu Anna H, Yang Hannah P, Zheng Wei, Ziogas Argyrios, Zulkifli Famida, Goodman Marc T, Hall Per, Easton Douglas F, Pearce Celeste L, Berchuck Andrew, Chenevix-Trench Georgia, Iversen Edwin, Monteiro Alvaro N A, Gayther Simon A, Schildkraut Joellen M, Sellers Thomas A

GWAS meta-analysis and replication identifies three new susceptibility loci for ovarian cancer.

Nat Genet 2013 Apr;45(4):362-70. 370e1-2.

PMID: 23535730

Shen Hui, Fridley Brooke L, Song Honglin, Lawrenson Kate, Cunningham Julie M, Ramus Susan J, Cicek Mine S, Tyrer Jonathan, Stram Douglas, Larson Melissa C, Köbel Martin, PRACTICAL Consortium, Ziogas Argyrios, Zheng Wei, Yang Hannah P, Wu Anna H, Wozniak Eva L, Woo Yin Ling, Winterhoff Boris, Wik Elisabeth, Whittemore Alice S, Wentzensen Nicolas, Weber Rachel Palmieri, Vitonis Allison F, Vincent Daniel, Vierkant Robert A, Vergote Ignace, Van Den Berg David, van Altena Anne M, Tworoger Shelley S, Thompson Pamela J, Tessier Daniel C, Terry Kathryn L, Teo Soo-Hwang, Templeman Claire, Stram Daniel O, Southey Melissa C, Sieh Weiva, Siddiqui Nadeem, Shvetsov Yurii B, Shu Xiao-Ou, Shridhar Viji, Wang-Gohrke Shan, Severi Gianluca, Schwaab Ira, Salvesen Helga B, Rzepecka Iwona K, Runnebaum Ingo B, Rossing Mary Anne,

Rodriguez-Rodriguez Lorna, Risch Harvey A, Renner Stefan P, Poole Elizabeth M, Pike Malcolm C, Phelan Catherine M, Pelttari Liisa M, Pejovic Tanja, Paul James, Orlov Irene, Omar Siti Zawiah, Olson Sara H, Odunsi Kunle, Nickels Stefan, Nevanlinna Heli, Ness Roberta B, Narod Steven A, Nakanishi Toru, Moysich Kirsten B, Monteiro Alvaro N A, Moes-Sosnowska Joanna, Modugno Francesmary, Menon Usha, McLaughlin John R, McGuire Valerie, Matsuo Keitaro, Adenan Noor Azmi Mat, Massuger Leon F A G, Lurie Galina, Lundvall Lene, Lubinski Jan, Lissowska Jolanta, Levine Douglas A, Leminen Arto, Lee Alice W, Le Nhu D, Lambrechts Sandrina, Lambrechts Diether, Kupryjanczyk Jolanta, Krakstad Camilla, Konecny Gottfried E, Kjaer Susanne Krüger, Kiemeny Lambertus A, Kelemen Linda E, Keeney Gary L, Karlan Beth Y, Karevan Rod, Kalli Kimberly R, Kajiyama Hiroaki, Ji Bu-Tian, Jensen Allan, Jakubowska Anna, Iversen Edwin, Hosono Satoyo, Høgdall Claus K, Høgdall Estrid, Hoatlin Maureen, Hillemanns Peter, Heitz Florian, Hein Rebecca, Harter Philipp, Halle Mari K, Hall Per, Gronwald Jacek, Gore Martin, Goodman Marc T, Giles Graham G, Gentry-Maharaj Aleksandra, Garcia-Closas Montserrat, Flanagan James M, Fasching Peter A, Ekici Arif B, Edwards Robert, Eccles Diana, Easton Douglas F, Dürst Matthias, du Bois Andreas, Dörk Thilo, Doherty Jennifer A, Despierre Evelyn, Dansonka-Mieszkowska Agnieszka, Cybulski Cezary, Cramer Daniel W, Cook Linda S, Chen Xiaoping, Charbonneau Bridget, Chang-Claude Jenny, Campbell Ian, Butzow Ralf, Bunker Clareann H, Brueggmann Doerthe, Brown Robert, Brooks-Wilson Angela, Brinton Louise A, Bogdanova Natalia, Block Matthew S, Benjamin Elizabeth, Beesley Jonathan, Beckmann Matthias W, Bandera Elisa V, Baglietto Laura, Bacot François, Armasu Sebastian M, Antonenkova Natalia, Anton-Culver Hoda, Aben Katja K, Liang Dong, Wu Xifeng, Lu Karen, Hildebrandt Michelle A T, Australian Ovarian Cancer Study Group, Australian Cancer Study, Schildkraut Joellen M, Sellers Thomas A, Huntsman David, Berchuck Andrew, Chenevix-Trench Georgia, Gayther Simon A, Pharoah Paul D P, Laird Peter W, Goode Ellen L, Pearce Celeste Leigh
Epigenetic analysis leads to identification of HNF1B as a subtype-specific susceptibility gene for ovarian cancer.
Nat Commun 2013;4():1628.
PMID: 23535649

Permeth-Wey Jennifer, Lawrenson Kate, Shen Howard C, Velkova Aneliya, Tyrer Jonathan P, Chen Zhihua, Lin Hui-Yi, Chen Y Ann, Tsai Ya-Yu, Qu Xiaotao, Ramus Susan J, Karevan Rod, Lee Janet, Lee Nathan, Larson Melissa C, Aben Katja K, Anton-Culver Hoda, Antonenkova Natalia, Antoniou Antonis C, Armasu Sebastian M, Australian Cancer Study, Australian Ovarian Cancer Study, Bacot François, Baglietto Laura, Bandera Elisa V, Barnholtz-Sloan Jill, Beckmann Matthias W, Birrer Michael J, Bloom Greg, Bogdanova Natalia, Brinton Louise A, Brooks-Wilson Angela, Brown Robert, Butzow Ralf, Cai Qiuyin, Campbell Ian, Chang-Claude Jenny, Chanock Stephen, Chenevix-Trench Georgia, Cheng Jin Q, Cicek Mine S, Coetzee Gerhard A, Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2, Cook Linda S, Couch Fergus J, Cramer Daniel W, Cunningham Julie M, Dansonka-Mieszkowska Agnieszka, Despierre Evelyn, Doherty Jennifer A, Dörk Thilo, du Bois Andreas, Dürst Matthias, Easton Douglas F, Eccles Diana, Edwards Robert, Ekici Arif B, Fasching Peter A, Fenstermacher David A, Flanagan James M, Garcia-Closas Montserrat, Gentry-Maharaj Aleksandra, Giles Graham G, Glasspool Rosalind M, Gonzalez-Bosquet Jesus, Goodman Marc T, Gore Martin, Górski Bohdan, Gronwald Jacek, Hall Per, Halle Mari K, Harter Philipp, Heitz Florian, Hillemanns Peter, Hoatlin Maureen, Høgdall Claus K, Høgdall Estrid, Hosono Satoyo, Jakubowska Anna, Jensen Allan, Jim Heather, Kalli Kimberly R, Karlan Beth Y, Kaye Stanley B, Kelemen Linda E, Kiemeny Lambertus A, Kikkawa Fumitaka, Konecny Gottfried E, Krakstad Camilla, Kjaer Susanne Krüger, Kupryjanczyk Jolanta, Lambrechts Diether, Lambrechts Sandrina, Lancaster Jonathan M, Le Nhu D, Leminen Arto, Levine Douglas A, Liang Dong, Lim Boon Kiong, Lin Jie, Lissowska Jolanta, Lu Karen H, Lubinski Jan, Lurie Galina, Massuger Leon F A G, Matsuo Keitaro, McGuire Valerie, McLaughlin John R, Menon Usha, Modugno Francesmary, Moysich Kirsten B, Nakanishi Toru, Narod Steven A, Nedergaard Lotte, Ness Roberta B, Nevanlinna Heli, Nickels Stefan, Noushmehr Houtan, Odunsi Kunle, Olson Sara H, Orlov Irene, Paul James, Pearce Celeste L, Pejovic Tanja, Pelttari Liisa M, Pike Malcolm C, Poole Elizabeth M, Raska Paola, Renner Stefan P, Risch Harvey A, Rodriguez-Rodriguez Lorna, Rossing Mary Anne, Rudolph Anja, Runnebaum Ingo B, Rzepecka Iwona K, Salvesen Helga B, Schwaab Ira, Severi Gianluca, Shridhar Vijji, Shu Xiao-Ou, Shvetsov Yurii B, Sieh Weiva, Song Honglin, Southey Melissa C, Spiewankiewicz Beata, Stram Daniel, Sutphen Rebecca, Teo Soo-Hwang, Terry Kathryn L, Tessier Daniel C, Thompson Pamela J, Tworoger Shelley S, van Altena Anne M, Vergote Ignace, Vierkant Robert A, Vincent Daniel, Vitonis Allison F, Wang-Gohrke Shan, Palmieri Weber Rachel, Wentzensen Nicolas, Whittemore Alice S, Wik Elisabeth, Wilkens Lynne R, Winterhoff Boris, Woo Yin Ling, Wu Anna H, Xiang Yong-Bing, Yang Hannah P, Zheng Wei, Ziogas Argyrios, Zulkifli Famida, Phelan Catherine M, Iversen Edwin, Schildkraut Joellen M, Berchuck Andrew, Fridley Brooke L, Goode Ellen L, Pharoah Paul D P, Monteiro Alvaro N A, Sellers Thomas A, Gayther Simon A
Identification and molecular characterization of a new ovarian cancer susceptibility locus at 17q21.31.
Nat Commun 2013;4():1627.
PMID: 23535648

Raeder Maria B, Birkeland Even, Trovik Jone, Krakstad Camilla, Shehata Shyemaa, Schumacher Steven, Zack Travis I, Krohn Antje, Werner Henrica Mj, Moody Susan E, Wik Elisabeth, Stefansson Ingunn M, Holst Frederik, Oyan Anne M, Tamayo Pablo, Mesirov Jill P, Kalland Karl H, Akslen Lars A, Simon Ronald, Beroukhi Rameen, Salvesen Helga B
Integrated genomic analysis of the 8q24 amplification in endometrial cancers identifies ATAD2 as essential to MYC-dependent cancers.
PLoS One 2013;8(2):e54873. Epub 2013 feb 5
PMID: 23393560

Wik Elisabeth, Ræder Maria B, Krakstad Camilla, Trovik Jone, Birkeland Even, Hoivik Erling A, Mjos Siv, Werner Henrica M J, Mannelqvist Monica, Stefansson Ingunn M, Oyan Anne M, Kalland Karl H, Akslen Lars A, Salvesen Helga B
Lack of estrogen receptor- α is associated with epithelial-mesenchymal transition and PI3K alterations in endometrial carcinoma.
Clin Cancer Res 2013 Mar 1;19(5):1094-105. Epub 2013 jan 14
PMID: 23319822

Delahanty Ryan J, Xiang Yong-Bing, Spurdle Amanda, Beeghly-Fadiel Alicia, Long Jirong, Thompson Deborah, Tomlinson Ian, Yu Herbert, Lambrechts Diether, Dörk Thilo, Goodman Marc T, Zheng Ying, Salvesen Helga B, Bao Ping-Ping, Amant Frederic, Beckmann Matthias W, Coenegrachts Lieve, Coosemans An, Dubrowskaja Natalia, Dunning Alison, Runnebaum Ingo B, Easton Douglas, Ekici Arif B, Fasching Peter A, Halle Mari K, Hein Alexander, Howarth Kimberly, Gorman Maggie, Kaydarova Dilyara, Krakstad Camilla, Lose Felicity, Lu Lingeng, Lurie Galina, O'Mara Tracy, Matsuno Rayna K, Pharoah Paul, Risch Harvey, Corssen Madeleine, Trovik Jone, Turmanov Nurzhan, Wen Wanqing, Lu Wei, Cai Qiuyin, Zheng Wei, Shu Xiao-Ou
Polymorphisms in inflammation pathway genes and endometrial cancer risk.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013 Feb;22(2):216-23. Epub 2012 des 5

PMID: 23221126

Garcia-Dios Diego A, Lambrechts Diether, Coenegrachts Lieve, Vandenput Ingrid, Capoen An, Webb Penelope M, Ferguson Kaitin, ANECS, Akslen Lars A, Claes Bart, Vergote Ignace, Moerman Philippe, Van Robays Johan, Marcickiewicz Janusz, Salvesen Helga B, Spurdle Amanda B, Amant Frédéric
 High-throughput interrogation of PIK3CA, PTEN, KRAS, FBXW7 and TP53 mutations in primary endometrial carcinoma.
 Gynecol Oncol 2013 Feb;128(2):327-34. Epub 2012 des 4
 PMID: 23219661

Charbonneau Bridget, Block Matthew S, Bamlet William R, Vierkant Robert A, Kalli Kimberly R, Fogarty Zachary, Rider David N, Sellers Thomas A, Tworoger Shelley S, Poole Elizabeth, Risch Harvey A, Salvesen Helga B, Kiemeny Lambertus A, Baglietto Laura, Giles Graham G, Severi Gianluca, Trabert Britton, Wentzensen Nicolas, Chenevix-Trench Georgia, Whittemore Alice S, Sieh Weiva, Chang-Claude Jenny, Bandera Elisa V, Orlov Irene, Terry Kathryn, Goodman Marc T, Thompson Pamela J, Cook Linda S, Rossing Mary Anne, Ness Roberta B, Narod Steven A, Kupryjanczyk Jolanta, Lu Karen, Bützow Ralf, Dork Thilo, Pejovic Tanja, Campbell Ian, Le Nhu D, Bunker Clareann H, Bogdanova Natalia, Runnebaum Ingo B, Eccles Diana M, Paul James, Wu Anna H, Gayther Simon A, Hogdall Estrid, Heitz Florian, Kaye Stanley B, Karlan Beth Y, Anton-Culver Hoda, Gronwald Jacek, Hogdall Claus K, Lambrechts Diether, Fasching Peter A, Menon Usha, Schildkraut Joellen, Pearce Celeste Leigh, Levine Douglas A, Kruger Kjær Susanne, Cramer Daniel, Flanagan James M, Phelan Catherine M, Brown Robert, Massuger Leon F A G, Song Honglin, Doherty Jennifer A, Krakstad Camilla, Liang Dong, Odunsi Kunle, Berchuck Andrew, Jensen Allan, Lubinski Jan, Nevanlinna Heli, Bean Yukie T, Lurie Galina, Ziogas Argyrios, Walsh Christine, Despierre Evelyn, Brinton Louise, Hein Alexander, Rudolph Anja, Dansonka-Mieszkowska Agnieszka, Olson Sara H, Harter Philipp, Tyrer Jonathan, Vitonis Allison F, Brooks-Wilson Angela, Aben Katja K H, Pike Malcolm C, Ramus Susan J, Wik Elisabeth, Cybulski Cezary, Lin Jie, Sucheston Lara, Edwards Robert, McGuire Valerie, Lester Jenny, du Bois Andreas, Lundvall Lene, Wang-Gohrke Shan, Szafron Lukasz M, Lambrechts Sandrina, Yang Hannah P, Beckmann Matthias W, Pelttari Liisa M, van Altena Anne M, Van Den Berg David, Halle Mari, Gentry-Maharaj Aleksandra, Schwaab Ira, Chandran Urmila, Menkiszak Janusz, Ekici Arif B, Wilkens Lynne R, Leminen Arto, Modugno Francesmary, Friel Grace, Rothstein Joseph H, Vergote Ignace, Garcia-Closas Montserrat, Hildebrandt Michelle A T, Sobiczewski Piotr, Kelemen Linda E, Pharoah Paul D P, Moysich Kirsten, Knutson Keith L, Cunningham Julie M, Fridley Brooke L, Goode Ellen L
 Risk of Ovarian Cancer and the NF- κ B Pathway: Genetic association with IL1A and TNFSF10.
 Cancer Res 2013 Nov 22. Epub 2013 nov 22
 PMID: 24272484

Avlagte doktorgrader (3)

Hanne Haslene-Hox

The microenvironment in human ovarian carcinoma - characterization through proteomic analysis of tissue interstitial fluid
 Disputert: Oktober 2013
 Hovedveileder: Helge Wiig

Even Birkeland

Mutations and gene amplifications in endometrial carcinomas.
 Disputert: September 2013
 Hovedveileder: Helga Birgitte Salvesen

Elisabeth Wik

Endometrial carcinoma: a step closer to individualized therapy?
 Disputert: September 2013
 Hovedveileder: Helga Birgitte Salvesen

Forskningsprosjekt 911800

The quality of the relationship as outcome predictor in music therapy with children with autism spectrum disorders

Prosjektansvarlig: **Wolfgang Schmid** (wolfgang.schmid@grieg.uib.no), Helse Bergen HF

Assumed that the quality of relationship might be a crucial predictor of change, this project investigates relational experiences in music therapy with children with autism. Synchronizing music with the child's expression can lead to moments of shared experiences, supporting the child's self-development and hence ability to relate.

In 2013 we worked on recruitment of participants, a research data base and secure data transfer procedures, standard operating procedures for assessment as well as data analysis. Based on this work, we will continue participant recruitment and focus on data analysis in 2014.

So far seven countries worldwide (Australia, Austria, Israel, Italy, Korea, Norway, and USA) are involved in the recruitment of participants and the collection of data from music therapy sessions. Two more countries (Brasil and Great Britain) will start collecting data in 2014. In the Bergen area, ten families with children with ASD aged 4-7 were recruited into the study in 2013, which is about one third of the whole population in this target group living here. Overall, we recruited 57 participants. According to this and the planned recruitment within the next year, it is assumed to reach the aimed study size by February 2015.

Standard operating procedures for assessment of outcome testing have been developed with the autism team at the Clinic for Child and Adolescent Mental Health at Haukeland University Hospital. To guarantee secure data transfers of video data from our international partners to Norway, we have worked on the issue of secure data transfer and data storage. In collaboration with Uni Computing/Uni Research, we developed a data storage located on a secure research server, which is adjusted with high security measures. This will enable us to securely and more easily transfer and access data. The transfer of sensitive data follows the EU's data protection directive 95/46/EC and has been approved by REK. We have also started with data analysis in collaboration with our expert team of raters at the Berlin University of Arts. Based on these analyses we have refined the analysis procedure which will raise the quality of the data. It is planned to involve more raters in 2014 in order to accelerate the analysis process.

The project has been presented at several national and international conferences and raised a lot of interest among the particular audiences.

Deltakere:

Karin Antonia Mössler (Prosjektleder, Uni), Wolfgang Schmid (Prosjektleder, Uib), Irene Bircow Elgen (Leder av forskningsgruppe, Uib/Haukeland), Claudine Calvet (Prosjektdeltaker), Gun Iversen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uni), Jørg Assmuss (Prosjektdeltaker, Uni/Uib/Haukeland), Karin Schumacher (Prosjektdeltaker), Kjellaug Grøsvik (Prosjektdeltaker, Haukeland), Line Ulstein (Prosjektdeltaker), Silke Reimer (Prosjektdeltaker), Stine Mjåtvedt (Prosjektdeltaker)

Øvrige vitenskapelige artikler (2)

Gold, C., Mössler, K., Grocke, D., Heldal, T. O., Tjemland, L., Aare, T., Aaro, L. E., Rittmannsberger, H., Stige, B. & Rolsvjord, R. (2013)

Individual music therapy for mental health care clients with low therapy motivation: multicentre randomised controlled trial
Psychotherapy and Psychosomatics 2013 82(5), 319-331

Mössler, K., Gilbertson, S., Krüger, V., & Schmid, W. (2013)

Converging reflections on music therapy with children and adolescents
Voices: A World Forum for Music Therapy 13(2)

Forskningsprosjekt 911808

Virtual reality based training of arm motor function after stroke

Prosjektansvarlig: **Jan Sture Skouen** (Jan.Skouen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.

Virtuell trening for armfunksjon etter hjerneslag

Året 2013 har vært startfasen til prosjektet hvor strukturene for pilotstudien ble etablert på Avd. for fysikalsk medisin og rehabilitering. Virtual reality systemet "YouGrabber" ble utprøvd og terapeutene har fått opplæring og samlet erfaring i bruk av systemet, som danner grunnlaget for intervensjonen.

De første 6 måneder ble brukt til å bli kjent med Virtual reality systemet. Flere terapeuter har fått opplæring i bruk av systemet og vi har hatt 2 pilotpasienter. Kontrollintervensjonen har blitt utviklet i et forsøk på å standardisere også den mest mulig, men samtidig ta hensyn til en heterogen pasientgruppe. Det ble beskrevet forskjellige treningsalternativer for pasienter med moderat og pasienter med uttalt paresse. Kontrollintervensjonen skal testes med første pilotpasient rett etter nyttår. To uavhengige testere er funnet og den ene har fått opplæring i testprosedyren. Siden forskjellige sentre deltar i multisenterstudien som følger denne pilotstudien har det vært behov for mange diskusjoner. Blant annet ble randomiseringsprosedyre, datainnsamling, og standardisering av behandlingsopplegget drøftet. Kommunikasjon fant sted i form av telefonsamtaler, video- og skype-konferanser og personlige besøk. Vi har utviklet registreringsskjema for annen behandling pasientene får og en utfyllende testmanual som omfatter alle tester for alle testtidspunkt. Testmanualen skal sikre mest mulig likt gjennomføring av evalueringen.

Søknad til Etisk komité ble sendt og godkjent. Registrering av studien på clinicaltrials.gov er under arbeid og vil bli sendt i januar 2014.

Prosjektet ble presentert på det 1. Nordiske nettverksmøte i København i mai 2013 med en poster. Det har vært flere mindre presentasjoner av prosjektet og virtual reality utstyr som brukes for helsepersonell i Bergensområdet. Det ble sendt inn en abstract til Verdenskongress i Nevrorehabilitering i Istanbul i april 2014 som ble akseptert som posterpresentasjon.

Prosjektforløpet er så langt i tråd med timeplanen.

Deltakere:

Iris Brunner (Prosjektleder, Uib), Jan Sture Skouen (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/Uib), Anne Mette Berget (Prosjektdeltaker), Håkon Hofstad (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), John Wrigglesworth (Prosjektdeltaker)

Forskningsprosjekt 911799

A randomized phase II trial comparing bevacizumab monotherapy with dacarbazine (DTIC) in treatment of malignant melanoma, focusing on angiogenic markers and prevention of hypertension.

Prosjektansvarlig: **Oddbjørn Straume** (oddbjorn.straume@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Bevacizumab monotherapy in metastatic melanoma

En randomisert klinisk fase 2 studie som sammenligner effekt av bevacizumab monoterapi med cellegift hos pasienter med metastatisk malignt melanom (føflekkreft). Hovedmål er å identifisere prediktive markører for anti angiogenese behandling ved kreft.

Ondartet føflekkreft (melanom) er den hyppigste kreftsykdommen hos unge menn og kvinner. Omtrent 200 mennesker dør av melanom i Norge i året, og forventet levetid ved spredning er under ett år. Det har vært lite effektiv kreftbehandling tilgjengelig for denne pasientgruppen. I en enarmet klinisk fase 2 studie har vi vist at 34 % av pasientene som får VEGF-hemmeren bevacizumab hadde respons på behandlingen. For disse pasientene hadde alternativet til utprøvende behandling vært standard cellegift (DTIC) med forventet responsrate på <15 %. Vi tilbyr nå denne behandlingen i en nasjonal randomisert klinisk fase 2 studie. Vi ønsker å inkludere 120 pasienter med melanom i regi av Norsk Melanomgruppe. Pasientene skal randomiseres til enten å få eksperimentell behandling med bevacizumab eller standard DTIC cellegift.

Mål for studien er å sammenligne behandlingseffekt samt å identifisere og validere prediktive markører for respons på anti-VEGF rettet terapi. Utfra våre funn i en tilsvarende, mindre studie forventer vi at omtrent hver 3 pasient som får bevacizumab vil ha nytte av behandlingen. I samarbeid med CCBIO (Centre for Cancer Biomarkers) vil vi finne markører hos de pasientene som har nytte av behandlingen, som senere kan brukes til å velge denne behandlingen hos disse pasientene. Samtidig vil pasienter som ikke har positiv markør vil bli tilbudt annen behandling. På denne måten får vi en mer målrettet og skreddersydd behandling. Studien vil dermed gi en betydelig helseøkonomisk gevinst i tillegg til bedre og mer individuell medisinsk behandling.

Deler av studien er finansiert av Kreftforeningen og Helse Vest, men vi har hatt vansker med å finansiere selve pasientbehandlingen, dvs. medikamentkostnadene. Dette fordi vi ikke har fått bruke takstene i ISF (innsatsstyrt finansiering) for å dekke disse utgiftene, som er betydelige. Derfor er studien ikke kommet i gang enda. Det jobbes nå med å finne alternativ finansiering for medikamentkostnadene både fra helsemyndighetene samt fra legemiddelindustrien.

Deltakere:

Oddbjørn Straume (Prosjektleder, Haukeland/Uib)

Forskningsprosjekt 911811

Hyperbaric oxygen treatment on late radiation tissue injury (osteoradionecrosis)

Prosjektansvarlig: **Linda Stuhr** (linda.stuhr@biomed.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling.

The aim for 2013: Establish an animal model (rat) where a certain radiation dose gives chronic and reproducible macroscopic, microscopic and cellular tissue reactions in the mandibular area similar to what is obtained in humans.

A great number of cancer patients who undergo radiotherapy develop late radiation-induced injury to the normal tissue. High failure rates with conventional therapy have led to the use of hyperbaric oxygen (HBOT) based on its ability to improve the blood supply to these tissues. HBOT have shown to have significant beneficiary effects, however, there are uncertainties concerning the optimal pressure and duration of treatment after late radiation-injury. Thus, the main goal is to uncover the optimal hyperbaric treatment regime to be able to minimize/abolish the adverse effects radiation injuries have on these patients' quality of life. Furthermore, we aim to contribute to the understanding of the mechanisms underlying the macroscopic, microscopic and cellular reactions to HBOT on late radiation injury.

To establishing a late radiation injury model using a suitable radiation protocol, we started our pilot studies with 10 Gy (6 times every second week), 15 Gy (5 times) and 20 Gy (once). Non-radiated animals served as controls. We have ended on fractions of 15 Gy given every second week for 5 sessions with a follow-up 6 weeks post radiation due to the results from our pilot studies showing reduced salivary function, enhanced inflammatory reaction to the salivary gland, and marked changes in pathology of skin, muscle and mandibular bone. We have therefore in addition performed a full series on 15 GY and the total histological evaluation is now in progress.

We therefore believe we have establishing a rat model mimicking human tissue damages after radiation therapy and believe that this is a very good model and extremely important for elucidating our main aim- to uncover the optimal hyperbaric oxygen treatment protocol.

Deltakere:

Linda Elin Birkhaug Stuhr (Prosjektleder, Uib), Guro Vaagbø (Prosjektdeltaker, Haukeland), Ingrid Moen (Prosjektdeltaker, Uib), Torbjørn Nedrebø (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib)

Forskningsprosjekt 911733

Target Metabolite Profiling Tailored to Establish Novel Biomarkers of Common Diseases

Prosjektansvarlig: **Per Magne Ueland** (per.ueland@ikb.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet omhandler utvikling av metoder for bestemmelse av biomarkører i blod, hovedsakelig basert på massespektrometri, og validering av disse i forhold til risiko for og forløp av kronisk sykdom, herunder hjerte-karsykdom, diabetes og kreft. Studiene benytter materiale fra større nasjonale og internasjonale biobanker.

Prosjektet er basert på biobankmateriale fra

1. Den norske mor-barn undersøkelsen (MoBa)
2. Hordaland Homocystein studiene (HHSI og HSS II)
3. JANUS studen på folat og kanser
4. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)
5. Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP)
6. To sekundære intervensjonsundersøkelser med B-vitaminer, WENBIT and NORVIT.
7. Andre

Basert på blodprøver fra de ovennevnte kohorter har vi validert et 50-talls biomarkører som reflekterer enæringsstatus, B-vitaminer, inflammasjon og immunaktivering hos nyfødte, barn, hjertepasienter og kreftpasienter. Biomarkørene er bestemt vha. massespektrometri. Metodene er fordelt over 8 komplementære plattformer A-H, og er konstruert for å sikre minimalt forbruk av verdifullt prøvemateriale, maksimal kapasitet og minimal risiko for menneskelige feil. Det siste sikres ved at resultater fra de enkelte plattformer integreres vha. av en spesiell programvare som oppdager flere typer vanlige feil. Dette systemet tillater bestemmelse av biomarkører i ca. 50000 prøver på årlig basis.

Jeg vil spesielt fremheve noen resultater: Hos nyfødte med lav B12 status har vi påvist senket motorisk utvikling, som kan behandles med B12 tilførsel. En helt ny biomarkør for B6 status er utviklet basert på bestemmelse av ratio mellom metabolitter i en metabolisk veg der B6 inngår. Betain i urinen er en biomarkør for diabetes, og kynurenin/tryptofan ratio (KTR), som gjenspeiler immunaktivering, predikerer kreft og hjertesykdom i såkalte prospektive studier. Generelt viser data som er fremkommet at de valgte biokjemiske systemer, en-karbon og kynurenin metabolismen, er egnede mål (targets) for utvikling av biomarkører relatert til kronisk sykdom. Dette reflekterer at disse biokjemiske systemer er sentrale i prosesser som celledeling, inflammasjon og immunaktivering.

Deltakere:

Anne Lise Bjørke Monsen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Stolav/Uib), Grethe S Tell (Prosjektdeltaker, Fhi/Uib), Ottar Nygård (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Stein Emil Vollset (Prosjektdeltaker, Fhi/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (36)

Chuang Shu-Chun, Fanidi Anouar, Ueland Per Magne, Relton Caroline, Middtun Oivind, Vollset Stein Emil, Gunter Marc J, Seckl Michael J, Travis Ruth C, Wareham Nicholas, Trichopoulou Antonia, Lagiou Pagona, Trichopoulos Dimitrios, Peeters Petra H M, Bueno-de-Mesquita H Bas, Boeing Heiner, Wientzek Angelika, Kuehn Tilman, Kaaks Rudolph, Tumino Rosario, Agnoli Claudia, Palli Domenico, Naccarati Alessio, Ardanaz Aicua Eva, Sanchez Maria-Jose, Quiros Jose Ramon, Chirlaque Maria-Dolores, Agudo Antonio, Johansson Mikael, Grankvist Kjell, Boutron-Ruault Marie-Christine, Clavel-Chapelon Françoise, Fagherazzi Guy, Weiderpass Elisabete, Riboli Elio, Brennan Paul J, Vineis Paolo, Johansson Mattias
Circulating biomarkers of tryptophan and the kynurenine pathway and lung cancer risk.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013 Dec 19. Epub 2013 des 19
PMID: 24357106

Doets Esmée L, Ueland Per M, Tell Grethe S, Vollset Stein Emil, Nygård Ottar K, Van't Veer Pieter, de Groot Lisette C P G M, Nurk Eha, Refsum Helga, Smith A David, Eussen Simone J P M
Interactions between plasma concentrations of folate and markers of vitamin B12 status with cognitive performance in elderly people not exposed to folic acid fortification: the Hordaland Health Study.
Br J Nutr 2013 Nov 11. Epub 2013 nov 11
PMID: 24229560

Vinknes K J, Dekker J M, Drevon C A, Refsum H, Nurk E, Nijpels G, Stehouwer C D A, Teerlink T, Tell G S, Nygård O, Vollset S E, Ueland P M, Elshorbagy A K
Plasma sulfur amino acids and stearyl-CoA desaturase activity in two Caucasian populations.
Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2013 Oct;89(5):297-303. Epub 2013 sep 18
PMID: 24120123

- Storm Christian, Danne Oliver, Ueland Per Magne, Leithner Christoph, Hasper Dietrich, Schroeder Tim
Serial plasma choline measurements after cardiac arrest in patients undergoing mild therapeutic hypothermia: a prospective observational pilot trial.
PLoS One 2013;8(9):e76720. Epub 2013 sep 30
PMID: 24098804
- Torsvik Ingrid, Ueland Per Magne, Markestad Trond, Bjørke-Monsen Anne-Lise
Cobalamin supplementation improves motor development and regurgitations in infants: results from a randomized intervention study.
Am J Clin Nutr 2013 Nov;98(5):1233-40. Epub 2013 sep 11
PMID: 24025626
- Ulvik Arve, Theofylaktopoulou Despoina, Midttun Øivind, Nygård Ottar, Eussen Simone J P M, Ueland Per M
Substrate product ratios of enzymes in the kynurenine pathway measured in plasma as indicators of functional vitamin B-6 status.
Am J Clin Nutr 2013 Oct;98(4):934-40. Epub 2013 sep 4
PMID: 24004893
- da Silva Vanessa R, Rios-Avila Luisa, Lamers Yvonne, Ralat Maria A, Midttun Øivind, Quinlivan Eoin P, Garrett Timothy J, Coats Bonnie, Shankar Meena N, Percival Susan S, Chi Yueh-Yun, Muller Keith E, Ueland Per Magne, Stacpoole Peter W, Gregory Jesse F
Metabolite profile analysis reveals functional effects of 28-day vitamin B-6 restriction on one-carbon metabolism and tryptophan catabolic pathways in healthy men and women.
J Nutr 2013 Nov;143(11):1719-27. Epub 2013 aug 21
PMID: 23966327
- Cope Elizabeth L, Shrubsole Martha J, Cohen Sarah S, Cai Qiuyin, Wu Jie, Ueland Per Magne, Midttun Øivind, Sonderman Jennifer S, Blot William J, Signorello Lisa B
Intraindividual variation in one-carbon metabolism plasma biomarkers.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013 Oct;22(10):1894-9. Epub 2013 aug 15
PMID: 23950212
- Schartum-Hansen Hall, Ueland Per M, Pedersen Eva R, Meyer Klaus, Ebbing Marta, Bleie Øyvind, Svingen Gard F T, Seifert Reinhard, Vikse Bjørn E, Nygård Ottar
Assessment of urinary betaine as a marker of diabetes mellitus in cardiovascular patients.
PLoS One 2013;8(8):e69454. Epub 2013 aug 6
PMID: 23936331
- Løland Kjetil H, Bleie Øyvind, Strand Elin, Ueland Per M, Nordrehaug Jan E, Garcia-Garcia Hector M, Serruys Patrick W, Nygård Ottar
Effect of folic acid supplementation on levels of circulating Monocyte Chemoattractant Protein-1 and the presence of intravascular ultrasound derived virtual histology thin-cap fibroatheromas in patients with stable angina pectoris.
PLoS One 2013;8(7):e70101. Epub 2013 jul 25
PMID: 23936148
- Sandvik Miriam Kristine, Leirgul Elisabeth, Nygård Ottar, Ueland Per Magne, Berg Ansgar, Svarstad Einar, Vikse Bjørn Egil
Preeclampsia in healthy women and endothelial dysfunction 10 years later.
Am J Obstet Gynecol 2013 Dec;209(6):569.e1-569.e10. Epub 2013 jul 27
PMID: 23899451
- Pedersen Eva Ringdal, Svingen Gard Frodahl Tveitevåg, Schartum-Hansen Hall, Ueland Per Magne, Ebbing Marta, Nordrehaug Jan Erik, Iglund Jannicke, Seifert Reinhard, Nilsen Roy Miodini, Nygård Ottar
Urinary excretion of kynurenine and tryptophan, cardiovascular events, and mortality after elective coronary angiography.
Eur Heart J 2013 Sep;34(34):2689-96. Epub 2013 jul 25
PMID: 23886918
- Shenker Natalie S, Ueland Per Magne, Polidoro Silvia, van Veldhoven Karin, Ricceri Fulvio, Brown Robert, Flanagan James M, Vineis Paolo
DNA methylation as a long-term biomarker of exposure to tobacco smoke.
Epidemiology 2013 Sep;24(5):712-6.
PMID: 23867811
- Chuang Shu-Chun, Rota Matteo, Gunter Marc J, Zeleniuch-Jacquotte Anne, Eussen Simone J P M, Vollset Stein Emil, Ueland Per Magne, Norat Teresa, Ziegler Regina G, Vineis Paolo
Quantifying the dose-response relationship between circulating folate concentrations and colorectal cancer in cohort studies: a meta-analysis based on a flexible meta-regression model.
Am J Epidemiol 2013 Oct 1;178(7):1028-37. Epub 2013 jul 17
PMID: 23863758
- van Meurs Joyce B J, Pare Guillaume, Schwartz Stephen M, Hazra Aditi, Tanaka Toshiko, Vermeulen Sita H, Cotlarciuc Ioana, Yuan Xin, Mälarstig Anders, Bandinelli Stefania, Bis Joshua C, Blom Henk, Brown Morris J, Chen Constance, Chen Yii-Der, Clarke Robert J, Dehghan Abbas, Erdmann Jeanette, Ferrucci Luigi, Hamsten Anders, Hofman Albert, Hunter David J, Goel Anuj, Johnson Andrew D, Kathiresan Sekar, Kampman Ellen, Kiel Douglas P, Kiemenev Lambertus A L M, Chambers John C, Kraft Peter, Lindemans Jan, McKnight Barbara, Nelson Christopher P, O'Donnell Christopher J, Psaty Bruce M, Ridker Paul M,

Rivadeneira Fernando, Rose Lynda M, Seedorf Udo, Siscovick David S, Schunkert Heribert, Selhub Jacob, Ueland Per M, Vollenweider Peter, Waeber Gérard, Waterworth Dawn M, Watkins Hugh, Witteman Jacqueline C M, den Heijer Martin, Jacques Paul, Uitterlinden Andre G, Kooner Jaspal S, Rader Dan J, Reilly Muredach P, Mooser Vincent, Chasman Daniel I, Samani Nilesh J, Ahmadi Kourosh R

Common genetic loci influencing plasma homocysteine concentrations and their effect on risk of coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 2013 Sep;98(3):668-76. Epub 2013 jul 3
PMID: 23824729

Jenssen Håvard Bjørke, Torsvik Ingrid, Ueland Per Magne, Midttun Øivind, Bjørke-Monsen Anne-Lise
Biochemical signs of impaired cobalamin function do not affect hematological parameters in young infants: results from a double-blind randomized controlled trial. *Pediatr Res* 2013 Sep;74(3):327-32. Epub 2013 jun 14
PMID: 23770919

Løland Kjetil H, Bleie Oyvind, Borgeraas Heidi, Strand Elin, Ueland Per M, Svardal Asbjørn, Nordrehaug Jan E, Nygård Ottar
The association between progression of atherosclerosis and the methylated amino acids asymmetric dimethylarginine and trimethyllysine. *PLoS One* 2013;8(5):e64774. Epub 2013 mai 29
PMID: 23734218

Svingen Gard Frodahl Tveitevåg, Ueland Per Magne, Pedersen Eva Kristine Ringdal, Schartum-Hansen Hall, Seifert Reinhard, Ebbing Marta, Løland Kjetil Halvorsen, Tell Grethe S, Nygård Ottar
Plasma dimethylglycine and risk of incident acute myocardial infarction in patients with stable angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013 Aug;33(8):2041-8. Epub 2013 mai 30
PMID: 23723367

Theofylaktopoulos D, Midttun Ø, Ulvik A, Ueland P M, Tell G S, Vollset S E, Nygård O, Eussen S J P M
A community-based study on determinants of circulating markers of cellular immune activation and kynurenines: the Hordaland Health Study. *Clin Exp Immunol* 2013 Jul;173(1):121-30.
PMID: 23607723

Fernández-Roig Sílvia, Cavallé-Busquets Pere, Fernandez-Ballart Joan D, Ballesteros Monica, Berrocal-Zaragoza Maria Isabel, Salat-Batlle Judith, Ueland Per M, Murphy Michelle M
Low folate status enhances pregnancy changes in plasma betaine and dimethylglycine concentrations and the association between betaine and homocysteine. *Am J Clin Nutr* 2013 Jun;97(6):1252-9. Epub 2013 apr 17
PMID: 23595875

Paul Ligi, Ueland Per Magne, Selhub Jacob
Mechanistic perspective on the relationship between pyridoxal 5'-phosphate and inflammation. *Nutr Rev* 2013 Apr;71(4):239-44. Epub 2013 mar 8
PMID: 23550784

Baltar Valéria Troncoso, Xun Wei W, Johansson Mattias, Ferrari Pietro, Chuang Shu-Chun, Relton Caroline, Ueland Per Magne, Midttun Øivind, Slimani Nadia, Jenab Mazda, Clavel-Chapelon Françoise, Boutron-Ruault Marie-Christine, Fagherazzi Guy, Kaaks Rudolf, Rohrmann Sabine, Boeing Heiner, Weikert Cornelia, Bueno-de-Mesquita Bas, Boshuizen Hendriek, van Gils Carla H, Onland-Moret N Charlotte, Agudo Antonio, Barricarte Aurelio, Navarro Carmen, Rodríguez Laudina, Castaño José María Huerta, Larrañaga Nerea, Khaw Kay-Tee, Wareham Nick, Allen Naomi E, Crowe Francesca, Gallo Valentina, Norat Teresa, Krogh Vittorio, Masala Giovanna, Panico Salvatore, Sacerdote Carlotta, Tumino Rosario, Trichopoulou Antonia, Lagiou Pagona, Trichopoulos Dimitrios, Rasmuson Torgny, Hallmans Göran, Roswall Nina, Tjønneland Anne, Riboli Elio, Brennan Paul, Vineis Paolo
A structural equation modelling approach to explore the role of B vitamins and immune markers in lung cancer risk. *Eur J Epidemiol* 2013 Aug;28(8):677-88. Epub 2013 mar 27
PMID: 23532743

de Vogel Stefan, Meyer Klaus, Fredriksen Åse, Ulvik Arve, Ueland Per Magne, Nygård Ottar, Vollset Stein Emil, Tell Grethe S, Tretli Steinar, Bjørge Tone
Serum folate and vitamin B12 concentrations in relation to prostate cancer risk—a Norwegian population-based nested case-control study of 3000 cases and 3000 controls within the JANUS cohort. *Int J Epidemiol* 2013 Feb;42(1):201-10.
PMID: 23508410

Hogeveen Marije, den Heijer Martin, Semmekrot Ben A, Sporcken Jan M, Ueland Per M, Blom Henk J
Umbilical choline and related methylamines betaine and dimethylglycine in relation to birth weight. *Pediatr Res* 2013 Jun;73(6):783-7. Epub 2013 mar 15
PMID: 23503477

Vollset Stein Emil, Clarke Robert, Lewington Sarah, Ebbing Marta, Halsey Jim, Lonn Eva, Armitage Jane, Manson JoAnn E, Hankey Graeme J, Spence J David, Galan Pilar, Børnaa Kaare H, Jamison Rex, Gaziano J Michael, Guarino Peter, Baron John A, Logan Richard F A, Giovannucci Edward L, den Heijer Martin, Ueland Per M, Bennett Derrick, Collins Rory, Peto Richard, B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration
Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals. *Lancet* 2013 Mar 23;381(9871):1029-36. PMID: 23352552

Sulo Gerhard, Vollset Stein E, Nygård Ottar, Midttun Øivind, Ueland Per Magne, Eussen Simone J P M, Pedersen Eva R, Tell Grethe S
Neopterin and kynurenine-tryptophan ratio as predictors of coronary events in older adults, the Hordaland Health Study. *Int J Cardiol* 2013 Sep 30;168(2):1435-40. Epub 2013 jan 18
PMID: 23336953

Strain J J, McSorley Emeir M, van Wijngaarden Edwin, Kobrosly Roni W, Bonham Maxine P, Mulhern Maria S, McAfee Alison J, Davidson Philip W, Shamlaye Conrad F, Henderson Juliette, Watson Gene E, Thurston Sally W, Wallace Julie M W, Ueland Per M, Myers Gary J
Choline status and neurodevelopmental outcomes at 5 years of age in the Seychelles Child Development Nutrition Study.
Br J Nutr 2013 Jul 28;110(2):330-6. Epub 2013 jan 9
PMID: 23298754

Strand Tor A, Taneja Sunita, Ueland Per M, Refsum Helga, Bahl Rajiv, Schneede Joern, Sommerfelt Halvor, Bhandari Nita
Cobalamin and folate status predicts mental development scores in North Indian children 12-18 mo of age.
Am J Clin Nutr 2013 Feb;97(2):310-7. Epub 2013 jan 2
PMID: 23283502

Midttun Øivind, Kvalheim Gry, Ueland Per Magne
High-throughput, low-volume, multianalyte quantification of plasma metabolites related to one-carbon metabolism using HPLC-MS/MS.
Anal Bioanal Chem 2013 Feb;405(6):2009-17. Epub 2012 des 13
PMID: 23232958

Eussen Simone J P M, Nilsen Roy M, Midttun Øivind, Hustad Steinar, Ijssennagger Noortje, Meyer Klaus, Fredriksen Åse, Ulvik Arve, Ueland Per M, Brennan Paul, Johansson Mattias, Bueno-de-Mesquita Bas, Vineis Paolo, Chuang Shu-Chun, Boutron-Ruault Marie Christine, Dossus Laure, Perquier Florence, Overvad Kim, Teucher Birgit, Grote Verena A, Trichopoulou Antonia, Adarakis George, Plada Maria, Sieri Sabina, Tumino Rosario, de Magistris Maria Santucci, Ros Martine M, Peeters Petra H M, Redondo Maria Luisa, Zamora-Ros Raul, Chirlaque Maria-Dolores, Ardanaz Eva, Sonestedt Emily, Ericson Ulrika, Schneede Jörn, Van Guelpen Bethany, Wark Petra A, Gallo Valentina, Norat Teresa, Riboli Elio, Vollset Stein Emil
North-south gradients in plasma concentrations of B-vitamins and other components of one-carbon metabolism in Western Europe: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study.
Br J Nutr 2013 Jul;110(2):363-74. Epub 2012 des 11
PMID: 23228223

Vogiatzoglou Anna, Smith A David, Nurk Eha, Drevon Christian A, Ueland Per M, Vollset Stein E, Nygaard Harald A, Engedal Knut, Tell Grethe S, Refsum Helga
Cognitive function in an elderly population: interaction between vitamin B12 status, depression, and apolipoprotein E e4: the Hordaland Homocysteine Study.
Psychosom Med 2013 Jan;75(1):20-9. Epub 2012 des 4
PMID: 23213264

Torsvik Ingrid Kristin, Markestad Trond, Ueland Per Magne, Nilsen Roy M, Midttun Oivind, Bjørke Monsen Anne-Lise
Evaluating iron status and the risk of anemia in young infants using erythrocyte parameters.
Pediatr Res 2013 Feb;73(2):214-20. Epub 2012 nov 20
PMID: 23168578

Jung Audrey Y, Botma Akke, Lute Carolien, Blom Henk J, Ueland Per M, Kvalheim Gry, Midttun Øivind, Nagengast Fokko, Steegenga Wilma, Kampman Ellen
Plasma B vitamins and LINE-1 DNA methylation in leukocytes of patients with a history of colorectal adenomas.
Mol Nutr Food Res 2013 Apr;57(4):698-708. Epub 2012 nov 7
PMID: 23132835

Park Jin Young, Vollset Stein Emil, Melse-Boonstra Alida, Chajès Véronique, Ueland Per Magne, Slimani Nadia
Dietary intake and biological measurement of folate: a qualitative review of validation studies.
Mol Nutr Food Res 2013 Apr;57(4):562-81. Epub 2012 okt 15
PMID: 23065735

Roth Christine, Bjørke-Monsen Anne L, Reichborn-Kjennerud Ted, Nilsen Roy M, Smith George D, Stoltenberg Camilla, Surén Pål, Susser Ezra, Ueland Per M, Vollset Stein E, Magnus Per
Use of folic acid supplements in early pregnancy in relation to maternal plasma levels in week 18 of pregnancy.
Mol Nutr Food Res 2013 Apr;57(4):653-60. Epub 2012 okt 15
PMID: 23065724

Bjørke-Monsen Anne Lise, Roth Christine, Magnus Per, Midttun Øivind, Nilsen Roy M, Reichborn-Kjennerud Ted, Stoltenberg Camilla, Susser Ezra, Vollset Stein Emil, Ueland Per Magne
Maternal B vitamin status in pregnancy week 18 according to reported use of folic acid supplements.
Mol Nutr Food Res 2013 Apr;57(4):645-52. Epub 2012 sep 24
PMID: 23001761

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Norsk hjerteinfarktregister
(Registeret er en vesentlig datakilde.)

Forskningsprosjekt 911619

Microdissection and proteomics for investigation of hypertensive kidney damage – from rats to patients

Prosjektansvarlig: **Bjørn Egil Vikse** (bjorn.vikse@med.uib.no), Helse Bergen HF

Etablering av mikrodisseksjon og proteomikk ved nyresykdom

Prosjektet har hatt som mål å etablere metode for mikrodisseksjon og proteomikk på formalin-fiksert lagret vev. Prosjektet har vist en rekke interessante resultater på rottevev og metoden virker å være svært bra. Det startes nå med utprøving på vev fra pasienter registrert i Norsk Nyrebiopsiregister og det forventes interessante resultater.

Prosjektet startet i 2010 og 2010-2011 ble brukt til å etablere metodene. Sommeren 2012 fikk vi bekreftet at metodene som var utviklet var svært vellykkete og at det kom gode resultater. Det var imidlertid nødvendig å gjøre understøttende forsøk med bruk av flere ulike typer nyrevev og per nå har vi gjennomført forsøkene som kreves til 4 ulike artikler, hvorav to-tre er nær innsending for vurdering. Vi fikk i 2013 i tillegg godkjent REK-søknad som skal etablere metodene på vev fra Norsk Nyrebiopsiregister og dette vil starte første del av 2014. Prosjektperioden var 2011-2013, men på grunn av en noe sakte start er det penger igjen og om midlene blir overført som forventet til 2014 vil vi drive prosjektet også i 2014.

Prevalensen av kronisk dialysekrevene nyresvikt har økt kraftig i de senere år og det er behov for mer forskning på årsaks mekanismer. Det er også behov for mer målrettede tiltak for å forbedre behandlingen og mer kunnskap om prognostiske faktorer er viktig i dette. Vi har i Bergen drevet Norsk Nyrebiopsiregister fra 1988 og registeret er i dag et av verdens største aktive nyrebiopsiregister. Det er enorme muligheter for forskning basert på vev fra pasienter registrert i registeret. Vi ønsket i dette prosjektet å etablere metoder som kunne brukes på lagret vev med tanke på kartlegging av mekanismer og prognostiske faktorer ved kronisk nyresykdom. Metodene omfatter mikrodisseksjon og proteomikk av det mikrodissekerte vevet. Ved mikrodisseksjon kan man spesifikt plukke ut de delene av nyren man er interessert i, for eksempel glomeruli, tubuli og karstrukturer, disse kan da analyseres separat.

Vi har gjennomført følgende studier:

1. Proteiner involvert i den glomerulære filtrasjons barrieren er redusert i mengde omtrent 30% ved hypertensiv nyreskade i rotter. Dette ble påvist ved bruk av mikrodisseksjon av glomeruli fra formalin-fiksert vev. Proteinanalysen ble gjort i Orbitrap massespektroskop. Funnet representerer trolig tidlige mekanismer ved hypertensiv nyreskade og kan være en generell mekanisme ved all nyresykdom med økt protein-utskillelse i urinen.
2. En egen studie av hypertensive rotter med og uten proteinuri viste at forandringene beskrevet i det første prosjektet var mer uttalte i rotter med proteinuri enn i rotter uten proteinuri. Funnet støtter hovedhypotesen beskrevet for studie 1. Studien ble gjennomført ved bruk av isolerte fersk-frosne hel-glomeruli og gir også metodisk støtte til studie 1.
3. Analyse av nyre-cortex (blandet tubulært, interstitielt og glomerulært vev) hos hypertensive rotter sammenliknet mot ikke-hypertensive rotter viste at proteomikk kunne identifisere en rekke interessante skademarkører og skademekanismer som tidligere kun er gjennomført ved analyse av enkelt-proteiner eller ved transkriptomikk.
4. Analyse av nyretubuli ved hypertensiv nyresykdom har identifisert en rekke endringer i protein-sammensetningen også i tubuli hos hypertensive rotter. Hypertensjon er en sykdom som primært affiserer glomeruli, men denne studien viser at forandringene i tubuli er omfattende og omfatter blant annet oppregulering av endocytose-mekanismer, men at en rekke av disse mekanismene når metningspunkt.

I tillegg til det ovenstående danner prosjektet hovedfinansiering for prosjektleder Bjørn Egil Vikse og har derfor gitt en rekke interessante resultater innenfor epidemiologisk forskning fra

Nyrebiopsiregisteret og etter svangerskapsforgiftning med videre. For detaljer vises til publikasjonsliste.

Deltakere:

Bjørn Egil Vikse (Prosjektleder, Uib/Haukeland), Hans-Peter Marti (Leder av forskningsgruppe), Kenneth Finne (PhD-kandidat, Uib), Frode Berven (Prosjektdeltaker, Uib), Heidrun Vethe (Prosjektdeltaker, Uib), Olav Tenstad (Prosjektdeltaker, Uib), Rolf K. Reed (Prosjektdeltaker, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (8)

Tøndel Camilla, Bostad Leif, Larsen Kristin Kampevold, Hirth Asle, Vikse Bjørn Egil, Houge Gunnar, Svarstad Einar
Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease.
J Am Soc Nephrol 2013 Jan;24(1):137-48.
PMID: 23274955

Sandvik Miriam Kristine, Hallan Stein, Svarstad Einar, Vikse Bjørn Egil
Preeclampsia and prevalence of microalbuminuria 10 years later.
Clin J Am Soc Nephrol 2013 Jul;8(7):1126-34. Epub 2013 mai 30
PMID: 23723340

Vikse Bjørn Egil
Pre-eclampsia and the risk of kidney disease.
Lancet 2013 Jul 13;382(9887):104-6. Epub 2013 mai 31
PMID: 23727168

Luyckx Valerie A, Bertram John F, Brenner Barry M, Fall Caroline, Hoy Wendy E, Ozanne Susan E, Vikse Bjørn E
Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease.
Lancet 2013 Jul 20;382(9888):273-83. Epub 2013 mai 31
PMID: 23727166

Schartum-Hansen Hall, Ueland Per M, Pedersen Eva R, Meyer Klaus, Ebbing Marta, Bleie Øyvind, Svingen Gard F T, Seifert Reinhard, Vikse Bjørn E, Nygård Ottar
Assessment of urinary betaine as a marker of diabetes mellitus in cardiovascular patients.
PLoS One 2013;8(8):e69454. Epub 2013 aug 6
PMID: 23936331

Knoop Thomas, Vikse Bjørn Egil, Svarstad Einar, Leh Sabine, Reisæter Anna Varberg, Bjørneklett Rune
Mortality in patients with IgA nephropathy.
Am J Kidney Dis 2013 Nov;62(5):883-90. Epub 2013 jun 21
PMID: 23796906

Sandvik Miriam Kristine, Leirgul Elisabeth, Nygård Ottar, Ueland Per Magne, Berg Ansgar, Svarstad Einar, Vikse Bjørn Egil
Preeclampsia in healthy women and endothelial dysfunction 10 years later.
Am J Obstet Gynecol 2013 Dec;209(6):569.e1-569.e10. Epub 2013 jul 27
PMID: 23899451

Skogstrand Trude, Leh Sabine, Paliege Alexander, Reed Rolf K, Vikse Bjørn E, Bachmann Sebastian, Iversen Bjarne M, Hultström Michael
Arterial damage precedes the development of interstitial damage in the nonclipped kidney of two-kidney, one-clip hypertensive rats.
J Hypertens 2013 Jan;31(1):152-9.
PMID: 23079683

Avlagte doktorgrader (2)

Miriam Sandvik
Renal disease and cardiovascular risk factors after preeclampsia
Disputert: Mai 2013
Hovedveileder: Bjørn Egil Vikse

Trude Skogstrand
Renal hypertensive fibrosis in the rat
Disputert: Mars 2013
Hovedveileder: Bjørn Egil Vikse

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Norsk nefrologiregister
(Registeret gir kun supplerende opplysninger.)

Norsk nyrebiopsiregister
(Registeret er en vesentlig datakilde.)

Forskningsprosjekt 911623

Cell-cell interactions during apoptosis of cancer cells

Prosjektansvarlig: **Xiang Wang** (Xiang.Wang@biomed.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Formation and function of TNTs in cells under apoptotic stress

To investigate cell-cell interactions during apoptosis of cancer cells, we focused on the formation and function of tunneling nanotubes (TNTs) connecting apoptotic cancer cells. Our results indicate that (1) p53 is not the master gene for TNT formation and (2) a TNT-dependent rescue effect in apoptotic stressed cells.

1. Role of tumour suppressor protein p53 in TNT formation

TNTs are present in a broad range of cell types including primary cells and cancer cell lines. The discovery that TNT-like structures exist *in vivo* suggests they may play an important role during tissue development and maintenance. TNTs facilitate intercellular transfer of various cellular components and are thought to represent a novel form of cellular communication. p53 is an important tumour suppressor protein that regulates apoptosis and more than 50% of human tumors contain a mutation or deletion in the p53 gene. A recent study reported that p53 functions as a master gene for TNT formation in astrocytes. Therefore, we have investigated in collaboration with Prof. Bjørn Tore Gjertsen's group (Haukeland University Hospital, Department of Internal Medicine) whether p53 is a key protein for the formation of TNTs.

Our data show that activation of p53 does not promote TNT formation in p53^{WT} rat pheochromocytoma PC12 cells and OCI-AML3 (acute myeloid leukemia) cells. In addition, p53-negative human osteosarcoma cell lines (SAOS-2) and mesenchymal stromal stem cells (MSCs) from bone marrow of a double knock-out (dKO) (p53^{-/-} and mouse double minute 2 (MDM2)^{-/-}) C57BL/6 mouse can form TNTs. Exogenous expression of p53 does not induce TNTs in SAOS-2 cells. In conclusion, our study revealed that p53 is not a master protein for TNT formation and further investigation is needed to dissect the molecular mechanisms underlying their formation.

2. Formation and function of TNTs in cells under apoptotic stress

Consistent with the model that TNTs are involved in cell-to-cell communication, apoptosis regulators may be transferred via TNTs between apoptotic and healthy cells and alter the fate of recipient cells. Indeed, TNTs were demonstrated to propagate death signals FasL between T lymphocytes and induce cell death. Also, TNTs may participate in the rescue of cardiomyoblasts from cell death by mesenchymal stem cells. However, the mechanism by which this transfer was accomplished under what stressed condition, remained unclear.

In this study, we show that apoptotic stimulated PC12 cells were rescued when co-cultured with healthy PC12 cells. Single cell analysis shows that stressed PC12 cells at early stages of apoptosis form a new type of TNT to interact with healthy, non-apoptotic cells. These TNTs have distinct cytoskeletal composition and biophysical properties when compared to TNTs interconnecting healthy cells. We observed that presence and transport of mitochondria in the TNTs. Importantly, when TNTs were eliminated by actin-depolymerizing drug or mitochondria of healthy cells were damaged, the rescue effect was inhibited. Our results suggest that the delivery of functional mitochondria via TNTs mediates the salvage of apoptotic cells.

Deltakere:

Xiang Wang (Prosjektleder, Uib), Ivan Rios Mondragon (Postdoktor, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Andresen V, Wang X, Ghimire S, Omsland M, Gjertsen B T, Gerdes H H
Tunneling nanotube (TNT) formation is independent of p53 expression.
Cell Death Differ 2013 Aug;20(8):1124. Epub 2013 jun 14
PMID: 23764777

Forskningsprosjekt 911627

The Norwegian randomized controlled trial of electroconvulsive therapy in treatment resistant depression in bipolar disorder

Prosjektansvarlig: **Ketil J. Ødegaard** (ketil.odegaard@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

ECT vs. medikamenter ved terapieresistent bipolar depresjon

Bipolar lidelse er karakterisert ved gjentatte stemningssvingninger gjennom livet.

Medikamentell behandling har god effekt ved manier, men er mindre effektivt ved depressive episoder. Vi gjennomfører en randomisert kontrollert multisenter studie der vi sammenligner elektrokonvulsiv (ECT) og farmakologisk behandling ved terapieresistent bipolar depresjon.

Bipolar lidelse er en affektiv lidelse, karakterisert ved gjentatte stemningssvingninger gjennom livet. Tilstanden er forbundet med økt risiko for suicid spesielt i depressive faser, betydelig funksjonstap og er en viktig årsak til uførhet. Behandlingsalternativene og effekten av disse spesielt ved de depressive fasene er fortsatt utilstrekkelige for mange pasienter. Vi gjennomfører derfor en randomisert kontrollert studie der vi sammenligner elektrokonvulsiv terapi (ECT) og farmakologisk behandling ved terapieresistent bipolar depresjon.

ECT er en effektiv behandlingsmetode ved unipolare alvorlige depresjoner, og antas på bakgrunn av klinisk erfaring å være den mest effektive behandlingen ved bipolar depresjon som responderer dårlig på medikamenter. Det foreligger imidlertid ikke randomiserte kontrollerte sammenligninger av ECT og medikamentell behandling ved bipolar depresjon.

Sikkerheten ved ECT er godt dokumentert. Kognitive bivirkninger er vanlig like etter ECT behandling, og selv om det foreligger studier som viser at ECT ikke gir langvarige kognitive bivirkninger, er dette fremdeles ikke godt nok undersøkt.

Det er gjennom flere studier vist at det er holdepunkter for at inflammasjon kan knyttes til depresjon gjennom cytokinsystemet. Få studier har til nå undersøkt disse forholdene ved bipolar depresjon. I studien ble det inkludert 73 pasienter med alvorlig terapieresistent (definert som at to medikamentelle behandlingsalternativer er prøvd) bipolar depresjon. Pasientene ble randomisert til ECT eller til medikamentell behandling. Den medikamentelle behandlingen ble bestemt fritt av behandlende lege innenfor rammene av en internasjonal anerkjent medikament-algoritme.

Studien omfatter 3 delprosjekter:

1. Sammenligning av effekt på depresjonsdybde og funksjonsnivå av de to behandlingsformene.
2. Sammenligning av bivirkninger i de to behandlingsformene med vekt på kognitive forandringer like etter behandling og etter seks måneder. Vi bruker nevropsykologiske tester som er designet for repeterte målinger og som er egnet for en symptombelastet pasientgruppe.
3. Ulike studier har vist en aktivering av Cytokinsystemet både hos pasienter med vanlig tilbakevendende depresjon og ved bipolar depresjon. I denne studien av deprimerede bipolare pasienter undersøkes inflammasjonsprosesser ved inklusjon og etter gjennomført behandling. Studien er en nasjonal multisenterstudie som utgår fra BRAIN (Bipolar Research And Innovation Network) og Regionalt forskningsnettverk for stemningslidelser (MoodNet). Alle pasientene er også inkludert i den pågående deskriptive BRAIN-studien.

Status og framdrift

Pasientinklusionen startet våren 2008 og ble avsluttet våren 2011. Siste året har hovedvekten av arbeidet lagt på å gjennomføre kontrollundersøkelser 2 år etter inklusionen, publisere data fra intervensjonsfasen, og presentere studien i ulike nasjonale og internasjonale fora.

26. Norske forskningskonferanse innen psykisk helse, 28.-30. januar 2013, Solstrand Hotell, Os.

21th European Congress of Psychiatry, 6-9 April 2013, Nice, France. P 1121: Effects on cognitive function in treatment resistant bipolar depression: ECT compared to algorithm based pharmacological treatment. U Kessler et al. European Psychiatry, Volume 28 (Suppl. 1).
[http://dx.doi.org/10.1016/S0924-9338\(13\)76224-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-9338(13)76224-2)

10th International Conference on Bipolar Disorders, Meeting of the International Society for Bipolar Disorders, June 13-16, Miami Beach; USA. P86: Treatment resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy and algorithm based pharmacological treatment. HK Schoeyen, et al. Bipolar Disorders, June 2013, Volume 15, Suppl. 1, p 137. DOI: 10.1111/bdi.12084

DGPPN 2013, Berlin, Einfluss der Behandlungsmethode – Elektrokrampftherapie oder psychopharmakologische Behandlung – auf kognitive Funktionen bei therapieresistenter bipolarer Depression. Kessler U, et al. http://www.cpo-media.net/DGPPN/2013/Kongressprogramm_deutsch/HTML/#260

Deltakere:

Arne Vaaler (Prosjektleder, Ntnu/Haukeland/Stolav), Ute Kessler (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Gunnar Morken (Prosjektdeltaker, Stolav/Ntnu), Kjetil Søren Sundet (Prosjektdeltaker, Ous/Uio), Ole Andreas Andreassen (Prosjektdeltaker, Stolav/Uio/Ous), Per Bergsholm (Prosjektdeltaker), Ulrik Fredrik Malt (Prosjektdeltaker, Uio), Åsa Hammar (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib/Uio), Helle Kristine Schøyen (Medveileder, Sus), Ketil Joachim Ødegaard (Medveileder, Haukeland)

Vitenskapelige artikler i pubmed (3)

Schoeyen Helle K, Melle Ingrid, Sundet Kjetil, Aminoff Sofie R, Hellvin Tone, Auestad Bjoern H, Morken Gunnar, Andreassen Ole A

Occupational outcome in bipolar disorder is not predicted by premorbid functioning and intelligence. Bipolar Disord 2013 May;15(3):294-305. Epub 2013 mar 26
 PMID: 23527993

Vaaler Arne E, Fasmer Ole Bernt
 Antidepressant drugs--clinical practices must change. Tidsskr Nor Lægeforen 2013 Feb 19;133(4):428-30.
 PMID: 23423211

Kessler Ute, Schoeyen Helle K, Andreassen Ole A, Eide Geir E, Hammar Åsa, Malt Ulrik F, Oedegaard Ketil J, Morken Gunnar, Sundet Kjetil, Vaaler Arne E
 Neurocognitive profiles in treatment-resistant bipolar I and bipolar II disorder depression. BMC Psychiatry 2013;13():105. Epub 2013 apr 4
 PMID: 23557429

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Oltedal L, Kessler U, Oedegaard KJ
 ECT og kognitive bivirkninger
 Best Practice, 2013

Forskningsprosjekt 911629

Is maternal folic acid supplementation beneficial for the newborn, but unsafe for the mother?

Prosjektansvarlig: **Nina Øyen** (nina.oyen@isf.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Folinsyretilskudd i svangerskapet, risiko for mor og barn

Sammenhengen mellom folinsyretilskudd og barnets risiko for medfødte misdannelser og eventuelt kreft, samt folinsyretilskudd og eventuell senere risiko for kreft hos mor, vil bli undersøkt.

Er folinsyretilskudd i svangerskapet gunstig for den nyfødte, men ugunstig for mor?

Alvorlige medfødte misdannelser påvises hos 1-2 prosent av alle fødte barn. Disse medfødte tilstandene krever omfattende oppfølging fra helsevesenets side. Folinsyretilskudd til gravide kvinner har redusert forekomsten av ryggmargsbrokk, imidlertid er det uklart om kvinners folat-status har en etiologisk betydning ved andre misdannelser. PhD stipendiat 1 vil undersøke sammenhengen mellom gravides folinsyretilskudd og ulike typer medfødte misdannelser ved hjelp av opplysninger fra Medisinsk fødselsregister og andre nasjonale helseregistre. Imidlertid er det ukjent, også internasjonalt, om folinsyretilskudd til gravide kvinner øker deres kreftrisiko. PhD stipendiat 2 vil undersøke sammenhengen mellom gravides folinsyretilskudd og eventuell risiko for senere kreft hos barnet, samt folinsyretilskudd og eventuell risiko for senere kreft hos mor ved hjelp av opplysninger fra Medisinsk fødselsregister, Kreftregisteret og andre nasjonale helseregistre.

Denne register-baserte epidemiologiske studien representerer translasjonsforskning fordi resultatene kan få betydning for videre populasjonsrettede tiltak når det gjelder forebygging av medfødte misdannelser, f eks folsyreberiking av matvarer. Studien er også av betydning for kvinnehelse.

Våre to PhD kandidater, finansiert henholdsvis av Helse Vest og Kreftforeningen, analyserer dataene parallelt for de seks planlagte artiklene. Det foreligger resultater for henholdsvis medfødte misdannelser hos barn og krefttyper hos kvinner.

Deltakere:

Jan Helge Seglem Mortensen (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Trude Gildestad (PhD-kandidat, Uib), Stein Emil Vollset (Prosjektdeltaker, Fhi/Uib), Tone Bjørge (Prosjektdeltaker, Fhi/Uib)

Forskningsprosjekt 911734

Folic acid supplementation in pregnancy - prevention of congenital heart defects?

Prosjektansvarlig: **Nina Øyen** (Nina.Oyen@isf.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Forebygger folinsyre i svangerskapet medfødte hjertefeil?

Dersom det viser seg at folinsyretilskudd i graviditeten reduserer antall medfødte hjertefeil, vil det ha betydning for forebyggelse av fødselsdefekter. Selv en liten reduksjon i antall hjertefeil ved hjelp av folinsyretilskudd i graviditeten, vil kunne redusere kostnadene ved medisinsk oppfølging av denne pasientgruppen.

Folinsyretilskudd i svangerskapet, - forebyggelse av medfødte hjertefeil?

Medfødte hjertefeil er den vanligste misdannelse på verdensbasis, dens årsak er i hovedsak ukjent, og den belastning hjertefeil medfører, er betydelige for pasienten, familiene og for samfunnet. Det har vært fremholdt at folinsyretilskudd tidlig i svangerskapet kan tenkes å redusere risikoen for medfødte hjertefeil, imidlertid mangler det fortsatt gode studier for å understøtte denne hypotesen.

Vi benytter data fra den norske Mor- og Barnundersøkelsen og den tilsvarende danske nasjonale fødselskohort i Danmark, Bedre Sundhed for Mor og Barn, for å undersøke om mors bruk av folinsyretilskudd i svangerskapet, kan redusere risikoen for medfødte hjertefeil hos deres barn. Mere enn 200 000 kvinner er rekruttert tidlig i svangerskapet i Norge og Danmark for lang-tids oppfølging av dem selv og deres barn. Blant mange spørsmål om forhold i svangerskapet, ble kvinnene spurt om de brukte folinsyretilskudd tidlig i graviditeten. Blant de fødte, er det nærmere 2000 barn med en medfødt hjertefeil. Informasjon om hjertefeil er hentet fra de medisinske fødselsregistre, utskrivningsdiagnoser og dødsårsaksregistre i henholdsvis Norge og Danmark.

Dersom det viser seg at folinsyretilskudd i graviditeten reduserer antall medfødte hjertefeil, vil det ha betydning for forebyggelse av fødselsdefekter. Selv en liten reduksjon i antall hjertefeil ved hjelp av folinsyretilskudd i graviditeten, vil kunne redusere kostnadene ved medisinsk oppfølging av denne pasientgruppen.

Deltakere:

Mads Melbye (Prosjektdeltaker), Per Magnus (Prosjektdeltaker, Uib/Uio/Fhi), Sjurdur F Olsen (Prosjektdeltaker), Stein Emil Vollset (Prosjektdeltaker, Fhi/Uib)

Korttidsprosjekt 911815

Inflammasjon ved primær hyperparathyreoidisme

Prosjektansvarlig: **Monika Christensen** (monika.christensen@med.uib.no), Helse Bergen HF

Primær hyperparathyreoidisme (pHPT) er en av de hyppigste hormonsykdommene. Pasienter med pHPT har økt risiko for kardiovaskulær sykdom. Målet med studien er å identifisere nye markører som uttrykker systemisk inflammasjon og risiko for kardiovaskulær sykdom ved pHPT.

Det er de siste årene reist spørsmål vedrørende indikasjonen for kirurgisk behandling av pHPT, og stadig flere pasienter blir henvist til kirurgi. Med denne studien håper vi å identifisere nye biomarkører som kan gi informasjon om inflammasjon og risiko for kardiovaskulær sykdom hos denne pasientgruppen. Dette kan føre til bedret seleksjon av pasienter som bør opereres for pHPT.

Vi har tidligere identifisert økt ekspresjon av gener relatert til inflammasjon (f.eks. S100A8, S100A9 og MMP9) i fettvev til pHPT pasienter. Basert på disse funnene har vi kartlagt spesifikke proteiner knyttet til inflammasjon og risiko for kardiovaskulær sykdom i blod til pasienter med pHPT. Vi har undersøkt om disse proteinene er økt hos denne pasientgruppen, samt sett på endringer i nivåene etter operasjon. I tillegg har vi undersøkt om det samsvar mellom genuttrykket i fettvevet og det sirkulerende nivået av proteinene.

Studien er en tverrsnitts studie hvor vi har sammenlignet nivået av de valgte proteinene hos pasienter med pHPT før operasjon med nivået hos friske blodgivere. Vi har også studert longitudinelle endringer etter operasjon for pHPT. Analyser av proteinene MMP9, CD14, S100A8/A9, S100A4 og RAGE er utført på blodprøver fra 57 pasienter operert for pHPT og fra en kontrollgruppe av 20 friske blodgivere. Av pasientene operert for pHPT er blodprøver ved inklusjonstidspunktet samt 1, 3 og 6 måneder etter operasjon analysert.

De aktuelle analysene for prosjektet er ferdigstilt. Resultatene er under bearbeidelse og prosjektet er ventet avsluttet i løpet av første halvdel av 2014. Foreløpige resultater viser at flere nye biomarkører som påvirkes ved inflammasjon er endret hos pasienter med pHPT i forhold til kontrollgruppen. Funnene vil bli offentliggjort i fagfelleverderte medisinske tidsskrift.

Deltakere:

Monika Christensen (Prosjektleder, Haukeland/Uib), Gunnar Mellgren (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Ingvild Sveinsgjerd Fenne (Prosjektdeltaker, Uib), Jan Erik Varhaug (Prosjektdeltaker, Uib/Uit/Haukeland)

Korttidsprosjekt 911816

Identifying genetic causes of movement disorders in a homogeneous population

Prosjektansvarlig: **Kristoffer Haugarvoll** (kristoffer.haugarvoll@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

In this study we used exome sequencing to identify genetic causes of Parkinsonian disorders, essential tremor (ET) and cervical dystonia (CD). Known causes of the disease have been screened in a family and novel candidate mutations have been identified. Several ET and CD families have also been exome sequenced and candidate mutations identified.

Parkinson disease (PD), essential tremor (ET) and cervical dystonia (CD) are common heritable movement disorders. There are a number of rare causes of familial parkinsonism (Table 1). Traditionally, genetic screening has used Sanger sequencing, but this method is time consuming and expensive when several large genes need to be screened. We have used Exome sequencing to effectively screen the whole coding region of the human genome in one experiment. Therefore, exome sequencing in familial parkinsonism can be used both to improve diagnostic accuracy and to identify novel genetic causes of parkinsonis. In this project we screened three individuals with PD from the same family using exome sequencing, in order to identify the genetic cause of late-onset, levodopa responsive PD in this family. No known genetic form of PD was found in this large family with autosomal dominant PD. We identified novel candidate mutations for PD that must be screened in additional families.

Exome sequencing has been performed in over 20 familial ET and CD patients. And candidate mutations are now being screened in additional families to identify novel genetic causes of these disorders. SNP genotyping is being used as a complementary approach to identify genetic regions that are shared (haplotypes), in order to identify founder mutations and further genetic causes of these mutations. Due to more competitive pricing of exome SNP-chips we can now genotype about 300 CD and ET patients as a part of this project.

The project has identified tremor as a part of a complex clinical spectrum in one family and SGCE-mutations as a cause of myoclonus-dystonia associated with epilepsy in another family.

Deltakere:

Kristoffer Haugarvoll (Prosjektleder, Uib/Haukeland), Laurence Bindoff (Leder av forskningsgruppe, Uib/Haukeland), Per Knappskog (Leder av forskningsgruppe, Uib), Charalampos Tzoulis (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland)

Vitenskapelige artikler i pubmed (3)

Haugarvoll Kristoffer, Johansson Stefan, Tzoulis Charalampos, Haukanes Bjørn Ivar, Bredrup Cecilie, Neckelmann Gesche, Boman Helge, Knappskog Per Morten, Bindoff Laurence A

MRI characterisation of adult onset alpha-methylacyl-coA racemase deficiency diagnosed by exome sequencing.

Orphanet J Rare Dis 2013;8():1. Epub 2013 jan 3

PMID: 23286897

Tzoulis Charalampos, Tran Gia Tuong, Schwarzmüller Thomas, Specht Karsten, Haugarvoll Kristoffer, Balafkan Novin, Lilleng Peer K, Miletic Hrvoje, Biermann Martin, Bindoff Laurence A

Severe nigrostriatal degeneration without clinical parkinsonism in patients with polymerase gamma mutations.

Brain 2013 Aug;136(Pt 8):2393-404. Epub 2013 apr 26

PMID: 23625061

Haugarvoll Kristoffer, Tzoulis Charalampos, Tran Gia T, Karlsen Bjørn, Engelsen Bernt A, Knappskog Per M, Bindoff Laurence A

Myoclonus-dystonia and epilepsy in a family with a novel epsilon-sarcoglycan mutation.

J Neurol 2013 Dec 3. Epub 2013 des 3

PMID: 24297365

Korttidsprosjekt 911817

What characterizes individuals developing chronic whiplash? The HUNT-study

Prosjektansvarlig: **Ingvard Wilhelmsen** (Ingvard.Wilhelmsen@med.uib.no), Haraldsplass Diagonale Sykehus

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Prognostiske faktorar ved kronisk nakkesleng

Etter nakkeslengulukker vert dei aller fleste raskt friske, men rundt 15 % utviklar kronisk whiplash – ein tilstand assosiert med mentale og somatiske symptom, redusert livskvalitet og redusert arbeidsførhet. I dette prosjektet undersøkte me kva faktorar som er prognostisk viktige ved kronisk whiplash.

Trass vedvarande lidning blant pasientar med kronisk whiplash veit ein lite om kva faktorar som er assosierte med utvikling av kroniske symptom etter nakkeslengulukker. Dette prosjektet består av to publiserte artiklar. I den første målte me sosio-demografi, helseåtfærd, fysisk og mental helsestatus og sjølvopplevd helse før ulukka for å undersøkje om desse faktorane var assosierte med utvikling av kroniske symptom. I den andre artikkelen undersøkte me kva faktorar som var assosierte med betring frå kronisk whiplash.

Me fann at individ som rapporterte dårleg sjølvopplevd helse alt før ulukka hadde større risiko for å utvikla kroniske symptom enn andre. Også muskel- og skjelettsmerter, andre somatiske og mentale symptom, bruk av medisinar og bruk av helsetenester før ulukka auka risikoen for å utvikla kroniske symptom. Individ som dreiv fysisk aktivitet hadde redusert risiko for kronisitet.

Vidare fann me at blant individ som alt hadde utvikla kroniske symptom, predikerte dårleg sjølvrapportert helse, symptom på angst, diffuse somatiske symptom og muskel- og skjelettsmerter eit meir kronisk forløp. Det same gjaldt for bruk av mange medisinar og helsetenester. At helse alt før ulukka og tankar om eiga helse er så viktig for utvikling og oppretthalding av kroniske symptom etter nakkeslengulukker indikerer at kronisk whiplash ikkje kun er ei organisk lidning. Individuelle tankar og forventingar ser ut til å vera av stor betydning og dette bør takast omsyn til tidleg i utreiing og rådgjeving etter nakkeslengulukker.

Funna våre har vorte presenterte i to vitenskapelige artiklar;

What characterizes individuals developing chronic whiplash? The importance of pre-injury health: The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). Solbjørg Makalani Myrtveit, Ingvard Wilhelmsen, Keith J. Petrie, Jens Christoffer Skogen, Børge Sivertsen. *Journal of Psychosomatic research*, March 2013
 Factors related to non-recovery from whiplash. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). Solbjørg Makalani Myrtveit, Jens Christoffer Skogen, Keith J. Petrie, Ingvard Wilhelmsen, Hanne Gro Wenzel, Børge Sivertsen. *International Journal of Behavioral Medicine*, September 2013

Deltakere:

Ingvard Wilhelmsen (Prosjektleder, Uib), Solbjørg Makalani Myrtveit (PhD-kandidat, Uib), Hanne Gro Wenzel (Prosjektdeltaker, Stolav/Ntnu), Keith Petrie (Prosjektdeltaker), Børge Sivertsen (Hovedveileder, Fhi/Uib), Jens Christoffer Skogen (Medveileder, Helsefonna/Fhi/Uni/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Myrtveit Solbjørg Makalani, Wilhelmsen Ingvard, Petrie Keith J, Skogen Jens Christoffer, Sivertsen Børge
 What characterizes individuals developing chronic whiplash?: The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT).
J Psychosom Res 2013 May;74(5):393-400. Epub 2013 mar 13
 PMID: 23597326

Myrtveit Solbjørg Makalani, Skogen Jens Christoffer, Petrie Keith J, Wilhelmsen Ingvard, Wenzel Hanne Gro, Sivertsen Børge
 Factors Related to Non-recovery from Whiplash. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT).
Int J Behav Med 2013 Sep 19. Epub 2013 sep 19
 PMID: 24048964

Korttidsprosjekt 911814

A study on HPV infection in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC): New options in HNSCC cancer treatment?

Prosjektansvarlig: **Hans Jørgen Aarstad** (hjaa@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

HPV ved hode-hals kreft. Nye muligheter for behandling?

Hode-hals kreftsykdom er den sjette mest vanlige kreftsykdommen i verden. Humant papilloma virus (HPV) kan forårsake hode-hals kreft. HPV forårsaket kreft har sannsynlig bedre prognose enn annen hode-hals kreft. Prosjektet kartlegger i hvor stor grad og hvorfor det er slik; særlig om immunsystemet er involvert i å forklare den gode prognosen.

Hode-hals kreftsykdom er den sjette mest vanlige kreftsykdommen i verden; mer vanlig i utviklingsland enn i den vestlige verden. Hode-hals kreftsykdom behandles primært med kirurgi og strålebehandling. Med behandling har sykdommen en 5 års overlevelse på totalt omkring 60%. Humant papilloma virus (HPV) kan infisere overflate-epitelet i munnsvelget. Over tid kan denne infeksjonen forårsake utvikling av kreftsykdom; særlig tilsvarende mandler og tungebasis. Det samme kan skje i slimhinnen andre steder i hode-hals området, men mye sjeldnere.

Våre studier har så langt vist at antallet hode-hals kreftpasienter på Vestlandet hvor hovedårsaken er HPV infeksjon er minst tredoblet i løpet av de siste femten årene. En har også funnet at prognosen til pasientene med HPV forårsaket kreft er mye bedre enn pasienter med kreft samme steder forårsaket av klassiske risikofaktorer som er tobakk og alkoholbruk. HPV positive pasienter med kreft i munnsvelget hadde i perioden 1992-2008 totalt omtrent 80 % 5 års sykdomsspesifikk overlevelse, mens det tilsvarende tallet for HPV negative pasienter var 50 %. Det var av stor betydning for prognosen mengde sykdom for de HPV negative, men ikke for de HPV positive. Det ble videre funnet at de var hos pasienter med sykdom utgående fra mandlene eller tungebasis at både hyppigheten av HPV infeksjoner var spesielt stor og prognostisk gevinst av HPV infeksjon var særlig til stede. En har også funnet at hvis pasientene hadde spredning til lymfeknuter var det 100 % samsvar mellom HPV status for kreftvevet i lymfeknutene og i primærtumor. For et utvalg av pasientene har vi videre studert ekspressionsnivå for p16, en internasjonalt brukt indirekte markør for HPV, og funnet godt samsvar. Det er imidlertid noen pasienter som er HPV positive, mens p16 negative.

En har videre studert en kohort av hode-hals kreftpasienter hvor vi tidligere har studert monocytt og lymfocytt aktivering med celler hentet fra perifert blod og sett dette opp mot prognose. En har generelt funnet at tilstedeværende aktivering signaliserer dårlig prognose. Vi har nå funnet at dette gjelder både for HPV positive og negative pasienter. En har tidligere også funnet at oppgitt livskvalitet hos hode-hals kreftpasienter predikerer overlevelse for pasientene. Nå har en påvist at denne overlevelsesprediksjonen gjelder både for HPV positive og negative pasienter. Videre vil en fortsette studiene med å kartlegge kliniske egenskaper til HPV positive versus negative pasienter, samt særlig studere immunsystemets relasjon til hode-hals kreft med særlig fokus på betydningen av tilstedeværende HPV infeksjon eller ikke.

Deltakere:

Olav Vintermyr (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland)

Vitenskapelige artikler i pubmed (10)

Olsnes Carla, Bredholt Therese, Olofsson Jan, Aarstad Hans J
OK-432-stimulated chemokine secretion from human monocytes depends on MEK1/2, and involves p38 MAPK and NF- κ B phosphorylation, in vitro.
APMIS 2013 Apr;121(4):299-310. Epub 2012 aug 31
PMID: 23030595

Østhus Arild André, Aarstad Anne K H, Olofsson Jan, Aarstad Hans J
Comorbidity is an independent predictor of health-related quality of life in a longitudinal cohort of head and neck cancer patients.
Eur Arch Otorhinolaryngol 2013 May;270(5):1721-8. Epub 2012 okt 9
PMID: 23053388

Beisland Elisabeth, Aarstad Anne K H, Osthus Arild André, Aarstad Hans J
Stability of distress and health-related quality of life as well as relation to neuroticism, coping and TNM stage in head and neck cancer patients during follow-up.
Acta Otolaryngol 2013 Feb;133(2):209-17. Epub 2012 nov 26
PMID: 23176066

Østhus Arild André, Aarstad Anne K H, Olofsson Jan, Aarstad Hans J
Prediction of survival by pretreatment health-related quality-of-life scores in a prospective cohort of patients with head and neck squamous cell carcinoma.
JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2013 Jan;139(1):14-20.
PMID: 23329087

Pedersen Ole M, Aarstad Hans J, Løkeland Turid, Bostad Leif
Diagnostic yield of biopsies of cervical lymph nodes using a large (14-gauge) core biopsy needle.
APMIS 2013 Mar. Epub 2013 mar 13
PMID: 23489251

Østhus Arild André, Aarstad Anne Kari H, Olofsson Jan, Aarstad Hans Jørgen
Prediction of 5 year survival from level of perceived distress in newly diagnosed head and neck squamous cell carcinoma patients.
Oral Oncol 2013 Sep;49(9):964-9. Epub 2013 jul 4
PMID: 23830838

Bredholt Therese, Ersvær Elisabeth, Erikstein Bjarte Skoe, Sulen André, Reikvam Håkon, Aarstad Hans Jørgen, Johannessen Anne Christine, Vintermyr Olav Karsten, Bruserud Øystein, Gjertsen Bjørn Tore
Distinct single cell signal transduction signatures in leukocyte subsets stimulated with khat extract, amphetamine-like cathinone, cathine or norephedrine.
BMC Pharmacol Toxicol 2013;14():35. Epub 2013 jul 11
PMID: 23845085

Beisland Christian, Beisland Elisabeth, Hjelle Karin M, Bostad Leif, Hjermsstad Marianne Jensen, Aarstad Anne Kari H, Aarstad Hans J
Health-related quality of life in long-term survivors after renal cancer treatment.
Scand J Urol 2013 Jul. Epub 2013 jul 24
PMID: 23883326

Aarstad Hans Jørgen, Osthus Arild André, Olofsson Jan, Aarstad Anne K H
Level of distress predicts subsequent survival in successfully treated head and neck cancer patients: a prospective cohort study.
Acta Otolaryngol 2014 Feb;134(2):211-9. Epub 2013 nov 21
PMID: 24256042

Daryapeyma Alireza, Aarstad Hans Jørgen, Wahlgren Carl-Magnus, Jonung Torbjörn
Perioperative cytokine response to infection associated with elective arterial surgery.
Vasc Endovascular Surg 2014 Feb;48(2):116-22. Epub 2013 nov 21
PMID: 24270687

Øvrige vitenskapelige artikler (3)

Beisland, E., Aarstad, H.J., Hjelle, K., Aarstad, A.K.H., Beisland, C.
Health related quality of life (HRQoL), personality and choice of coping is associated in renal cell carcinoma patients
Scand. J. Urol. 47(219), 33-34; 2013

Gudbrandsdottir, G., Reisaeter, L., Hjelle, K., Aarstad, H.J., Frugard, J., Bostad, L., Beisland, C.
Serum VEGF in patients with renal tumours and low contrast enhancement on CT can be used to predict survival and recurrence
Scand. J. Urol 47(219), 33-34. 2013

Beisland, E., Aarstad, H.J., Hjelle, K., Aarstad, A.K.H., Beisland, C.
Psychometric validation of a disease-specific health related quality of life (HRQoL) questionnaire intended to be used in
Scand. Journ. Urol. 47(219), 32-33, 2013.

Avlagte doktorgrader (1)

Arild Andre Østhus
Health related quality of life and distress scores predict survival in head and neck cancer patients
Disputert: Desember 2013
Hovedveileder: Hans Jørgen Aarstad

Utenlandsstipend 911819

Cancer and God-talk: The significance of the Bible for people living with incurable cancer

Prosjektansvarlig: **Marta Høyland Lavik** (marta.hoyland.lavik@mhs.no), Helse Stavanger HF

Relativt få studier i norsk kontekst gir kunnskap om pasienters eventuelle åndelige og eksistensielle behov når diagnosen uhelbredelig kreft er stilt. Gjennom kvalitative intervjuer med 14 palliative kreftpasienter ved Stavanger universitetssykehus drøftes slike spørsmål, og da særlig om Bibelen betyr noe for den enkelte i sykdomsperioden.

Inklusjonskriteriene i studien er at den enkelte prosjektdeltaker mottar palliativ omsorg fra Stavanger universitetssykehus og at han/hun selv definerer seg innenfor et kristent livssyn (andre religioner er ikke inkludert). Analysen av det kvalitative intervjumaterialet er gjort ved hjelp av narrative analysemetoder, og bekrefter det inntrykk som allerede er godt dokumentert i media: eksistensielle og åndelige spørsmålsstillinger kommer i framgrunnen og andre spørsmål i bakgrunnen når man er livstruende syk.

I intervjusituasjonen forteller alle deltakerne deler av livs- og sykehistorien sin, og materialet viser at egen livsfortelling blir tolket i lys av den store bibelfortellingen, og at bibelfortellingen tolkes inn i ens egen livs- og sykehistorie. Studien viser at Bibelens positive tekster om trøst, håp og framtid er avgjørende for disse 14 når det gjelder å skape mening, fatte mot, og oppleve håp i eget liv. Ingen av deltakerne legger vekt på tekster i Bibelen som handler om klage, sykdom og død. Selv om alle deltakerne er klar over at det er flere tusen år mellom situasjonen bibeltekstene ble til i og situasjonen den enkelte opplever i dag, leses tekstene eksistensielt, det vil si rett inn i egen livssituasjon. Ens egen livssituasjon leses på samme måte inn i bibeltekstene. Resultatet blir en bibellesning som fungerer terapeutisk og som oppleves livgivende når det medisinske håpet er ute.

I rapporteringsåret er to artikler publisert, og studien bidrar slik inn i både den vitenskapelige debatten og i samfunnsdebatten når det gjelder hvordan kreftpasienters åndelige og eksistensielle behov best mulig kan ivaretas. I tillegg bidrar studien til at profesjonelle og private omsorgspersoner får innblikk i utvalgte kreftpasienters refleksjoner omkring åndelige og eksistensielle tema og dermed bedre kan møte den enkeltes behov.

Deltakere:

Marta Høyland Lavik (Prosjektleder, Mhs)

Øvrige vitenskapelige artikler (2)

Lavik, Marta Høyland
Palliative pasientars forhold til bibeltekstar
Omsorg: Nordisk tidsskrift for palliativ medisin 4/2013, 39-42

Solevåg, Anna Rebecca og Lavik, Marta Høyland
Helse på kvar side? Bibel, sjukdom og funksjonshemming
Kirke & Kultur 2/2013, 160-173

Strategiske midler - billeddiagnostikk 911509

Billeddiagnostikk - MedViz - From vision to decision

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

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for gastroenterologisk ultrasonografi.

Haukeland universitetssykehus, Christian Michelsen Research og Universitetet i Bergen har dannet forskningsklyngen MedViz (www.medviz.uib.no) innen medisinsk bilde-analyse og visualisering. Visjonen for MedViz er "bedre bilder – bedre behandling".

Ved hjelp av interdisiplinært samarbeid har MedViz som mål å fremskaffe entydige visuelle beslutningsgrunnlag for diagnostikk og behandling. MedViz vil skape en sterk kjede fra grunnforskning og utdanningsprogrammer til anvendelser innen en lang rekke felt, herunder medisinske anvendelser hvor ny teknologi tas i bruk i klinisk virksomhet. MedViz vil utvikle nye kliniske metoder basert på ny software for visuell analyse, visuell beslutningsstøtte og visuell kommunikasjon. MedViz inkluderer også biomedisinsk translasjonell forskning og basalforskning innen matematikk, fysikk og informatikk. Noe av det unike med MedViz er "M2M", dvs at forskningen spenner fra "matematikk til medisin". "M2M" beskriver også at vi nå ved vårt campus har hele kjeden av bildemodaliteter som muliggjør avbildning "from molecule to man".

MedViz driver 13 ulike forskningsprosjekter innen flere bildemodaliteter som ultrasonografi, MRI og PET skanning, hvorav ett nytt prosjekt ble startet i 2013: "Multimodal imaging in non-obstructive coronary artery disease", ved professor Mai Tone Lønnebakken. Det er videre gledelig med 7 avlagte doktorgrader i MedViz i 2013. For å sikre god translasjonell forskning har MedViz vært aktive for å anskaffe dyreskannere både for ultralyd og PET-CT. I de 13 prosjektene er det flere generiske forskningstema som går som fellestema: Perfusjon, bilderegistrering og segmentering. PET forskningen i Bergen er fremdeles i oppstartfasen og MedViz samhandler tett med PET senteret og har initiert flere studier. Innen MR forskningen i MedViz er det flere nye delstudier startet opp også med foreningen til Stavanger. Prosjektet med utvikling av nye MR-baserte metoder for å beregne nyrefunksjonen er også videreutviklet i år. En sentral del av MedViz nettverket er visualiseringsgruppen ved Institutt for informatikk ved UiB og i år ble det inngått avtale med BTO om mulig kommersialisering av resultater fra Medviz prosjekt 11. Dette vil bli fulgt opp med videre utvikling i 2014, der ett av målene er å forbedre ultralydbildene slik at de danner grunnlag for bedre kommunikasjon mellom helsepersonell og pasient.

For å opprettholde nettverket og bygge nye relasjoner har vi avholdt MedViz seminarer hver måned. Seminaret blir arrangert av ulike institutter/enheter i nettverket der faglige innslag kombineres med nettverksbygging. Årlig arrangeres MedViz konferansen og denne ble i januar 2013 holdt på Hotell Terminus med 114 deltagere fra inn- og utland. Neste år planlegger vi felles konferanse med den nasjonale forskerskolen MedIm. MedViz er også aktive i etableringen av en nasjonal forskningsinfrastruktur innen medisinsk billedannelse og i etableringen av Nor-bioimaging som et ledd i satsingen mot europeisk infrastruktur, der vi fikk høy rangering ved søknad om å bli en node under Euro-BioImaging. I februar 2013 mottok vi evalueringen av MedViz aktivitet de første fem år fra et nordisk sammensatt ekspertpanel. Basert på evalueringens konklusjoner har vi etablert en ny strategi for 2014, der vi vil etablere et fysisk senter for MedViz og spisse vår aktivitet mot tre utvalgte fyrtårnprosjekt: 1. MR-baserte metoder for å beregne nyrefunksjonen, 2: Ultralydkontrollert målrettet medikamentell behandling av kreft ved hjelp av lipidbaserte mikrobobler, 3: Forbedring av ultralyddiagnostikk. Vi vil også øke vår internasjonale aktivitet gjennom å søke ekstern finansiering gjennom Horizon 2020.

Deltakere:

Ragnar Nortvedt (Prosjektleder, Uib), Arvid Lundervold (Leder av forskningsgruppe, Uib/UiO), Helwig Hauser (Leder av forskningsgruppe, Uib), Ingrid S Haldorsen (Leder av forskningsgruppe, Uib/Haukeland), Odd Helge Gilja (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/UiB), Xue-Cheng Tai (Leder av forskningsgruppe, Uib), Dag Magne Ulvang (Prosjektdeltaker, Cmr), Eli Renate Gruner (Hovedveileder, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (30)

Reikvam Håkon, Kittang Astrid Olsnes, Melve Guro, Mosevoll Knut Anders, Bentsen Pål Tore, Ersvær Elisabeth, Gjertsen Bjørn Tore, Bruserud Øystein

Targeted anti-leukemic therapy as disease-stabilizing treatment for acute myeloid leukemia relapse after allogeneic stem cell transplantation: Will it be possible to combine these strategies with retransplantation or donor lymphocyte infusions?

Curr Cancer Drug Targets 2013 Jan;13(1):30-47.

PMID: 22873213

McCormack Emmet, Silden Elisabeth, West Richard M, Pavlin Tina, Micklem David R, Lorens James B, Haug Bengt Erik, Cooper Michael E, Gjertsen Bjørn Tore

Nitroreductase, a near-infrared reporter platform for in vivo time-domain optical imaging of metastatic cancer.

Cancer Res 2013 Feb 15;73(4):1276-86. Epub 2012 des 10

PMID: 23233739

McCormack Emmet, Mujic Maja, Osdal Tereza, Bruserud Øystein, Gjertsen Bjørn Tore

Multiplexed mAbs: a new strategy in preclinical time-domain imaging of acute myeloid leukemia.

Blood 2013 Feb 14;121(7):e34-42. Epub 2012 des 12

PMID: 23243270

McCormack Emmet, Adams Katherine J, Hassan Namir J, Kotian Akhil, Lissin Nikolai M, Sami Malkit, Mujic Maja, Osdal Tereza, Gjertsen Bjørn Tore, Baker Deborah, Powlesland Alex S, Aleksic Milos, Vuidepot Annelise, Morteau Olivier, Sutton Deborah H, June Carl H, Kalos Michael, Ashfield Rebecca, Jakobsen Bent K

Bi-specific TCR-anti CD3 redirected T-cell targeting of NY-ESO-1- and LAGE-1-positive tumors.

Cancer Immunol Immunother 2013 Apr;62(4):773-85. Epub 2012 des 22

PMID: 23263452

Mustjoki S, Richter J, Barbany G, Ehrencrona H, Fioretos T, Gedde-Dahl T, Gjertsen B T, Hovland R, Hernesniemi S, Josefsen D, Koskenvesa P, Dybedal I, Markevärn B, Olofsson T, Olsson-Strömberg U, Rapakko K, Thunberg S, Stenke L, Simonsson B, Porkka K, Hjorth-Hansen H, Nordic CML Study Group (NCMLSG)

Impact of malignant stem cell burden on therapy outcome in newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients.

Leukemia 2013 Jul;27(7):1520-6. Epub 2013 jan 18

PMID: 23328954

Silden Elisabeth, Hjelle Sigrun M, Wergeland Line, Sulen André, Andresen Vibeke, Bourdon Jean-Christophe, Micklem David R, McCormack Emmet, Gjertsen Bjørn Tore

Expression of TP53 isoforms p53 β or p53 γ enhances chemosensitivity in TP53(null) cell lines.

PLoS One 2013;8(2):e56276. Epub 2013 feb 11

PMID: 23409163

Gausdal G, Wergeland A, Skavland J, Nguyen E, Pendino F, Rouhee N, McCormack E, Herfindal L, Kleppe R, Havemann U, Schwede F, Bruserud O, Gjertsen B T, Lanotte M, Ségal-Bendirdjian E, Døskeland S O

Cyclic AMP can promote APL progression and protect myeloid leukemia cells against anthracycline-induced apoptosis.

Cell Death Dis 2013;4():e516. Epub 2013 feb 28

PMID: 23449452

Kloster Martine Müller, Naderi Elin Hallan, Haaland Ingvild, Gjertsen Bjørn Tore, Blomhoff Heidi Kiil, Naderi Soheil

cAMP signalling inhibits p53 acetylation and apoptosis via HDAC and SIRT deacetylases.

Int J Oncol 2013 May;42(5):1815-21. Epub 2013 mar 8

PMID: 23483263

Reikvam Håkon, Nepstad Ina, Sulen André, Gjertsen Bjørn Tore, Hatfield Kimberley Joanne, Bruserud Øystein

Increased antileukemic effects in human acute myeloid leukemia by combining HSP70 and HSP90 inhibitors.

Expert Opin Investig Drugs 2013 May;22(5):551-63.

PMID: 23586877

Andresen V, Wang X, Ghimire S, Omsland M, Gjertsen B T, Gerdes H H

Tunneling nanotube (TNT) formation is independent of p53 expression.

Cell Death Differ 2013 Aug;20(8):1124. Epub 2013 jun 14

PMID: 23764777

Øye Ola Kristoffer, Jørgensen Katarina M, Hjelle Sigrun M, Sulen André, Ulvang Dag Magne, Gjertsen Bjørn Tore

Gel2DE - a software tool for correlation analysis of 2D gel electrophoresis data.

BMC Bioinformatics 2013;14():215. Epub 2013 jul 6

PMID: 23829206

Herfindal Lars, Myhren Lene, Gjertsen Bjørn Tore, Døskeland Stein Ove, Gausdal Gro

Functional p53 is required for rapid restoration of daunorubicin-induced lesions of the spleen.

BMC Cancer 2013;13():341. Epub 2013 jul 11

PMID: 23841896

Bredholt Therese, Ersvær Elisabeth, Erikstein Bjarte Skoe, Sulen André, Reikvam Håkon, Aarstad Hans Jørgen, Johannessen Anne Christine, Vintermyr Olav Karsten, Bruserud Øystein, Gjertsen Bjørn Tore

Distinct single cell signal transduction signatures in leukocyte subsets stimulated with khat extract, amphetamine-like cathinone, cathine or norephedrine.
 BMC Pharmacol Toxicol 2013;14():35. Epub 2013 jul 11
 PMID: 23845085

Fredly Hanne, Gjertsen Bjørn Tore, Bruserud Oystein
 Histone deacetylase inhibition in the treatment of acute myeloid leukemia: the effects of valproic acid on leukemic cells, and the clinical and experimental evidence for combining valproic acid with other antileukemic agents.
 Clin Epigenetics 2013;5(1):12. Epub 2013 jul 30
 PMID: 23898968

Fredly Hanne, Ersvær Elisabeth, Kittang Astrid Olsnes, Tsykunova Galina, Gjertsen Bjørn Tore, Bruserud Oystein
 The combination of valproic acid, all-trans retinoic acid and low-dose cytarabine as disease-stabilizing treatment in acute myeloid leukemia.
 Clin Epigenetics 2013;5(1):13. Epub 2013 aug 1
 PMID: 23915396

Pemovska Tea, Kontro Mika, Yadav Bhagwan, Edgren Henrik, Eldfors Samuli, Sz wajda Agnieszka, Almusa Henriikki, Bepalov Maxim M, Ellonen Pekka, Elonen Erkki, Gjertsen Bjørn T, Karjalainen Riikka, Kuleskiy Evgeny, Lagström Sonja, Lehto Anna, Lepistö Maija, Lundán Tuija, Majumder Muntasir Mamun, Marti Jesus M Lopez, Mattila Pirkko, Murumägi Astrid, Mustjoki Satu, Palva Aino, Parsons Alun, Pirttinen Tero, Rämetsä Maria E, Suvela Minna, Turunen Laura, Västrik Imre, Wolf Maija, Knowles Jonathan, Aittokallio Tero, Heckman Caroline A, Porkka Kimmo, Kallioniemi Olli, Wennerberg Krister
 Individualized systems medicine strategy to tailor treatments for patients with chemorefractory acute myeloid leukemia.
 Cancer Discov 2013 Dec;3(12):1416-29. Epub 2013 sep 20
 PMID: 24056683

Rizzieri David, Vey Norbert, Thomas Xavier, Huguet-Rigal Françoise, Schlenk Richard F, Krauter Jürgen, Kindler Thomas, Gjertsen Bjørn Tore, Blau Igor Wolfgang, Jacobsen Tove Flem, Johansen Malin, Bergeland Trygve, Gianella-Borradori Athos, Krug Utz
 A phase II study of elacytarabine in combination with idarubicin and of hENT1 expression in patients with acute myeloid leukemia and persistent blasts after the first induction course.
 Leuk Lymphoma 2013 Nov 21. Epub 2013 nov 21
 PMID: 24255981

Søfteland Eirik, Brock Christina, Frøkjær Jens B, Brøgger Jan, Madácsy László, Gilja Odd H, Arendt-Nielsen Lars, Simrén Magnus, Drewes Asbjørn M, Dimcevski Georg
 Association between visceral, cardiac and sensorimotor polyneuropathies in diabetes mellitus.
 J Diabetes Complications 2013 Oct 29. Epub 2013 okt 29
 PMID: 24355661

El-Salhy Magdy, Gundersen Doris, Hatlebakk Jan G, Gilja Odd Helge, Hausken Trygve
 Abnormal rectal endocrine cells in patients with irritable bowel syndrome.
 Regul Pept 2013 Dec 6;188C():60-65. Epub 2013 des 6
 PMID: 24316398

Sporea Ioan, Gilja Odd Helge, Bota Simona, Sirli Roxana, Popescu Alina
 Liver elastography - an update.
 Med Ultrason 2013 Dec;15(4):304-14.
 PMID: 24286095

Dimcevski Georg, Erchinger Friedemann G, Havre Roald, Gilja Odd Helge
 Ultrasonography in diagnosing chronic pancreatitis: new aspects.
 World J Gastroenterol 2013 Nov 14;19(42):7247-57.
 PMID: 24259955

Erchinger Friedemann, Engjom Trond, Tjora Erling, Hoem Dag, Hausken Trygve, Gilja Odd Helge, Dimcevski Georg
 Quantification of pancreatic function using a clinically feasible short endoscopic secretin test.
 Pancreas 2013 Oct;42(7):1101-6.
 PMID: 23921960

von Volkmann Hilde Løland, Havre Roald Flesland, Løberg Else Marit, Haaland Terese, Immervoll Heike, Haukeland John Willy, Hausken Trygve, Gilja Odd Helge
 Quantitative measurement of ultrasound attenuation and Hepato-Renal Index in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.
 Med Ultrason 2013 Mar;15(1):16-22.
 PMID: 23486619

Tjora Erling, Wathle Gaute, Engjom Trond, Erchinger Friedemann, Molven Anders, Aksnes Lage, Haldorsen Ingfrid Salvesen, Dimcevski Georg, Njølstad Pål Rasmus, Ræder Helge
 Severe pancreatic dysfunction but compensated nutritional status in monogenic pancreatic disease caused by carboxyl-ester lipase mutations.
 Pancreas 2013 Oct;42(7):1078-84.
 PMID: 23770712

Nylund Kim, Jirik Radovan, Mezl Martin, Leh Sabine, Hausken Trygve, Pfeffer Frank, Ødegaard Svein, Taxt Torfinn, Gilja Odd Helge

Quantitative contrast-enhanced ultrasound comparison between inflammatory and fibrotic lesions in patients with Crohn's disease.

Ultrasound Med Biol 2013 Jul;39(7):1197-206. Epub 2013 apr 30
PMID: 23643057

Kotopoulos Spiros, Eder Sabrina D, Greve Martin M, Holst Bodil, Postema Michiel

Lab-on-a-chip device for fabrication of therapeutic microbubbles on demand.

Biomed Tech (Berl) 2013 Sep 7. Epub 2013 sep 7
PMID: 24042635

Kotopoulos Spiros, Dimcevski Georg, Gilja Odd Helge, Hoem Dag, Postema Michiel

Treatment of human pancreatic cancer using combined ultrasound, microbubbles, and gemcitabine: a clinical case study.

Med Phys 2013 Jul;40(7):072902.
PMID: 23822453

Havre R, Gilja O H

Elastography and strain rate imaging of the gastrointestinal tract.

Eur J Radiol 2013 Jun 12. Epub 2013 jun 12
PMID: 23769191

Delalande Anthony, Kotopoulos Spiros, Postema Michiel, Midoux Patrick, Pichon Chantal

Sonoporation: mechanistic insights and ongoing challenges for gene transfer.

Gene 2013 Aug 10;525(2):191-9. Epub 2013 apr 6
PMID: 23566843

Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas J-M, Gilja O H, Klauser A S, Sporea I, Calliada F, Cantisani V, D'Onofrio M, Drakonaki E E, Fink M, Friedrich-Rust M, Fromageau J, Havre R F, Jenssen C, Ohlinger R, Saftoiu A, Schaefer F, Dietrich C F

EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications.

Ultraschall Med 2013 Jun;34(3):238-53. Epub 2013 apr 19
PMID: 23605169

Øvrige vitenskapelige artikler (6)

Jirik R, Nylund K, Taxt T, Mezl M, Harabi's V, Kol'a'r R, Standara M, Gilja OH.

Ultrasound Perfusion Analysis Combining Bolus Tracking and Replenishment

IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control 2013 Feb;60(2):310-9. doi: 10.1109/TUFFC.2013.2567.

Hjertaas JJ, Fosså H, Dybdahl GL, Grüner R, Lunde P, Matre K.

Accuracy of real-time single-and multi beat 3D speckle tracking echocardiography in vitro.

Ultrasound Med Biol 2013; 39:1006-14.

Haldorsen IS, Stefansson I, Grüner ER, Husby JA, Magnussen IJ, Werner HMJ, Salvesen ØO, Bjørge L, Trovik J, Taxt, T, Akslen L, Salvesen HB.

Tumor blood flow at DCE-MRI is negatively correlated to microvascular proliferation in endometrial carcinoma.

British Journal of Cancer 2013 (doi:10.1038/bjc.2013.694)

Haldorsen IS, Grüner ER, Husby, JA, Magnussen IJ, Werner HMJ, Salvesen ØO, Bjørge L, Stefansson I, Akslen L, Trovik J, Taxt T, Salvesen HB.

Dynamic contrast-enhanced MRI in endometrial carcinoma identifies patients with increased risk of recurrence.

Eur Radiol, 2013 (doi:10.1007/s00330-013-2901-3)

Chudasama K, Winnay J, Johansson S, Claudi T, König R, Haldorsen IS, Johansson B, Woo JR, Aarskog D, Sagen J, Kahn C, Molven A, Njølstad PR

SHORT syndrome with partial lipodystrophy due to impaired phosphatidylinositol 3 kinase signaling

. Am J Hum Genet 2013 (doi:10.1016/j.ajhg.2013.05.023)

Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, Cantisani V, Correas JM, D'Onofrio M, Drakonaki EE, Fink M, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Havre RF, Jenssen C, Klauser AS, Ohlinger R, Saftoiu A, Schaefer F, Sporea I, Piscaglia F

EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 1: Basic Principles and Technology.

Ultraschall Med. 2013 Apr;34(2):169-84. doi: 10.1055/s-0033-1335205. Epub 2013 Apr 4.

Avlagte doktorgrader (7)

Åsmund Rognerud Birkeland

Ultrasoniv vessel visualization: from extraction to perception

Disputert: Mai 2013

Hovedveileder: Helwig Hauser

Cagatay Turkey

Integrating computational tools in interactive and visual methods for enhancing high-dimensional data and cluster analysis

Disputert: November 2013

Hovedveileder: Helwig Hauser

Tore Grimstad
Anti-inflammatory effects of marine nutritional products in the treatment of ulcerative colitis
Disputert: Mars 2013
Hovedveileder: Trygve Hausken

Are Losnegård
Segmentation of tubular structures in biomedical images
Disputert: August 2013
Hovedveileder: Arvid Lundervold

Njål Brekke
Improved positron emission tomography through the extraction of temporal characteristics from detector system
Disputert: September 2013
Hovedveileder: Eli Renate Gruner

Kim Nylund
Ultrasound in Crohn's Disease - bowel wall characteristics and perfusion estimates using microbubbles
Disputert: Januar 2013
Hovedveileder: Odd Helge Gilja

Christian Arvei Moen
Myocardial deformation during ischemia and reperfusion
Disputert: Mai 2013
Hovedveileder: Knut Matre

Strategiske midler - billeddiagnostikk 911595

Multimodal utredning av differensiert thyreoideacancer

Prosjektansvarlig: **Martin Biermann** (martin.biermann@kir.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

PET for diagnose av skjoldbruskkjertelkreft

Positronemisjonstomografi (PET) for utredning ved tilbakefall av skjoldbruskkjertelkreft endrer behandling hos 39 % av pasientene. Dette viser en kvalitetssikringsstudie ved Haukeland universitetssykehus (HUS).

Skjoldbruskkjertelkreft utgjør ca. 1 % av alle nyoppdagete krefttilfeller i Norge med ca. 200 pasienter per år. Behandlingen er kirurgisk. Hele skjoldbruskkjertelen blir fjernet, med etterfølgende radiojodbehandling blir 85 – 90 % av pasientene helbredet. Ca. 10 % får tilbakefall i løpet av de første 10 år etter diagnosen. Utredning av disse pasientene før ny behandling er en stor utfordring.

Før etablering av PET-senteret ved HUS i april/mai 2009 ble pasienter med mistanke om tilbakefall av skjoldbruskkjertelcancer utredet med ultralyd (UL) av halsen inkl. ultralyd-veiledet prøvetaking, radiojodscintigrafi med I-131 og snittrøntgen (CT) av halsen. Siden mai 2009 ble PET-undersøkelse med radioaktivt merket druesukker (F-18-FDG) inkludert som obligatorisk del i utredningen.

51 pasienter ble undersøkt mellom mai 2009 og januar 2012. Bildediagnostikk inkl. PET viste tumorvev hos 33 pasienter (63 %): lokal tilbakefall i det sentrale halsområde hos 5, spredning til lymfeknuter hos 22 og spredning til lunge eller skjelett hos 10 pasienter. Sammenlignet med den opprinnelige ultralydundersøkelsen viste PET kreftvev i hittil ukjente områder hos 19 pasienter. Dette førte til endringer i behandlingsopplegget hos 14 pasienter (28 %): operasjon hos 8 pasienter, en mer omfattende operasjon enn opprinnelig planlagt hos 3 pasienter, stråleterapi hos 1 og lokal laserbehandling hos 1. Hos 1 pasient kunne PET avkrefte den opprinnelige kreftmistanken. Hos 2 pasienter var bildediagnostikk med PET falsk positiv (1 fokal betennelse med falsk positiv UL-veiledet finnålsbiopsi, 1 thymus). Hos 1 var scintigrafi (PET + I-131) falsk negativ, men kreft kunne påvises med UL-veiledet finnålsbiopsi. Alle diagnoser ble bekreftet med UL-veiledet finnålsbiopsi og/eller peroperative vevsprøver.

Konklusjon:

PET med radioaktivt merket druesukker endrer behandlingsopplegg hos over 28 % av pasientene og bør være en rutinemessig del av utredning ved tilbakefall av skjoldbruskkjertelkreft.

Deltakere:

Hans Kristian Haugland (Prosjektdeltaker, Haukeland), Jostein Kråkenes (Prosjektdeltaker, Haukeland/Stolav/Uib), Lars A. Akslen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Michael Brauckhoff (Prosjektdeltaker, Haukeland), Øystein Fluge (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib)

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Biermann, Martin

A simple versatile solution for collecting multidimensional clinical data based on the CakePHP web application framework
Comp Meth Prog Biomed (in press; will be PubMed) - <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.01.007>

Strategiske midler - billeddiagnostikk 911594

Improved diagnostics in Positron Emission Tomography (PET) through the extraction of temporal characteristics from detector system and tissue

Prosjektansvarlig: **Eli Renate Grüner** (Renate@fmri.no), Helse Bergen HF

The emphasis the past year has been on finalizing the PET hardware prototype with improved detection capabilities as well as further developing methodology for dynamic four-dimensional data acquisition in clinical MRI and PET.

A detector setup facilitating the measurement of simple PET coincidences has just been finalized and is now available at the clinical PET Centre, Dept of Radiology, Haukeland University Hospital, in Bergen for further testing. All elements in the setup have been optimized and implemented locally, providing a fundamental insight in all components needed for successfully detecting PET events. Furthermore, the setup outperforms the currently available commercial system in that it includes time-of-flight measurements with very high temporal detection capabilities. These time-of-flight resolution limits were simulated prior to developing the hardware components (Brekke et al, 2013). The finalized setup will be used extensively for teaching and demonstration purposes in addition to be further developed as part of ongoing basic hardware research activities (e.g. Hjertaas et al, 2013). The PET prototyping in the project has been directly related to the PhD work by MSc. Njål Brekke, who defended his thesis in 2013 through the Department of Physics and Technology, University of Bergen (Njål Brekke, "Improved Positron Emission Tomography through the extraction of temporal characteristics from detector system"). The detection capabilities of the novel, small animal PET/CT scanner at the PET centre is currently being evaluated in a novel student project (ongoing MSc. project Tordis Dahle, "Performance Evaluation of a Small-Animal PET/CT System").

Acquiring four-dimensional data facilitates the detection of organ function in time (dynamic imaging). Dynamic acquisition and data modeling has been successfully applied in a large ongoing clinical research project on endometrial carcinoma (Haldorsen et al, 2013a, Haldorsen et al, 2013b) and in studying the microvasculature of the healthy brain (Gundersen et al 2013). The involved models are currently being adapted to new clinical applications within the central nervous system. Ongoing research activities, in collaboration with the Bergen fMRI group, include combining these dynamic data (PET and MRI) with other imaging contrasts available on these modalities, i.e. MR spectroscopy. For this purpose, several biochemical phantoms have been developed during the past year (MSc project Gerard Dwyer, "Quantitative measurement of GABA with clinical MR Spectroscopy", completed 2013), and this work has been presented at international conferences.

The ongoing research activities in this project are linked to a European COST Action on PET-MRI (TD1007 "Bimodal PET-MRI molecular imaging technologies and applications for in vivo monitoring of disease and biomedical processes"). Popular science communication include a recent article in "Forskerforum" (http://www.forskerforum.no/uploads/forskerforum/pdf/Forskerforum_1_2014_pdf.pdf).

Deltakere:

Njål Brekke (PhD-kandidat, Uib/Haukeland)

Vitenskapelige artikler i pubmed (3)

Gundersen Hilde, van Wageningen Heidi, Grüner Renate
Alcohol-induced changes in cerebral blood flow and cerebral blood volume in social drinkers.
Alcohol Alcohol 2013 Mar-Apr;48(2):160-5. Epub 2012 nov 21
PMID: 23171612

Hjertaas Johannes Just, Fosså Henrik, Dybdahl Grete Lunestad, Grüner Renate, Lunde Per, Matre Knut
Accuracy of real-time single- and multi-beat 3-d speckle tracking echocardiography in vitro.
Ultrasound Med Biol 2013 Jun;39(6):1006-14. Epub 2013 apr 3
PMID: 23562013

Haldorsen Ingfrid S, Grüner Renate, Husby Jenny A, Magnussen Inger J, Werner Henrica M J, Salvesen Oyvind O, Bjørge Line, Stefansson Ingunn, Akslen Lars A, Trovik Jone, Taxt Torfinn, Salvesen Helga B
Dynamic contrast-enhanced MRI in endometrial carcinoma identifies patients at increased risk of recurrence.
Eur Radiol 2013 Oct;23(10):2916-25. Epub 2013 jun 4
PMID: 23732687

Avlagte doktorgrader (1)

Njål Brekke
Improved Positron Emission Tomography through the extraction of temporal characteristics from detector system
Disputert: September 2013, Hovedveileder: Eli Renate Gruner

Strategiske midler - billeddiagnostikk 911596

Functional imaging of endometrial cancer angiogenesis for monitoring tumor response to targeted therapy

Prosjektansvarlig: **Ingfrid Salvesen Haldorsen** (ingfrid.haldorsen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

FUNKSJONELL MR OG PET VED LIVMORKREFT

Livmorkreft er den vanligste formen for underlivskreft i Norge. Dette prosjektet søker å kartlegge kreftsvulstens egenskaper basert på funksjonelle MR- og PET undersøkelser. Vi tror prosjektet kan gi oss ny kunnskap om biomarkører av betydning for målrettet behandling av livmorkreft, sier Ingfrid S. Haldorsen ved Radiologisk avdeling.

Livmorkreft er den hyppigste formen for underlivskreft i vestlige land og forekomsten øker. Hos 15-20 % av pasientene har sykdommen et aggressivt forløp. Karydannelse (angiogenese) er nødvendig for vekst og spredning av en kreftsvulst. Vevsundersøkelser av kreftsvulster har avdekket en rekke markører som har sammenheng med økt kardannelse i svulsten. I hvilken grad de ulike markørene er uttrykt i svulsten har vist seg å påvirke sannsynlighet for tilbakefall og mulighet for helbredelse ved livmorkreft. Undersøkelser med nye avanserte MR metoder i prosjektet har kartlagt funksjonelle aspekter ved svulsten som har sammenheng med pasientens leveutsikter og med karmarkører i vevet. Aktuelle bildefunn kan derfor gi nyttig informasjon om svulstens aggressivitet og pasientens leveutsikter (1, 2).

Pasienter med nydiagnostisert livmorkreft henvist til Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssykehus har siden 2009 fått tilbud om preoperativ MR undersøkelse. De funksjonelle MR opptakene blir undersøkt spesielt med tanke på å kartlegge svulstens vekstmønster og blodforsyning. Aktuelle bildekaraktistika sammenholdes med kjente markører for sykdomsaggressivitet fra vevsundersøkelsen av svulsten utført etter operasjonen. Vi høster nå nyttige erfaringer i dette arbeidet, og har så langt inkludert over 250 pasienter i MR studien, sier Ingfrid S. Haldorsen.

Pasienter med nydiagnostisert livmorkreft får nå også tilbud om preoperativ PET undersøkelse, og omkring 150 pasienter er til nå undersøkt. Dette muliggjør en unik sammenlikning av de funksjonelle egenskapene i svulsten fremstilt ved MR- og PET undersøkelsene. Svulstens metabolisme basert på PET skal sammenholdes med kjente markører for sykdomsaggressivitet fra vevsundersøkelsen av svulsten, slik at vi kan høste ny kunnskap om den kliniske betydningen av aktuelle funksjonelle bildefunn.

Forskningsgruppen utvider nå aktiviteten ved å studere dyremodeller av svulsten med funksjonell MR og PET. På sikt håper vi at de avanserte bildeundersøkelsene kan muliggjøre tidlig igangsettelse av skreddersydd behandling tilpasset svulstens egenskaper hos den enkelte pasient. Dette håper vi vil føre til en betydelig forbedret prognose i fremtiden også for pasienter med den mest aggressive kreftformen, avslutter Ingfrid S. Haldorsen.

Deltakere:

Ingfrid S Haldorsen (Prosjektleder, Uib/Haukeland), Helga Birgitte Salvesen (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/Uib), Jenny Hild Aase Husby (PhD-kandidat, Haukeland), Eli Renate Gruner (Prosjektdeltaker, Uib), Inger Johanne Magnussen (Prosjektdeltaker, Haukeland), Jone Trovik (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Lars A. Akslen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Line Bjørge (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Øyvind Salvesen (Prosjektdeltaker, Ntnu)

Vitenskapelige artikler i pubmed (6)

Haldorsen Ingfrid S, Grüner Renate, Husby Jenny A, Magnussen Inger J, Werner Henrica M J, Salvesen Oyvind O, Bjørge Line, Stefansson Ingunn, Akslen Lars A, Trovik Jone, Taxt Torfinn, Salvesen Helga B
Dynamic contrast-enhanced MRI in endometrial carcinoma identifies patients at increased risk of recurrence.
Eur Radiol 2013 Oct;23(10):2916-25. Epub 2013 jun 4
PMID: 23732687

Haldorsen I S, Stefansson I, Grüner R, Husby J A, Magnussen I J, Werner H M J, Salvesen O O, Bjørge L, Trovik J, Taxt T, Akslen L A, Salvesen H B

Increased microvascular proliferation is negatively correlated to tumour blood flow and is associated with unfavourable outcome in endometrial carcinomas.

Br J Cancer 2014 Jan;110(1):107-14. Epub 2013 okt 31
PMID: 24178757

Chudasama Kishan Kumar, Winnay Jonathon, Johansson Stefan, Claudi Tor, König Rainer, Haldorsen Ingfrid, Johansson Bente, Woo Ju Rang, Aarskog Dagfinn, Sagen Jørn V, Kahn C Ronald, Molven Anders, Njølstad Pål Rasmus
SHORT syndrome with partial lipodystrophy due to impaired phosphatidylinositol 3 kinase signaling.

Am J Hum Genet 2013 Jul 11;93(1):150-7. Epub 2013 jun 27
PMID: 23810379

Tjora E, Wathle G, Erchinger F, Engjom T, Molven A, Aksnes L, Haldorsen I S, Dimcevski G, Raeder H, Njølstad P R
Exocrine pancreatic function in hepatocyte nuclear factor 1 β -maturity-onset diabetes of the young (HNF1B-MODY) is only moderately reduced: compensatory hypersecretion from a hypoplastic pancreas.

Diabet Med 2013 Aug;30(8):946-55. Epub 2013 apr 19
PMID: 23600988

Wathle Gaute K, Tjora Erling, Erslund Lars, Dimcevski Georg, Salvesen Oyvind O, Molven Anders, Njølstad Pål R, Haldorsen Ingfrid S

Assessment of exocrine pancreatic function by secretin-stimulated magnetic resonance cholangiopancreatography and diffusion-weighted imaging in healthy controls.

J Magn Reson Imaging 2013 May 6. Epub 2013 mai 6
PMID: 23649590

Tjora Erling, Wathle Gaute, Engjom Trond, Erchinger Friedemann, Molven Anders, Aksnes Lage, Haldorsen Ingfrid Salvesen, Dimcevski Georg, Njølstad Pål Rasmus, Ræder Helge

Severe pancreatic dysfunction but compensated nutritional status in monogenic pancreatic disease caused by carboxyl-ester lipase mutations.

Pancreas 2013 Oct;42(7):1078-84.
PMID: 23770712

Strategiske midler - billeddiagnostikk 911598

Funksjonell MRI og måltidsstimulert hjerneaktivitet

Prosjektansvarlig: **Trygve Hausken** (trygve.hausken@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for gastroenterologisk ultrasonografi.

Funksjonelle tarmlidelser er hyppig i befolkningen, ca. 20 %. Forstyrrelser i Hjerne-tarmaksen er her en sentral mekanisme. Symptomene pasienten har forverres av matinntak som kan undersøkes med fMR. I videre studier vil vi studere effekten av tryptophan fattig/rik kost samt effekt av FODMAP for å undersøke hjerneaktivitet ved hjelp av fMRI.

Funksjonelle tarmlidelser, som irritable tarmsyndrom (IBS), er utbredte kliniske syndrom som rammer store deler av den voksne befolkningen. Nyere forskning viser at diverse hjerneregioner ser ut til å være med å mediere noen av de gastrointestinelle forstyrrelsene hos pasientene. Ingen studier har tidligere brukt naturlige stimuli som provokasjon for å studere hjerneaktivitet, noe vi ønsket å gjøre i dette prosjektet.

Funksjonelle tarmslidelser som irritable tarm (IBS) og funksjonell dyspepsi (FD) er et utbredt klinisk syndrom hos ca. 25 % av befolkningen. Visceral hypersensitivitet spiller en viktig rolle i patofysiologien. Det fronto-limbisk system i hjernen ser ut til å mediere persepsjon av smertegivende distensjon av magesekken. Det autonome nervesystemet som regulerer sympaticus og vagus er viktig for å forstå visceral hypersensitivitet. I tillegg er det appetittregulerende hormoner sentrale i denne reguleringen

Funksjonell MRI er utprøvd og etablert undersøkelsesmetode til å undersøke visceral persepsjon i magesekken. Dette blir ofte gjort med ballonger, men vi vil undersøke effekten av mat som er en naturlig måte å distendere magesekken på og samtidig stimulerer kjemoreseptorene i tarm trakten. Vi har derfor vurdert effekt av ulike flytende måltid på hjernes aktivitet målt ved hjelp av funksjonell MRI (fMRI), det autonome nervesystemet ved hjelp av hjerte-rytme aktivitet og målt appetitt regulerende hormoner GLP-1 og ghrelin. Resting state og DTI funksjonell magnetisk resonans imaging (fMRI) ble derfor gjennomført før og etter at deltakerne drakk en kjøttssuppe, som er kjent for å fremprovosere symptomer hos IBS pasienter. Vi har også hatt en frisk kontrollgruppe. Videre studier som er planlagt er effekt av FODMAP og lav/høy tryptophan diet på disse pasientene. Vi regner med å få publisert 4 studier i løpet av 2014-15. I tillegg til dette vil vi i gjøre MR av tansport av maten de inntar igjennom tarmsystemet og relatere det til intervensjonen

Deltakere:

Arvid Lundervold (Medveileder, Uib/Uio)

Øvrige vitenskapelige artikler (2)

valestrand Eivind

Ultrasonografisk funksjonsundersøkelse av gastrointestinalkanalen
Oversiktsartikkel Indremedisinen 3. utgave 2013

valestrand Eivind

Random forest classification of irritable bowel syndrome from resting state fMRI and functional brain connectivity measures
Abstract og poster - MedIm Conference 2013

Strategiske midler - fedme 911519

Patofysiologi ved fedme

Prosjektansvarlig: **Gunnar Mellgren** (gunnar.mellgren@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Fedme og ernæring

Den strategiske satsningen har som hovedmål å bygge opp kompetanse og fremme et aktivt forskningsmiljø i helseregionen for å studere fedme og ernæring, inkludert overvektskirurgi, og perspektivet fra barn til voksen. Satsningen er bygget opp rundt fire delprogram, hvorav dette delprogrammet har et translasjonelt fokus på patofysiologi ved fedme.

Biobanker fra pasienter med sykkelig fedme er etablert i samarbeid mellom forskningsmiljø i helseregionen. Studier av gener og proteiner, samt bioinformatikk-baserte analyser er gjennomført og flere nye faktorer koblet til vektreduksjon hos pasienter med fedme er identifisert. Fedmedagen i Helse Vest, et årlig regionalt møte med god oppslutning (over 50 deltakere), ble arrangert i oktober 2013.

Delprosjekter:

1) Identifikasjon av fedme-relaterte gener i fettvev fra pasienter

Hormoner og andre fysiologiske stimuleringer styrer funksjonen til cellene i kroppen, gjennom avlesing/uttrykk av gener som igjen gir opphav til proteiner. Vi har studert i hvilken grad ulike gener er lest av i fettvev ved fedme og etter slankeoperasjon utført ved sykehus i Helse Vest. Underhudsfett er tatt fra personer med fedme og ett år etter bariatrisk kirurgi. Vi har brukt moderne molekylærbiologiske metoder og kartlagt genuttrykk ved fedme og endringer ved vektreduksjon. Fettvev fra buken er også sammenlignet med underhudsfettet fra den samme pasientgruppen. Mye fettvev i buken ("epleform") er knyttet til økt risiko for sykdom, mens normal lagring av fett primært i underhudsfettet ("pæreform") derimot kan være beskyttende. Studiene har identifisert nye gener som kan ha funksjonell betydning for utvikling av fedme og relaterte følgesykdommer. Noen av disse koder for transkripsjonsfaktorer (homeoproteiner og kjernereseptorer) som er viktige i differensiering av fettceller og inflammasjon.

2) Diabetes og fedme

Målet er å identifisere nye faktorer som er assosiert med fedme og risiko for diabetes mellitus. Flere studier er startet og fullført i samarbeid med forskningsgrupper i Tyskland, Sverige og USA hvor fokus er fedme-relaterte gener som er assosiert med diabetes type 2 og insulinresistens. En ny metode gjør det mulig å finne genvarianter ved sykdom som bestemmer om et gen slås av eller på, og dermed fremmer sykdomsrisiko. Vi har brukt den nye metoden til å undersøke genvarianter som øker risikoen for type 2 diabetes, påvist en spesifikk genvariant som påvirker uttrykket av genet PPAR γ i fettvev, og som dermed endrer følsomheten for hormonet insulin og cellenes håndtering av glukose og fett. Studien blir publisert i et svært anerkjent tidsskrift i 2014.

3) Funksjonelle studier av humane fettceller og dyremodeller

Med utgangspunkt i funn i pasientprøver beskrevet over har gener som har viktige funksjoner i fettvev blitt gjenstand for funksjonelle studier i isolerte fettceller og transgene mus. Umodne fettceller fra pasientprøver blir isolert, dyrket i kultur og differensiert til modne fettceller. Dermed kan vi kartlegge hvordan kandidatgenene påvirker fettcellenes funksjon. Funnene viser at noen av våre kandidatgener påvirkes under dannelsen av nye modne fettceller. Gjennom internasjonalt samarbeid studerer vi transgene mus hvor enkelte av våre kandidat-gener er slått ut ("knock out" mus).

Kroppssammensetning, ulike fettdepot, energiomsetning, respons på høy-fett diet blir kartlagt. Dette har gitt oss større innsikt i reguleringen av aktuelle gener og proteiner, og dermed ny kunnskap om endringer ved fedme som har betydning for metabolsk sykdom.

Deltakere:

Gunnar Mellgren (Prosjektleder, Haukeland/Uib), Dag Jone Stokke Fadnes (PhD-kandidat, Uib), Anne Jessica Svärd (Postdoktor, Uib), Johan Fernø (Postdoktor, Uib), Simon E Nitter Dankel (Postdoktor, Uib), Arne-Christian Mohn (Prosjektdeltaker, Helsefonna), Bjørn Gunnar Nedrebø (Prosjektdeltaker, Uib/Helsefonna), Hans Jørgen Nielsen (Prosjektdeltaker, Haukeland), Jørn V. Sagen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Oddrun Anita Gudbrandsen (Prosjektdeltaker, Uib), Villy Våge (Prosjektdeltaker, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (5)

Hoang Tuyen, Fenne Ingvild S, Madsen Andre, Bozickovic Olivera, Johannessen Mona, Bergsvåg Mari, Lien Ernst Asbjørn, Stallcup Michael R, Sagen Jørn V, Moens Ugo, Mellgren Gunnar
cAMP response element-binding protein interacts with and stimulates the proteasomal degradation of the nuclear receptor coactivator GRIP1.
Endocrinology 2013 Apr;154(4):1513-27. Epub 2013 mar 5
PMID: 23462962

Våge Villy, Nilsen Roy M, Berstad Arnold, Behme Jan, Sletteskog Nils, Gåsdal Ronny, Laukeland Camilla, Mellgren Gunnar
Predictors for remission of major components of the metabolic syndrome after biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPDDS).
Obes Surg 2013 Jan;23(1):80-6.
PMID: 23011463

Methlie Paal, Dankel Simon, Myhra Tone, Christensen Bjørn, Gjerde Jennifer, Fadnes Dag, Våge Villy, Løvås Kristian, Mellgren Gunnar
Changes in adipose glucocorticoid metabolism before and after bariatric surgery assessed by direct hormone measurements.
Obesity (Silver Spring) 2013 Dec;21(12):2495-503. Epub 2013 jun 13
PMID: 23512832

Gjessing Hanne Rosendahl, Nielsen Hans Jørgen, Mellgren Gunnar, Gudbrandsen Oddrun Anita
Energy intake, nutritional status and weight reduction in patients one year after laparoscopic sleeve gastrectomy.
Springerplus 2013;2():352. Epub 2013 jul 30
PMID: 23961416

Dankel Simon N, Degerud Eirik M, Borkowski Kamil, Fjære Even, Midtbø Lisa K, Haugen Christine, Solsvik Margit H, Lavigne Anne-Marie, Liaset Bjørn, Sagen Jørn V, Kristiansen Karsten, Mellgren Gunnar, Madsen Lise
Weight cycling promotes fat gain and altered clock gene expression in adipose tissue in C57BL/6J mice.
Am J Physiol Endocrinol Metab 2013 Dec 3. Epub 2013 des 3
PMID: 24302006

Strategiske midler - fedme 911602

Overvekt hos barn

Prosjektansvarlig: **Trond Markestad** (trond.markestad@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Overvekt har nådd epidemiske proporsjoner, men vi mangler kunnskap om endring i forekomst, årsaksforhold, effekt av forebygging og behandling, og konsekvenser hos barn. I prosjektet undersøkes vekst og vektutvikling hos barn generelt, hos overvektige barn under behandling og hos barn født ekstremt for tidlig.

Vanlig vekst og utvikling undersøkes i "Vekststudien i Bergen". I 2003-2007 ble 8299 barn undersøkt med måling av høyde, vekt, mageomfang og hudfolder, og det ble innhentet omfattende opplysninger om livsvaner. Det er avtalt med Bergen kommune å innhente oppfølgingsdata på vekst og vekt på 4770 av barna. Arbeidet fullføres våren 2014.

I 2012 er det startet et nytt prosjekt i samarbeid med Kvinneklinikken for å undersøke sammenheng mellom vekst i fosterlivet og senere. Vekstmålinger fra primærhelsetjenesten til de barna som ble fulgt opp longitudinelt under svangerskapet blir innhentet i 2014.

Effekt av intervensjon på sykkelig overvektige barn følges for en gruppe på vel 50 barn som har vært innlagt ved Barneklivikken HUS til utredning og behandling i perioden fra 2004 til 2010. Oppfølgingsdata fra 2010 og senere er lagret og kvalitetssikret, og en masteroppgave med utgangspunkt i materialet er skrevet. Våren 2014 sendes manuskript for internasjonal publisering. Arbeidet med sykkelig overvekt er videreført i 2012 med opprettelse av Poliklinikk for overvekt i samarbeid mellom Bergen kommune og Helse Bergen. I dette intervensjonsprogrammet er det lagt inn betydelige forskningsambisjoner, blant annet samles det også biobankmateriale. Første evaluering av et og to års oppfølging vil bli utført som masteroppgave i 2014-15. I februar 2014 iverksettes en randomisert studie for å undersøke effekten av familiebasert kognitiv atferdsterapi ved alvorlig overvekt. Prosjektet er opprettet i samarbeid med University of Washington, St. Louis, USA. I 2014 vil et arbeid med applikasjon for smarttelefoner som tar utgangspunkt i mange av prinsippene brukt i kognitiv atferdsbehandling, iverksettes. Prosjektet er et samarbeid mellom Karolinska instituttet, Universitetet i Bergen, Universitetet på Island, Harvard School of Public Health, Massachusetts Institute of Technology, Universitetssykehusene i Reykjavik, Bergen og Örebro og det Islandske Helsedirektoratet. Petur Juliusson, UiB, er prosjektleder. Pilotprosjekt utføres i 2014-15.

I samarbeid med Barneavdelingen, Lillehammer-Gjøvik utføres studien "Forebygging av varig overvekt hos barn". Det er samlet omfattende helseinformasjon på 1120 fem år gamle barn i 2007, særlig med relasjon til vekt og sosiale forhold. Studien er gjentatt i 2013 da barna var 11 år gamle. 50 overvektige barn fra noen av kommunene ble inkludert i et intervensjonsprogram i 2007, og vektutviklingen hos disse er sammenlignet med vektutviklingen hos tilsvarende overvektige barn fra denne studien som ikke har fått tilbud. To PhD-stipendiater arbeider med analyser og sammenskrivning av resultatene i samarbeid med Bergensgruppen.

Det er holdepunkter for at for tidlig fødte og barn som har vokst lite i fosterlivet, har økt risiko for veksthemning, overvekt, uheldig fettfordeling og for å utvikle en biokjemisk profil som tyder på økt risiko for hjerte-karsykdommer og diabetes. I Helse Vest (Barneklivikken, HUS og barneavdelingen, SUS) er en gruppe ekstremt for tidlig fødte barn og kontroller født til termin fulgt fra fødsel til 11 år, bl.a. i forhold til vekst. Barna er ferdig undersøkt, bl.a. med DXA-måling av beinmineralitetthet og fordeling av muskler og fett. Andre grupper premature følges også med tanke på vekst, vekt og helse, og det er samlet biobankmateriale med tanke på markører for hjerte-kar- og andre sykdommer. Andre deler av både prematuritetsprosjektene og overvektsprosjekter er nærmere omtalt i Prosjekt nr 911798.

Deltakere:

Petur Benedikt Juliusson (Prosjektleder, Haukeland/UiB), Trond Markestad (Leder av forskningsgruppe, Innlandet/UiB), Bente Brannsether Ellingsen (PhD-kandidat, UiB/Sus), Hege Kristiansen (PhD-kandidat, Helseførde/UiB), Heiko Bradke (PhD-kandidat), Maria Vollsæter (PhD-kandidat, UiB/Haukeland), Yngvild Sørrebø Danielsen (Postdoktor, UiB), Gunnar Mellgren (Prosjektdeltaker, Haukeland/UiB)

Vitenskapelige artikler i pubmed (4)

Danielsen Yngvild S, Nordhus Inger H, Júlíusson Petur B, Mæhle Magne, Pallesen Ståle
Effect of a family-based cognitive behavioural intervention on body mass index, self-esteem and symptoms of depression in children with obesity (aged 7-13): A randomised waiting list controlled trial.
Obes Res Clin Pract 2013 Mar-Apr;7(2):e89-e164.
PMID: 24331773

Brannsether B, Roelants M, Bjerknes R, Júlíusson P B
References and cutoffs for triceps and subscapular skinfolds in Norwegian children 4-16 years of age.
Eur J Clin Nutr 2013 Sep;67(9):928-33. Epub 2013 mai 1
PMID: 23632751

Júlíusson Pétur B, Roelants Mathieu, Nordal Eirin, Furevik Liv, Eide Geir Egil, Moster Dag, Hauspie Roland, Bjerknes Robert
Growth references for 0-19 year-old Norwegian children for length/height, weight, body mass index and head circumference.
Ann Hum Biol 2013 May;40(3):220-7. Epub 2013 feb 18
PMID: 23414181

Kristiansen Hege, Júlíusson Pétur B, Eide Geir E, Roelants Mathieu, Bjerknes Robert
TV viewing and obesity among Norwegian children: the importance of parental education.
Acta Paediatr 2013 Feb;102(2):199-205. Epub 2012 nov 27
PMID: 23121043

Effekter av overvektskirurgi

Prosjektansvarlig: **Villy Våge** (villy.vage@helse-forde.no), Helse Førde HF

Effekter av fedmekirurgi

Fedmekirurgi (vektreduserande kirurgi) er dokumentert å gje vedvarande vektreduksjon, reduksjon i fedmerelatert sjukdom, betring i helse relatert livskvalitet og auka overleving men er og forbunde med risiko for komplikasjonar. Målet med dette prosjektet er å evaluere ulike aspekt av fedmekirurgi.

I Helse Vest (HV) starta ein opp att med fedmekirurgi i 2001 (Førde), og i 2005 kom det også eit tilbod om livsstilsbehandling i institusjon for pasientar busette innafor HV. Behandlinga var eit samarbeid mellom Ebeltoft kurcenter i Danmark og Røde Kors Haugland Rehabiliteringssenter i Fjaler, og gjekk over 40 veker (16 veker samanhengande på kvar institusjon med eit åttevekers heimeopphald mellom). Deltakarane fekk eit sunt kosthald, fysisk trening, motiverande samtaler og psykisk støtte. Oppfølgingsdata vart henta inn ved telefonintervju i 2011, og vi fekk inn data på 41 av 48 pasientar. 33 av 41 (80 %) hadde enten gjennomgått (28) eller stod på venteliste (5) for fedmeoperasjon. Reduksjonen i KMI var 11,5 einingar større hjå opererte enn hjå uopererte. Blant dei opererte var der statistisk signifikant betring i kroppsmasseindeks, fedmerelatert sjukdom, eigenvurdert helse og arbeidslivsdeltaking, medan der blant uopererte var signifikant fall i kroppsmasseindeks utan signifikant endring for dei tre andre utfalla.

Betring av helse relatert livskvalitet (HRLK) er eit sentralt mål ved kirurgisk behandling av sjukleg overvekt, og det har særleg vore etterspurt langtidsdata. Vi har tidlegare publisert endring i HRLK to år etter BPDDS og viser no fem-års data for HRLK etter denne operasjonsmetoden. Studien er basert på 50 pasientar operert i tidsrommet 2001 til 2004. HRLK er kartlagt med SF-36 og HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale). Før operasjonen var gjennomsnittleg KMI 52, og score både for fysisk og mental helse var svært låge samanlikna med norsk normalbefolkning. To år etter operasjonen var gjennomsnittleg KMI 32 og fem år etter 33. To år etter operasjonen var score både for fysisk og mental helse klart forbetra og på linje med norsk normalbefolkning. Sjølv om vi fann ei forverring i fysisk og mental helse mellom to og fem år var der fortsatt signifikant betring i forhold til preoperative verdiar bortsett frå for angst der pasientane scora like høgt fem år etter operasjonen som før. Vi fann ein samanheng mellom graden av vekt tap og betring i fysisk helse.

Arbeidet med å utvikle eit norsk kvalitetsregister for fedmekirurgi har i 2013 blitt intensivert og registeret vil bli klart til oppstart i januar 2014. Villy Våge er kontaktperson for det norske arbeidet og registeret blir ein norsk versjon av SOReg (Scandinavian Obesity Surgery Registry). Hovudformålet med registeret er å dokumentere kvaliteten på fedmekirurgi i Noreg. Registeret vil også gi ein oversikt over graden av overvekt og førekomsten av fedmerelaterte sjukdommar blant dei som blir operert. Det vil gi en oversikt over tal og type inngrep per år, utvikling over tid, komplikasjonar og ressursbruk. Registeret vil kunne bli ei god kjelde til forskning. Oppfølging over tid vil kunne dokumentere endringar i fedmerelaterte sjukdommar etter operasjon. Ved å kople data mot andre norske pasientregister kan potensielle helseeffektar av fedmekirurgi studerast. På sikt vil også pasienten sine egne opplevingar med sjukleg overvekt og effekt av fedmekirurgi bli lagt inn i registeret (helse relatert livskvalitet). Eit felles skandinavisk register vil kunne vere ein døroppnar til eit større fagleg fellesskap for norske kirurgar som arbeider med fedmekirurgi.

Deltakere:

Villy Våge (Prosjektleder, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (4)

Våge Villy, Nilsen Roy M, Berstad Arnold, Behme Jan, Sletteskog Nils, Gåsdaal Ronny, Laukeland Camilla, Mellgren Gunnar
Predictors for remission of major components of the metabolic syndrome after biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPDDS).

Obes Surg 2013 Jan;23(1):80-6.

PMID: 23011463

Aasprang Anny, Andersen John Roger, Våge Villy, Kolotkin Ronette L, Natvig Gerd K

Five-year changes in health-related quality of life after biliopancreatic diversion with duodenal switch.

Obes Surg 2013 Oct;23(10):1662-8.

PMID: 23722527

Methlie Paal, Dankel Simon, Myhra Tone, Christensen Bjørn, Gjerde Jennifer, Fadnes Dag, Våge Villy, Løvås Kristian, Mellgren Gunnar

Changes in adipose glucocorticoid metabolism before and after bariatric surgery assessed by direct hormone measurements. Obesity (Silver Spring) 2013 Dec;21(12):2495-503. Epub 2013 jun 13

PMID: 23512832

Andersen John Roger, Aadland Eivind, Nilsen Roy Miodini, Våge Villy

Predictors of Weight Loss are Different in Men and Women After Sleeve Gastrectomy.

Obes Surg 2013 Nov 18. Epub 2013 nov 18

PMID: 24242844

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

ANdersen JR, Stokke MH, Tøsdal MB, Robertson L, Våge V.

Livsstilsbehandling i institusjon – oppfølging seks år etter

Sykepleien Forskning 2013 8(1): 36-44

Mental helse og metabolisme etter bariatrisk kirurgi - ein kontrollert studie

Prosjektansvarlig: **John Roger Andersen** (john.andersen@hisf.no), Helse Førde HF

Prediktorar for suksess etter fedmekirurgi

Føremålet med prosjekt er å undersøke kvifor nokre pasientar oppnår større vektreduksjon -og har større forbetring i helserelatert livskvalitet enn andre etter fedmekirurgi. Fleire oversiktsartiklar har konkludert med at desse spørsmåla lyt det fokuserast meir på. Forskingsgruppa består av personar både frå USA og Noreg.

Prosjektet er ein del av Helse Førde si satsing: «Multidisiplinær tilnærming til sjukleg overvekt». Vi har publisert to artiklar i prosjektet i 2013. I den første artikkelen undersøkte vi preoperative prediktorar for vektreduksjon etter fedmekirurgi med metoden "sleeve gastrectomy" hos 160 pasientar. Her fann vi at mannleg kjønn, låg preoperativ kroppsmasseindeks og røyking predikerte høgare vektreduksjon (prosentvis tap av overvekta) to år etter operasjon. Vi gjorde også kjønnsespesifikke analysar. Her fann vi at ung alder og det å ha diabetes predikerte høgare vektreduksjon hos menn, medan å ha ein betalt jobb og ikkje ha ein diagnose med angst eller depresjon predikerte høgare vektreduksjon hos kvinner. Dersom den eksterne validiteten i denne studien kan stadfestast så betyr det at vi i framtida må gjere slike analysar på kvart kjønn.

I den andre artikkelen undersøkte vi endringar i helserelatert livskvalitet i ein femårsperiode etter fedmekirurgi med metoden "duodenal switch". Det er svært få langtidsstudiar på akkurat dette. Vi fann at pasientane rapporterte om store forbetringar i helserelatert livskvalitet etter operasjon. Eit og to år etter operasjon var verdiane for helserelatert livskvalitet på nivå med den generelle befolkninga. I perioden mellom to og fem år etter operasjon observerte vi derimot ein liten til moderat nedgang i helserelatert livskvalitet, men den var likevel vesentleg betre etter fem år - enn den var preoperativt. Unnataket var symptom på angst som ikkje forbeta seg etter operasjon, og dette er noko vi må undersøke nærmare. Vi fann også at vektreduksjonen heldt seg stabil i heile femårsperioden etter kirurgi. Endring i helserelatert livskvalitet var berre svakt korrelert med grad av vektreduksjon, noko som nok skuldast at dei aller fleste pasientane hadde oppnådd ein stort varig vektta.

I 2013 ferdigstilte vi ein oversiktsartikkel der vi undersøkte studiar som har rapportert langtidsresultat i høve helserelatert livskvalitet etter fedmekirurgi. Vi har også ferdigstilt ein artikkel om arbeidslivsdeltaking og fedme og ein om meistringsforventning for matvanar hos personar som gjennomgår fedmekirurgi.

I 2014 står det att å skrive tre artiklar. Den første omhandlar i kva grad pasientane sin metabolske profil predikerar endring i vekt etter fedmekirurgi. Den andre er ein langtidsstudie i høve til arbeidslivsdeltaking etter fedmekirurgi. Den tredje studien er ein ikkje-randomisert kontrollert studie der vi undersøker vektreduksjon og helserelatert livskvalitet etter tre ulike typar fedmekirurgi.

Vi skreiv også eit bokkapitel i 2013. Det omhandlar livskvalitet og fedme og vert ein del av boka "Integrative Weight Management", som kjem ut på Springer i 2014.

Forskingsgruppa arrangerer ein internasjonal fedmekonferanse i Balestrand 18-20 juni i 2014. Den skal handle om fedmen sin kompleksitet.

<http://complexobesity.net>

Deltakere:

John Roger Andersen (Prosjektleder, Hisf), Geir Kåre Resaland (Prosjektdeltaker, Hisf), Gerd Karin Natvig (Prosjektdeltaker, Uis/Uib), Haldis Økland Lier (Prosjektdeltaker, Helsefonna/Haukeland), Olav Martin Kvalheim (Prosjektdeltaker, Hisf/Uib), Ronette Loganzo Kolotkin (Prosjektdeltaker, Hisf), Roy Miodini Nilsen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Tone Flølo (Prosjektdeltaker), Villy Våge (Prosjektdeltaker, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Aasprang Anny, Andersen John Roger, Våge Villy, Kolotkin Ronette L, Natvig Gerd K
Five-year changes in health-related quality of life after biliopancreatic diversion with duodenal switch.
Obes Surg 2013 Oct;23(10):1662-8.
PMID: 23722527

Andersen John Roger, Aadland Eivind, Nilsen Roy Miodini, Våge Villy
Predictors of Weight Loss are Different in Men and Women After Sleeve Gastrectomy.
Obes Surg 2013 Nov 18. Epub 2013 nov 18
PMID: 24242844

Strategiske midler - helsefag 911822

Barn med alvorlig utviklingsavvik; foreldres parkvalitet og mors psykososiale helse

Prosjektansvarlig: **Elen Siglen** (elen.siglen@gmail.com), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering.

Psychosocial aspects of parenting children with severe developmental disorders

Å få et barn med en utviklingsforstyrrelse er en stor utfordring for foreldrene, og kan lede til helsemessige konsekvenser. De opplever psykisk og fysisk stress og selv velfungerende parforhold brytes. Det etterlyses en evaluering av foreldrenes og barnets behov, i hvilken grad disse er møtt, og hvordan situasjonen best kan tilrettelegges.

Denne studien er tildelt korttidsstipend fra Regional helsefaglig forskningsatsning i 2013. Det benyttes data fra Den Norske Mor og Barn- undersøkelsens spørreskjema nr. 5, som sendes ut til deltakerne når barnet er 18 mnd. Vi ser på korrelasjonen mellom mors eventuelle bekymring for barnets utvikling på dette tidspunktet, og tilfredshet med parforholdet og psykososial helse. Foreløpige analyser viser en sterk korrelasjon mellom det å være bekymret for barnets utvikling og både parkvaliteten og mors psykososial helse. Resultatene fra studien ble presentert ved European Society of Human Genetics Conference i Paris i juni 2013. Artikkelen basert på resultatene er under skiving.

Denne artikkelen blir et delprosjekt til det som planlegges som et PhD-prosjekt. Det er behov for mer forskningsbasert kunnskap om hvordan foreldre opplever helse- og sosialtjenestetilbudet og hvordan det går med parforholdet når barnet har et alvorlig utviklingsavvik. I det videre prosjektet vil vi derfor sende ut en spørreskjemapakke til foreldre til barn med alvorlig utviklingsavvik. Her vil de bli bedt om å gjøre en evaluering av det tjenestetilbudet de og barnet mottar, og besvare spørreskjema om sin tilfredshet med parforholdet de er i samt utvalgte psykososiale variabler. Intensjonen er å komme med forslag til et forbedret helsetjenestetilbud til denne gruppen, samt identifisere karakteristika i foreldrenes livssituasjon som gjør dem sårbare for situasjonen de står overfor. I dette videre arbeidet er det etablert samarbeid med Regionalt Kompetansesenter for Habilitering og Rehabilitering, som i 2014 finansierer en pilotundersøkelse til prosjektet. Prosjektet ble presentert ved Den Nasjonale Forskningskonferansen i Habilitering i Bergen i oktober 2013.

Deltakere:

Edith Victoria Lunde (Prosjektdeltaker), Frode Thuen (Hovedveileder, Hib), Birgitte Espehaug (Medveileder, Hib), Irene Bircow Elgen (Medveileder, Uib/Haukeland)

Strategiske midler - helsefag 911755

Effekt på morbiditet og mortalitet av sjekklister i behandlingsforløpet for kirurgiske pasienter

Prosjektansvarlig: **Anette Storesund** (anette.storesund@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Effekt av sjekklister for kirurgiske pasienter

Trygg kirurgis sjekklister har vært i bruk på operasjonsstuer i Helse Bergen siden 2009. Vi innfører nå sjekklister som dekker hele den kirurgiske prosessen og skal måle effekt på komplikasjoner, lengde på sykehusopphold og dødsfall. Pålitelighet og gyldighet av sykehusets egne pasientadministrative data skal også undersøkes.

Internasjonale studier viser at bruk av sjekklister for personalet som skal behandle kirurgiske pasienter reduserer komplikasjoner og dødelighet. Siden 2008 har WHO's Trygg Kirurgi sjekklister blitt innført på operasjonsstuer ved over 3000 sykehus, på Haukeland universitetssykehus siden 2009. Det er mange studier på effekter av sjekklister. Vi vet at uønskede hendelser som kan gi komplikasjoner og dødsfall også oppstår før og etter selve operasjonen, og ikke bare inne på operasjonsstuene. I Nederland er det utviklet sjekklister for hele det kirurgiske forløpet. Vi er godt i gang med å implementere det tverrfaglige sjekklistesystemet som er en hybrid av sjekklister fra Nederland (før og etter operasjon) og Trygg kirurgi sjekklister som allerede er i bruk.

Hovedmål for mitt prosjekt i 2013 var å gjøre en systematisk litteratur oversikt av publiserte studier som har målt effekt av sjekklister i helsevesenet. Vi identifiserte 7408 studier. Av disse oppfylte trettifire studier inklusjonskriteriene. Vi konkluderte med at sjekklister kan være effektive verktøy for å øke pasientsikkerhet på flere områder: Bedre kommunikasjon; reduksjon av uønskede hendelser; flere følger vedtatte prosedyrer og retningslinjer; og man kan få redusert antall komplikasjoner og dødsfall. Prepublisert i *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* i 2013, endelig publikasjon 2014, PMID 24116973.

Prosjektet skal videre undersøke effekter av å innføre det kunnskapsbaserte tverrfaglige sjekklistesystemet i hele behandlingsforløpet for kirurgiske pasienter på 3 kirurgiske avdelinger på Haukeland universitetssykehus, og sammenligne med andre avdelinger og sykehus som ikke skal få innført det nye systemet i samme tidsperiode. Primære effektmål er dødelighet, komplikasjoner og lengde på sykehusopphold som følge av kirurgisk behandling. Vi skal også undersøke pålitelighet og gyldighet av sykehusenes egne pasientadministrative data for disse effektmålene. Dette gjøres ved å sammenligne diagnoser (ICD-10 koder) ved utskrivning med faktiske opplysninger i den enkelte journal for et utvalg pasienter.

Deltakere:

Arvid Steinar Haugen (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Eirik Søfteland (Hovedveileder, Haukeland), Hans Flaatten (Medveileder, Haukeland/Uib), W. Nortvedt Monica (Medveileder, Uio/Hib)

Livskvalitet og psykososiale faktorer hos hode/hals kreftpasienter

Prosjektansvarlig: **Anne Kari Aarstad** (Anne.Kari.Aarstad@hib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Hode-hals kreftsykdom er verdens sjette vanligste kreftsykdom. Vi studerer livskvalitet og distress hos hode-hals kreftpasienter. Personlighet og valg av psykologisk mestringsstrategi i forhold til kreftsykdommen er viktig for rapportert livskvalitet og distress. Lav oppgitt livskvalitet og distress predikerer senere lav overlevelse.

Hode-hals kreftsykdom er verdens sjette vanligste kreftsykdom; vanligere i utviklingsland enn i industrialiserte land. Sykdommen forårsakes vanligvis av tobakk og alkoholbruk, men også HPV virus er nevnt som årsak til sykdommen. Sykdommen behandles med kirurgi og strålebehandling. Vi studerer livskvalitet hos hode-hals kreftpasienter. Vi har funnet at livskvaliteten gjerne er nedsatt ved diagnose, og forverres under behandling, men øker deretter omtrent til nivået ved start av behandling. En har funnet at personlighet og valg av psykologisk mestringsstrategi i forhold til kreftsykdommen er viktigere for individuell oppgitt nivå av livskvalitet enn direkte behandlingsrelaterte faktorer når det har gått mer enn ett år siden primær behandling ble avsluttet. En har videre funnet at lav oppgitt livskvalitet både ved diagnose og mer enn ett år etter avsluttet behandling predikerer senere lav overlevelse.

En har også studert oppgitt distress hos pasientene og funnet nært slektskap mellom distress-score og livskvalitet både når det gjelder scoringsnivå og sammenheng mellom behandlings-relaterte og psykologiske variabler. Også distress-score predikerer overlevelse på samme måte som livskvalitet. Både for distress og oppgitt livskvalitet er det noen få pasienter med lave score som bærer det meste av risikoen. En arbeider nå med å studere distress og livskvalitet hos en kohort som omfatter alle norske hode-hals kreftpasienter diagnostisert de siste 5 årene. Videre har vi studert pasienter med nyrekreft; og funnet de samme sammenhenger mellom psykologiske og livskvalitet/distress faktorer hos nyrekreftpasienter som hos hode-hals kreftpasienter. Dette prosjektet arbeider vi videre med. Vi mener at aktuelle prosjekt vil bidra vesentlig til å vise hva som er av betydning for hvordan pasientene opplever sin livskvalitet, samt vise hvorfor det er viktig å ha fokus på livskvaliteten til kreftpasienter.

Deltakere:

Arild Andre Østhus (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Elisabeth Beisland (PhD-kandidat, Hib), Hans Jørgen Aarstad (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (4)

Beisland Elisabeth, Aarstad Anne K H, Osthus Arild André, Aarstad Hans J
Stability of distress and health-related quality of life as well as relation to neuroticism, coping and TNM stage in head and neck cancer patients during follow-up.
Acta Otolaryngol 2013 Feb;133(2):209-17. Epub 2012 nov 26
PMID: 23176066

Østhus Arild André, Aarstad Anne K H, Olofsson Jan, Aarstad Hans J
Prediction of survival by pretreatment health-related quality-of-life scores in a prospective cohort of patients with head and neck squamous cell carcinoma.
JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2013 Jan;139(1):14-20.
PMID: 23329087

Østhus Arild André, Aarstad Anne Kari H, Olofsson Jan, Aarstad Hans Jørgen
Prediction of 5 year survival from level of perceived distress in newly diagnosed head and neck squamous cell carcinoma patients.
Oral Oncol 2013 Sep;49(9):964-9. Epub 2013 jul 4
PMID: 23830838

Beisland Christian, Beisland Elisabeth, Hjelle Karin M, Bostad Leif, Hjermstad Marianne Jensen, Aarstad Anne Kari H, Aarstad Hans J
Health-related quality of life in long-term survivors after renal cancer treatment.
Scand J Urol 2013 Jul. Epub 2013 jul 24
PMID: 23883326

Øvrige vitenskapelige artikler (2)

Beisland, E., Aarstad, H.J., Hjelle, K., Aarstad, A.K.H., Beisland, C.

Health related quality of life (HRQoL), personality and choice of coping is associated in renal cell carcinoma patients
Scand. J. Urol. 47(219), 33-34.

Beisland, E., Aarstad, H.J. Hjelle, K., Aarstad, A.K.H., Beisland, C.
Psychometric validation of a disease-specific health related quality of life (HRQoL) questionnaire intended to be used
Scand J. Urol. 47(219), 10-11

Avlagte doktorgrader (1)

Arild Andre Østhus

Health related quality of life and distress scores predict survival in head and neck cancer patients

Disputert: Desember 2013

Hovedveileder: Hans Jørgen Aarstad

Strategiske midler - mindre helseforetak 911517

Multidisiplinær tilnærming til behandling, oppfølging og rehabilitering av mennesker med sykkelig overvekt

Prosjektansvarlig: Jon Bolstad (jon.bolstad@helse-forde.no), Helse Førde HF

Multidisiplinær tilnærming til sjukleg overvekt

Hovudmålsetjinga for denne strategiske forskingssatsinga er å byggje eit multidisiplinært forskings- og kompetansemiljø innan sjukleg overvekt, og forbetre førebygging, behandling og rehabilitering av barn og vaksne med sjukleg overvekt. Både kliniske, fysiologiske, biokjemiske data og sjølvrapporterte data er inkludert.

Hovudvekta i forskingssatsinga har vore effektar av overvektsbehandling på kort og lang sikt. Det siste året har førebyggings- og folkehelseperspektiv fått større vekt.

Gjennomført i 2013:

To prosjekt har fått støtte til oppstart av PhD-prosjekt og artikkelskriving med tanke på eksternfinansiering. Det eine prosjektet (Hege Kristiansen) ser på samhengane mellom overvekt og fedme hos barn, og rolla til sosiodemografiske, familie- og livsstilsfaktorar. Ein nyttar data både frå Vekststudien i Bergen og frå Belgia. Første artikkel er publisert, artikkel nummer to er under arbeid.

Det andre prosjektet er ei samarbeid med satsinga «Prioritering på tvers av kliniske fagområder», der vi samfinansierer eit eittårs-stipend til Ulrikke Hernes. Prosjektet ser på arbeidslivsdeltaking og prediktorar for dette før og etter fedmekirurgi. Første artikkel er innsendt og neste artikkel er under arbeid.

Prosjektet "Effektar av overvektskirurgi» rapporterer på eige prosjektnummer (911600, Villy Våge). Ein undersøker her kliniske og molekylære effektar av ulike typar operasjonar.

Mange hundre serumprøver frå fedmeopererte, livsstilspasientar, kontrollar, og barn er analyserte. Det er mellom anna analysert prøver av overvektspasientar tekne før operasjon og på ulike tidspunkt etter operasjon, for å sjå på korttids- og langtidseffektar av fedmekirurgi. Feittsyreprofilane er analysert med multivariat dataanalyse. I tillegg er det køyrt MR-analysar. Fleire inviterte foredrag på internasjonale kongressar. To artiklar er publiserte og fleire manus er under arbeid. (Olav M Kvalheim)

Ei av målsetjingane for satsinga er at kompetanse skal overførast til andre fagmiljø i Helse Førde. Eit prosjekt ser på effektar av behandling av pasientar med kronisk losjesyndrom (Jan R Orlin). Her nyttar ein på fleire område same utkommemål som ved overvektsoperasjonar. Første artikkel er publisert, neste artikkel er innsendt. Vidare er det starta opp eit samarbeid med forskingsmiljøet innan psykisk helse i Helse Førde.

To prosjekt i forskingssatsinga fekk frå 2013 finansiering frå dei opne midlane i HV: Predictive factors of success following obesity surgery (John R Andersen, postdoc) og Metabolic inflammation before and after profound fat loss (Dag Jone Fadnes, PhD-stipend). Desse rapporterer på egne nummer.

Leiing, samarbeid og nettverksbygging:

Styringsgruppe for den strategiske forskingssatsinga er leia av adm.dir. Jon Bolstad. Mentorar for satsinga er Gunnar Mellgren, Monica Nortvedt og Arnold Berstad.

Dei fleste prosjekta har eit regionalt samarbeid med andre helseforetak og UiB, Fleire har også nasjonalt og internasjonalt samarbeid. Ein internasjonal konferanse er planlagt i juni 2014: «The complexity of obesity: Scandinavian perspectives" <http://www.complexobesity.net/>.

Arrangørar er Helse Førde, UiB og Høgskulen i Sogn og Fjordane.

I juni 2013 vart det arrangert forskingsseminar i Førde med rundt 50 deltakarar, der dei fleste av dei rundt 20 presentasjonane var vitenskaplege arbeid av lokale forskarar. I oktober var det eit felles seminar om mellom Helse Fonna, Haraldsplass diakonale sjukehus og Helse Førde, knytt til den

strategiske forskingsatsinga for mindre foretak i HV. Her deltok toppleiinga ved institusjonane og sentrale forskarar, rundt 30 personar.

Deltakere:

John Roger Andersen (Leder av forskningsgruppe, Hisf), Anny Aasprang (PhD-kandidat, Hisf/Uib), Dag Jone Stokke Fadnes (PhD-kandidat, Uib), Eivind Aadland (PhD-kandidat, Hisf), Eli Natvik (PhD-kandidat, Uib), Randi Jepsen (PhD-kandidat, Hisf/Uib), Geir Kåre Resaland (Prosjektdeltaker, Hisf), Hege Kristiansen (Prosjektdeltaker, Helseførde/Uib), Jan Roar Orlin (Prosjektdeltaker), Marit Solheim (Prosjektdeltaker, Hisf), Tarja Rajalahti (Prosjektdeltaker), Tvedt Kari Eldal (Prosjektdeltaker, Hisf), Ulrikke Johanne Hernæs (Prosjektdeltaker, Uib), Gerd Karin Natvig (Hovedveileder, Uis/Uib), Olav Martin Kvalheim (Medveileder, Hisf/Uib), Ronette Loganzo Kolotkin (Medveileder, Hisf), Villy Våge (Medveileder, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (6)

Aadland Eivind, Andersen John Roger, Anderssen Sigmund Alfred, Kvalheim Olav Martin
Physical Activity versus Sedentary Behavior: Associations with Lipoprotein Particle Subclass Concentrations in Healthy Adults.
PLoS One 2013;8(12):e85223. Epub 2013 des 27
PMID: 24386464

Aasprang Anny, Andersen John Roger, Våge Villy, Kolotkin Ronette L, Natvig Gerd K
Five-year changes in health-related quality of life after biliopancreatic diversion with duodenal switch.
Obes Surg 2013 Oct;23(10):1662-8.
PMID: 23722527

Kristiansen Hege, Júlíusson Pétur B, Eide Geir E, Roelants Mathieu, Bjerknes Robert
TV viewing and obesity among Norwegian children: the importance of parental education.
Acta Paediatr 2013 Feb;102(2):199-205. Epub 2012 nov 27
PMID: 23121043

Natvik Eli, Gjengedal Eva, Råheim Målfrid
Totally changed, yet still the same: patients' lived experiences 5 years beyond bariatric surgery.
Qual Health Res 2013 Sep;23(9):1202-14. Epub 2013 aug 6
PMID: 23921810

Orlin Jan Roar, Oen Jarle, Andersen John Roger
Changes in leg pain after bilateral fasciotomy to treat chronic compartment syndrome: a case series study.
J Orthop Surg Res 2013 Apr 5;8(1):6. Epub 2013 apr 5
PMID: 23561303

Våge Villy, Nilsen Roy M, Berstad Arnold, Behme Jan, Sletteskog Nils, Gåsdal Ronny, Laukeland Camilla, Mellgren Gunnar
Predictors for remission of major components of the metabolic syndrome after biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPDDS).
Obes Surg 2013 Jan;23(1):80-6.
PMID: 23011463

Øvrige vitenskapelige artikler (2)

Aadland E, Andersen JR, Anderssen SA, Kvalheim OM
Impact of physical activity and diet on lipoprotein particle concentrations in severely obese women.
Clinical Obesity 2013; 3(6): 202-213

Andersen JR, Stokke MH, Tøsdal MB, Robertson L, Våge V
Six-year Follow-up of a Residential Lifestyle Intervention Program for Morbid Obesity.
Sykepleien Forskning. 2013; 8: 36-44.

Strategiske midler - mindre helseforetak 911518

Behandlingslinjer og samhandling i helsetenesta

Prosjektansvarlig: **Olav Klausen** (olav.klausen@helse-fonna.no), Helse Fonna HF
Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingsskjeder.

Aktivitet og oppnådde resultat for "Nettverk for forskning på behandlingslinjer og samhandling" i 2013

Helse Fonna oppretta i 2009 «Nettverk for forskning på behandlingslinjer og samhandling» som del av ei tematisk strategisk satsing i Helse Vest med føremål om å stimulere forskningsaktivitet i mindre helseforetak og private ideelle organisasjonar. I 2013 hadde nettverket seks tilsette som produserte 13 vitenskaplege publikasjonar av ulike slag.

Resultat

Nettverket har i prosjektperioden 2009-2013 hatt 13 prosjekt (3 på PhD- eller høgare nivå) i porteføljen. Gjennom ei rekke forskingsfaglege arrangement, ved forskingsfagleg rådgjeving (mentorar) og ved å bidra til finansiering av prosjekt har nettverket stimulert til forskningsaktivitet i Helse Fonna og ved Høgskolen Stord-Haugesund, samt bidratt med fagleg rettleiing til masterstudentar ved Høgskolen i Oslo og masterstudiet i helseleing, helseøkonomi og kvalitetsforbetring ved SEVU/UiB. Nettverket har formalisert samarbeid med fleire norske og internasjonale institusjonar.

I 2013 arrangerte nettverket tre opne kurs/workshops med forskingsfagleg innhald med nasjonale eller internasjonale kursleiarar, mellom anna ein workshop om standardisering av behandlingslinjer (pasientforløp) i samarbeid med European Pathway Association (E-P-A).

Nettverket er i 2013 kreditert 7 vitenskaplege artiklar og 6 andre publikasjonar (tala for heile nettverksperioden er hhv 19 og 15). Dei fleste prosjekta er tverrfaglege og i fire prosjekt er brukarperspektivet sentralt. Nettverket rår over ein database med data om koordinering/samhandling i helsetenesta som kan gi mange framtidige publikasjonar.

«Nettverk for forskning på behandlingslinjer og samhandling» vert vidareført i 2014. I framtida kan nettverket bidra til Helse Fonna og regionen sin forskingsproduksjon ved å ferdigstille påbyrja prosjekt og artiklar, ved forskingsfagleg rettleiing av nye kandidatar, og ved å nytte det kompetente internasjonale nettverket av mentorar som er opparbeidd i perioden 2009-2013. I tillegg kan forskingsstrategi og forskings-administrative rutinar nyttast vidare.

Deltakere:

Eva Aaker Biringer (Prosjektleder, Helsefonna), Olav Godtfred Klausen (Leder av forskningsgruppe, Helsefonna), Merete Røthing (Prosjektdeltaker, Helsefonna), Miriam Hartveit (Prosjektdeltaker, Helsefonna/UiB), Sverre Størkson (Prosjektdeltaker), Øivind Johnsen (Prosjektdeltaker), Kris Vanhaecht (Medveileder)

Vitenskapelige artikler i pubmed (7)

Van Houdt Sabine, Heyrman Jan, Vanhaecht Kris, Sermeus Walter, De Lepeleire Jan
Care pathways across the primary-hospital care continuum: using the multi-level framework in explaining care coordination.
BMC Health Serv Res 2013;13():296. Epub 2013 aug 6
PMID: 23919518

Van Houdt Sabine, Heyrman Jan, Vanhaecht Kris, Sermeus Walter, De Lepeleire Jan
An in-depth analysis of theoretical frameworks for the study of care coordination.
Int J Integr Care 2013 Apr;13():e024. Epub 2013 jun 27
PMID: 23882171

Seys Deborah, Deneckere Svin, Sermeus Walter, Van Gerven Eva, Panella Massimiliano, Bruyneel Luk, Mutsvari Timothy, Bejarano Rafaela Camacho, Kul Seval, Vanhaecht Kris
The Care Process Self-Evaluation Tool: a valid and reliable instrument for measuring care process organization of health care teams.
BMC Health Serv Res 2013;13():325. Epub 2013 aug 19
PMID: 23958206

Dreesen Mira, Foulon Veerle, Hiele Martin, Vanhaecht Kris, De Pourcq Lutgart, Pironi Loris, Van Gossum André, Arends Jann, Cuerda Cristina, Thul Paul, Bozzetti Frederico, Willems Ludo

Quality of care for cancer patients on home parenteral nutrition: development of key interventions and outcome indicators using a two-round Delphi approach.

Support Care Cancer 2013 May;21(5):1373-81. Epub 2012 des 11
PMID: 23229653

Hartveit Miriam, Thorsen Olav, Biringe Eva, Vanhaecht Kris, Carlsen Benedicte, Aslaksen Aslak

Recommended content of referral letters from general practitioners to specialised mental health care: a qualitative multi-perspective study.

BMC Health Serv Res 2013;13():329. Epub 2013 aug 19
PMID: 23958371

Thorsen Olav, Hartveit Miriam, Baerheim Anders

The consultants' role in the referring process with general practitioners: partners or adjudicators? a qualitative study.

BMC Fam Pract 2013;14():153. Epub 2013 okt 11
PMID: 24118941

Røthing Merete, Malterud Kirsti, Frich Jan C

Caregiver roles in families affected by Huntington's disease: a qualitative interview study.

Scand J Caring Sci 2013 Nov. Epub 2013 nov 18
PMID: 24237139

Strategiske midler - mindre helseforetak 911599

Interface between primary care and specialist mental health care - the referral letters

Prosjektansvarlig: **Miriam Hartveit** (miriam.hartveit@helse-fonna.no), Helse Fonna HF
Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingsskjeder.

Henvisningers kvalitet og funksjon innen psykisk helsevern

Henvisninger danner grunnlaget for å sikre pasienter koordinert helsehjelp. Ved psykisk lidelse er koordinasjon av ulike helsetjenestetiltak og tilgjengelighet av spesialisthelsetjeneste viktig. Studier viser at henvisningene er mangelfulle. Vi vet imidlertid ikke hvilke konsekvenser dette har for pasientene og sykehusene.

Henvisninger danner grunnlaget for prioritering av pasienter og planlegging av en koordinert tjeneste. En rekke studier indikerer at disse brevene er mangelfulle. Hvilke konsekvenser disse manglene har, vet vi imidlertid ikke. Denne studiens målsetting er å a) undersøke hvilken informasjon henvisninger til spesialisert psykisk helsevern for voksne bør inneholde, b) utvikle og undersøke egenskapene til en sjekkliste for å måle kvaliteten på henvisninger, og c) definere valide indikatorer for kvaliteten på helsetjenesten som følge av kvaliteten på henvisninger. Dette vil danne grunnlaget for eksplorasjon av i hvilken grad kvaliteten på henvisninger har betydning for organisatoriske, faglige og pasientrelaterede resultat.

Studien bygger på Medical Research Councils retningslinje for forskning på "complex interventions". Det benyttes både kvalitative og kvantitative metoder i et trinnvis design. I trinn 1 utvikles en standard for anbefalt innhold i henvisninger til spesialisert psykisk helsevern gjennom bruk av multiperspektive gruppeintervju og en Delphi-prosess for å velge ut den viktigste informasjonen. Standarden vil bli testet ved dens egenskaper som et instrument for å måle kvalitet på henvisninger. I trinn 2 utvikles valide, funksjonelle og sensitive indikatorer på konsekvenser av kvaliteten på henvisninger ved bruk av gruppeintervju, systematisk litteraturgjennomgang og ekspertpanel i tråd med RAND Appropriateness method.

Per januar 2014 er utviklingen av en standard for innhold i henvisninger fullført og publisert; pasientrepresentanter, fastleger, psykiatere, psykologspesialister, psykiatriske sykepleiere og ledere har gjennom gruppeintervjuer og spørreundersøkelse definert en standard for henvisninger som vektlegger koordinering mellom eksisterende tiltak og spesialisthelsetjenestens bidrag, og pasientmedvirkning i større grad enn generelle eller somatiske standarder. Sjekklisten er utviklet og testet, og forventes publisert i løpet av de nærmeste dagene; over 40 prioriteringsansvarlige i Helse Vest regionen har deltatt i utviklingen, og sjekklisten er vurdert til å være valid og reliabiliteten er høy under gitte forutsetninger. Utviklingen av indikatorer (trinn 2) er fullført; gruppeintervjuer og litteraturoppsummering dannet grunnlaget for utvelgelsen av indikatorer som ble gjennomført av tre separate ekspertpanel. Fire av de 16 foreslåtte indikatorene ble anbefalt. Dette arbeidet forventes å bli innsendt for publisering i februar/mars 2014.

Studien gjennomføres med stipend fra Nettverk for forskning på behandlingsslinjer og samhandling i helsetenesta, i samarbeid med Institutt for global helse og samfunnsmedisin ved Universitetet i Bergen og European Pathway Assosiation.

Deltakere:

Olav Thorsen (PhD-kandidat, Uib/Sus), Bengt Åhgren (Postdoktor), Eva Aaker Biring (Postdoktor, Helsefonna), Jørg Assmuss (Postdoktor, Uni/Uib/Haukeland), Oddbjørn Hove (Postdoktor, Helsefonna), Aslak Aslaksen (Hovedveileder, Uib/Haukeland), Kjell Haug (Medveileder, Uib), Kris Vanhaecht (Medveileder)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Thorsen Olav, Hartveit Miriam, Baerheim Anders
The consultants' role in the referring process with general practitioners: partners or adjudicators? a qualitative study.
BMC Fam Pract 2013;14():153. Epub 2013 okt 11
PMID: 24118941

Hartveit Miriam, Thorsen Olav, Biringer Eva, Vanhaecht Kris, Carlsen Benedicte, Aslaksen Aslak
Recommended content of referral letters from general practitioners to specialised mental health care: a qualitative multi-
perspective study.
BMC Health Serv Res 2013;13():329. Epub 2013 aug 19
PMID: 23958371

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Hartveit M, Biringer E, Åhgren B, Vanhaecht K and Aslaksen A
Should we introduce Care Pathways to Mental Health Care - a literature review
Poster at European Pathway Conference, Glasgow, Scotland. June 2013

Strategiske midler - mindre helseforetak 911516

Aldring og helse

Prosjektansvarlig: **Anette Hylén Ranhoff** (anette.hylen.ranhoff@haraldsplass.no), Haraldsplass Diakonale Sykehus

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM).

I satsingen inngår tre prosjekter: 1. Ortogeriatriske muskelsvinn (sarkopeni), bensjorhet (osteoporose) og ernæring hos eldre hoftebruddpasienter. 2. Hvordan selekttere gamle, hjemmeboende pasienter til best mulig behandling og rehabilitering på sykehjem etter en akutt sykehusinnleggelse? 3. Prognose ved tykktarmskreft, eldre vs. yngre pasienter.

1. Ortogeriatriske muskelsvinn (sarkopeni)

HDS har en ortogeriatrisk enhet for eldre med hoftebrudd hvor man har geriatrisk tverrfaglig kompetanse i samarbeid med ortopedisk. Det er blitt opprettet et lokalt kvalitetsregister med mulighet for framtidige forskningsprosjekter. Pr. 31.12.13 er det inkludert 256 pasienter med informert samtykke fra HDS.

Doktorgradsprosjektet: Muskelsvinn (sarkopeni), bensjorhet (osteoporose) og ernæring hos eldre med hoftebrudd har inkludert pasienter siden oktober 2011. Formålet er å kartlegge bentetthet, ernæringsstatus og muskelmasse for å se om dette har betydning for nye brudd, funksjon og dødelighet et år etter hoftebruddet. Prosjektet er et multisenterprosjekt hvor det i tillegg til HDS også inkluderes pasienter ved HUS og Diakonhjemmet Sykehus. Pr.31.12.13 er 292 pasienter inkludert og inklusjonen er avsluttet. Ett års oppfølging vil bli avsluttet i desember 2014. I tillegg samarbeides det med revmatologisk avd. HUS (bentetthetsmålinger) og Norsk Institutt for Sjømat- og ernæringsforskning (NIFES) (vurdering av ernæringsstatus). Artikkel er under utarbeidelse. I tillegg har prosjektet blitt presentert med abstrakt på følgende kongresser: - 9th congress of the EUGMS 2013 og Regional kvalitetsregisterkonferanse i Helse Vest 21. november 2013. Steihaug ble i 2013 tildelt doktorgradsstipend fra Helse Vest.

2. Samhandling sykehus- sykehjem

Storetveit I: benytter seg av pasientmateriale fra RCT opprinnelig initiert av Bergen kommune og analysert av eksternt firma. Har forlenget oppfølgingstiden for pasientene til et år. I tillegg er pålitelige effektmål som dødelighet og bruk av sykehus- og omsorgstjenester innhentet. Artikkel er sendt inn og er til revidering i internasjonalt tidsskrift.

Storetveit II: for å få mer kunnskap om hvem som er mest egnet for dette tilbudet er det startet en oppfølgingsstudie basert på et pasientregister. I registeret registreres forhold før akutt sykdom og sykehusinnleggelse, funn ved bred tverrfaglig geriatrisk utredning, behandlingsutfall og videre forløp. I tillegg samles informasjon om sykehusinnleggelse et år etter utskrivelse. Inklusjon ble påbegynt i juni 2011 og pr. 31.12.13 er 912 pasienter inkludert. 546 av dem har hatt 1 års oppfølging. En artikkel er blitt publisert. I tillegg har prosjektet blitt presentert med tre abstrakter ved 9th congress of the EUGMS 2013. Prosjektet ble i 2013 tildelt samhandlingsmidler fra Helse Vest for 2014 og 2015.

3. Prognose ved tykktarmskreft

Dette er et stort prosjekt som har fått noe driftsmidler fra satsningen «Aldring og helse». Siden 2007 er over 400 pasienter operert for tykktarmskreft ved HDS blitt inkludert i prosjektet. Målet er å finne faktorer som bedrer overlevelsesprosenten. Pasientene er blitt fulgt opp med etterkontroller i tre år. Prosjektet samarbeider med både nasjonale og internasjonale grupper på området. 13.-14. juni 2013 arrangerte prosjektgruppen en stor internasjonal forskerkonferanse innen tykktarmskreft på Haraldsplass Diakonale sykehus. Konferansen samlet over 70 deltagere fra hele verden.

Deltakere:

Jenny Foss Abrahamsen (Prosjektleder), Kristian Eeg Storli (PhD-kandidat, Uib), Ole Martin Steihaug (PhD-kandidat, Uib), Britt Pedersen (Prosjektdeltaker), Bård Erik Bogen (Prosjektdeltaker, Uib), Cathrine Haugland (Prosjektdeltaker), Ingvild Eide Graff (Prosjektdeltaker, Nifes), Jo Kåre Herfjord (Prosjektdeltaker), Kristin Sæle (Prosjektdeltaker, Haukeland), Paal Naalsund (Prosjektdeltaker, Uis), Roy Miodini Nilsen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Sabine Ruths (Prosjektdeltaker, Uni/Uib), Anette Hylén Ranhoff (Hovedveileder, Uio/Uib/Diakonsyk), Karl Søndena (Hovedveileder, Uib), Clara Gram Gjesdal (Medveileder, Haukeland/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (3)

Storli Kristian E, Søndena Karl, Furnes Bjørg, Eide Geir Egil

Outcome after Introduction of Complete Mesocolic Excision for Colon Cancer Is Similar for Open and Laparoscopic Surgical Treatments.

Dig Surg 2013 Sep 10;30(4-6):317-327. Epub 2013 sep 10

PMID: 24022524

Stanisavljevic Luka, Søndena Karl, Storli Kristian Eeg, Leh Sabine, Nesvik Idunn, Gudlaugsson Einar, Bukholm Ida, Eide Geir Egil

The total number of lymph nodes in resected colon cancer specimens is affected by several factors but the lymph node ratio is independent of these.

APMIS 2013 Oct 26. Epub 2013 okt 26

PMID: 24164093

Storli K E, Søndena K, Furnes B, Nesvik I, Gudlaugsson E, Bukholm I, Eide G E

Short term results of complete (D3) vs. standard (D2) mesenteric excision in complete (D3) vs. standard (D2) mesenteric excision in colon cancer shows improved outcome of complete mesenteric excision in patients with TNM stages I-II.

Tech Coloproctol 2013 Dec 20. Epub 2013 des 20

PMID: 24357446

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Abrahamsen, JF, Nilsen, RM, Haugland, C, Ranhoff, AH

Predictors for return to own home and being alive at 6 mths after nursing home intermediate care following acute hosp.

European Geriatric Medicine, 2013

Strategiske midler - psykisk helse 911436

The neurocognitive profile in remitted MDD patients

Prosjektansvarlig: **Åsa Hammar** (aasa.hammar@uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Den nevropsykologiske funksjonsprofilen hos tidligere deprimerte pasienter

Mange som er rammet av alvorlig depresjon vil oppleve at de sliter med f.eks. hukommelse, konsentrasjon og oppmerksomhet og dette er noe som er tidligere dokumentert. Det er imidlertid fremdeles uklart hvordan denne kognitive svikten utvikler seg over tid. Prosjektet kartlegger den nevrokognitive profilen hos tidligere deprimerte pasienter.

Alvorlig depresjon rammer mer enn 350 millioner mennesker på verdensbasis, i følge tall fra WHO. Forekomsten av depresjon øker. Å oppleve at man sliter med f.eks. hukommelse, konsentrasjon og å ha problemer med å få fullført oppgaver, er ikke uvanlig når man er deprimert. Dette er også dokumentert i tidligere forskning og det har vært antatt at denne svikten vil normalisere seg i takt med symptombedring. Nyere forskning tyder på at dette ikke er et riktig bilde og at noen aspekter i den kognitive svikten kan vedvare over tid også når man er frisk.

Vekten av å kartlegge den nevropsykologiske profilen over tid hos pasienter som er rammet av alvorlig depresjon har blitt mer aktuell i senere tid. Dette forskningsprosjektet vil belyse hvordan kognitive funksjoner, så som hukommelse, oppmerksomhet og det vi kaller eksekutive funksjoner (funksjoner som har med planlegging, evne til fleksibilitet, impuls kontroll og regulering å gjøre) utvikler seg over tid i faser av symptombedring og tilfrisking. Funn i forskningsgruppen viser at mange pasienter fremdeles sliter med spesifikke kognitive funksjoner selv om de er symptomfrie. Evne til å hemme automatiserte ferdigheter (inhibisjon) er et eksempel. Dette kan blant annet ha betydning for om man klarer å stoppe f.eks. grubling og negative tanker. Det er også fremkommet at selv når man er delvis symptomfri eller helt symptomfri, så vil mange slite med å huske informasjon hvis man bare får høre den en gang, sammenlignet med friske kontroller. Men om man får repetert denne informasjonen så vil man huske like godt som kontrollgruppen. Det er også viktig å kartlegge den kognitive profilen når man skal tilbake til skole eller jobb, etter f.eks. en sykemeldingsperiode, slik at både forventninger og tilrettelegging er tilpasset for optimal fungering.

Foreliggende studie undersøker den nevrokognitive profilen hos deprimerte pasienter som har få eller ingen symptomer på depresjon. Alle deltakere blir undersøkt ved to tilfeller, ved inklusjon og etter 1 år. Et viktig fokus i studien vil være om kognitiv svikt ved inklusjon er assosiert med økt risiko for nye episoder av depresjon. Videre vil kartlegging av den nevrokognitive profilen i remisjon danne grunnlag for om det er behov for kognitiv trening i denne pasientgruppen.

Deltakere:

Åsa Hammar (Prosjektleder, Haukeland/Uib/Uio)

Vitenskapelige artikler i pubmed (6)

Årdal Guro, Lund Anders, Hammar Åsa
Health-related quality of life in recurrent major depressive disorder--a 10-year follow-up study.
Nord J Psychiatry 2013 Oct;67(5):339-43. Epub 2012 des 17
PMID: 23245634

Schmid Marit, Hammar Åsa
Cognitive function in first episode major depressive disorder: poor inhibition and semantic fluency performance.
Cogn Neuropsychiatry 2013;18(6):515-30. Epub 2013 jan 31
PMID: 23368851

Strand Mari, Oram Mike W, Hammar Åsa
Emotional information processing in major depression remission and partial remission: faces come first.
Appl Neuropsychol Adult 2013;20(2):110-9. Epub 2012 des 14
PMID: 23397997

Hammar Åsa, Schmid Marit
Visual Memory Performance in Patients with Major Depression: A 9-Month Follow-Up.
Appl Neuropsychol Adult 2013 Feb 15. Epub 2013 feb 15

PMID: 23413780

Schmid Marit, Hammar Asa

A follow-up study of first episode major depressive disorder. Impairment in inhibition and semantic fluency-potential predictors for relapse?

Front Psychol 2013;4():633. Epub 2013 sep 13

PMID: 24062714

Hammar Asa, Ardal Guro

Verbal memory functioning in recurrent depression during partial remission and remission-Brief report.

Front Psychol 2013;4():652. Epub 2013 okt 8

PMID: 24115937

Avlagte doktorgrader (2)

Mari Strand

Emotional information processing in recurrent MDD

Disputert: Februar 2013

Hovedveileder: Åsa Hammar

Guro Årdal

Major Depressive Disorder – a Ten Year Follow-up Study

Disputert: November 2013

Hovedveileder: Åsa Hammar

Strategiske midler - psykisk helse 911253

Regionalt forskningsnettverk - angst

Prosjektansvarlig: **Odd Havik** (Odd.Havik@psykp.uib.no), Helse Bergen HF

Angstnettverket ledes av professor Odd E. Havik, Universitetet i Bergen, og professor Einar R. Heiervang, Universitetet i Oslo. Kristine Fønnes Griffin er forskningskoordinator for nettverket. Styringsgruppen i Regionalt forskningsnettverk for Angstlidelser holdt 6 styremøter i 2013.

Se www.helse-bergen.no/angstnett for mer informasjon.

Felles nettverkskonferanse

De tre regionalt forskningsnettverkene arrangerte nettverkskonferanse 29.- 30. mai 2013.

Nettverkskonferansen dekket to tema: Videreføringen av nettverkene og pågående forskning. Første del var et møte der representanter fra de fire helseforetak i regionen og det regionale Samarbeidsorganet var invitert. Tema var «Videreføring av forskningsnettverkene: Innlegg fra helseforetakene og nettverksledelse». Helseforetakene, samarbeidsorganet og nettverksledelsen drøftet den regionale satsningen på forskning på psykisk helse ut fra betydningen av satsningene for helseforetakene og hvordan helseforetakene vurderte behovet for en videreføring av den strategiske satsingen etter 2014. Ledelsen for tre nettverk la frem et forslag til arbeid med videreføring: Det opprettes et utvalg med representanter fra helseforetakene og nettverkene som skal legge frem et forslag til videreføring av satsing etter 2014, - se nedenfor.

Andre del av nettverkskonferansen omfattet faglige presentasjoner fra alle tre forskningsnettverk. Regionalt forskningsnettverk for angstlidelser hadde følgende foredragsholdere: Stipendiat Gro Janne Henningsen Wergeland, psykologspesialist og PhD Tine Nordgreen, Dr. Kathryn Lester og professor Gerd Kvale.

Videreføring av regionale forskningsnettverk etter 2014

De regionale forskningsnettverkene ble i 2012 evaluert av et eksternt ekspert-panel som konkluderte med en sterk anbefaling om å videreføre satsningen. Samarbeidsorganet, Helse Vest RHF, som har gitt mandat og strategiske midler til nettverkene, sluttet seg til ekspertpanelets evaluering, men mente at finansieringen av denne strategiske satsningen måtte overtas av helseforetakene hvis den skulle videreføres. Ledelsen av nettverk gjorde en henvendelse til ledelsen for divisjon for psykisk helse i de fire helseforetakene Stavanger, Fonna, Bergen og Førde. Helseforetakene har vært entydig positive til en videreføring av nettverkene. Med dette som bakgrunn ble det satt ned et utvalg høsten 2013 som fikk i oppdrag å utrede de ulike mulighetene for videreføring. Utvalget består av ledelsen i de tre nettverk, representanter fra alle fire helseforetak, en representant fra psykologisk fakultet ved UiB, en representant for høgskolene i regionen, en brukerrepresentant og en representant for UiS. Utvalget holdt et åpent møte i forkant av Helse Vests forskningskonferanse på Solstrand 31. oktober 2013. Utvalget forsetter sitt arbeid i 2014.

Tildelte midler 2013

Prosjekter som har fått støtte fra nettverket i 2013, strategiske forskningsmidler:

- «eMeistring: Psykisk helse på nett» psykologspesialist/førsteamanuensis Tine Nordgreen, Helse Bergen HF. www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/psykiatrisk-divisjon/emeistring/Sider/side.aspx
- «Fra skolefravær til skolenærvær» v/psykolog Arne Kodal Sørensen, Helse Bergen HF.
- «Emotional regulation in children with ADHD» v/PhD/professor II Kjersti von Plessen, Helse Bergen HF.
- "Gruppebehandling for OCD: Kan vi bedre effekten." v/ professor Gerd Kvale, Helse Bergen HF. www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/kronstad-dps/Sider/ocd-teamet.aspx

3 mnd frikjøpsstipend:

- «Etterlevelse og kompetanse i angstbehandling hos barn og unge: Evaluering av et instrument for å måle etterlevelse/kompetanse av kognitiv atferdsterapi og sammenheng mellom etterlevelse/kompetanse og utfall av angstbehandlingen» v/PhD og psykologspesialist Jon F. Bjåstad, Helse Stavanger HF
- «Psykologisk Førstehjelp på Barnehuset» v/psykologspesialist Solfrid Raknes.

Deltakere:

Einar Heiervang (Prosjektleder, Uio), Odd E. Havik (Prosjektleder, Uni/Uib), Arne Kodal Sørensen (PhD-kandidat, Haukeland), Gro Janne Henningsen Wergeland (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Thomas Haug (PhD-kandidat, Uib), Bente Storm Haugland (Prosjektdeltaker, Uni), Gerd Bjørkedal (Prosjektdeltaker), Gerd Kvale (Prosjektdeltaker, Uni/Uib), Ingvar Bjelland (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Jon Fauskanger Bjåstad (Prosjektdeltaker, Uni), Krister Fjermestad (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Kristine Fonnes Griffin (Prosjektdeltaker, Uib), Lars Göran Öst (Prosjektdeltaker), Ole Johan Hovland (Prosjektdeltaker), Tine Nordgreen (Prosjektdeltaker, Uib), Tone Tangen (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland)

Øvrige vitenskapelige artikler (11)

Bjelland I

Emilie, en hund, en frosk og andre gode hjelpere: intervju med Emilie og hennes mor
Universitetsforlaget, 2013. ISBN: 978-82-15-01879-9 , page 181-186

Rogde, A H, Fjermestad K W, Senneseth T, Bjåstad J F

Lavterskeltilbud for barn og ungdom med angst - et eksempel fra Fjell kommune
Universitetsforlaget, 2013. ISBN: 978-82-15-01879-9 page 145-152

Bjåstad J F, Heiervang E, Wegeland GJ, Fjermestad K, Oeding K

Kunnskapsbasert angstbehandling i psykisk helsevern for barn og unge
Universitetsforlaget, 2013. ISBN: 978-82-15-01879-9 page 138-144

Öst L-G

Behandling av angstlidelser med kognitiv adferdsterapi - gir det resultater i vanlig klinisk praksis?
Universitetsforlaget, 2013. ISBN: 978-82-15-01879-9 page: 50-63

Öst L-G, Haugland BSM, Heiervang E, Havik OE ,Tangen T

Evidensbaserte kartleggingsmetoder for angstlidelser hos barn og voksne
Universitetsforlaget, 2013. ISBN: 978-82-15-01879-9 p 64-73

Nordgreen Tine, Haug thomas, Havik Odd E

Veiledet selvhjelp som del av en trappetrinnsmodell for angstlidelser: Innhold og organisering
Universitetsforlaget, 2013. ISBN: 978-82-15-01879-9 p 88-95

Flaten, K

Barnehagebarn og angst

Gyllendal, 2013, ISBN/EAN: 9788205446786

Tangen T, Nordgreen T, Haug T, Kvale G, Havik OE

Kognitiv terapi ved panikkilidelse og sosial angstlidelse.
Universitetsforlaget, 2013. ISBN: 978-82-15-01879-9 p: 74-87

Tangen T, Heiervang ER, Haugland BSM, Kvale G, Havik OE

Angstlidelser hos voksne og barn - behov for økt innsats.
Universitetsforlaget, 2013. ISBN: 978-82-15-01879-9 , p:17-25

öst L-G, Kvale G

Effects of treatment: A systematic review and meta-analysis.
Wiley-Blackwell, 2013. ISBN: 978-1-119-96072-0

Kvale G, Havik OE, Tangen T, Heiervang E, Haugland BMS

Hvordan sikre angstpasienter kunnskapsbasert behandling?
Universitetsforlaget, 2013. ISBN: 978-82-15-01879-9

Strategiske midler - psykisk helse 911678

Virtual darkness as additive treatment in acute mania – a randomized controlled trial

Prosjektansvarlig: **Tone Elise Gjøtterud Henriksen** (tgjo@helse-fonna.no), Helse Fonna HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Virtuell mørketerapi ved mani- en randomisert kontrollert studie

Behandlingsalternativene ved bipolar lidelse er fortsatt utilstrekkelige. I denne RCT studien vil vi belyse sammenhengen mellom døgnrytmeregulering og mani ved hjelp av blåblokkerende briller som skaper et virtuelt mørke i hjernen. Blåblokkering kan bli en ny behandlingsmetode og gi ny kunnskap om grunnleggende mekanismer ved bipolar lidelse.

Flere studier viser at bipolare pasienter er døgnrytmeforstyrret under affektive episoder. Vi vet fortsatt lite om sammenhengen mellom døgnrytmeforstyrrelser og affektive symptomer. Nukleus suprachiasmaticus (SCN) i Hypothalamus sørger for rytmisitet og synkronisering av døgnrytmen. Lyseksposering på morgenen er det kraftigste synkroniserende stimulus for SCN. Nyere forskning viser at det i all hovedsak er lys idet blå frekvensområdet som stimulerer SCN via en nyoppdaget retinal reseptor ipRGC. Blokkering av blått lys skaper et "virtuelt mørke" i SCN. Dette oppnås enkelt ved bruk av briller med oransjefargede glass. Vi gjennomfører en randomisert kontrollert studie der vi måler om blåblokkerende briller brukt fra kl. 18-08 i en uke, i tillegg til ordinær behandling, gir signifikant større nedgang av maniske symptomer hos innlagte maniske pasienter i forhold til pasientkontrollgruppen som får briller som kun blokkerer UV-stråler. Utkommemål er nedgang av maniske symptomer (Young Mania Rating Scale) og økning av søvn/ nedgang i mororisk aktivitet målt med Actiwatch Spectrum som også registrerer blått, grønt og rødt lys. For pasienter som samtykker til å delta men som ikke greier å ha på briller, benyttes blåblokkerende plastfilm foran lyskilder i samme periode. Pasientene fyller også ut skjema for måling av pasienttilfredshet som omhandler deltakelsen i studien. Det rekrutteres også en kontrollgruppe fra normalbefolkningen som bærer Actiwatch Spectrum på håndleddet i tilsammen 2 uker og bruker blåblokkerende briller kl. 18.-08 den andre uken.

Dette er en multisenterstudie der pasientpopulasjonen er pasienter med diagnose bipolar lidelse, manisk episode innlagt ved Valen sjukehus, Folgefonn DPS, Haugesund sjukehus og Haugaland DPS. Studien er godkjent av REK og datainnsamlingsperioden startet ved Valen sjukehus 01.02.12. Ved Haugesund sjukehus startet inklusjonen av pasienter i 01.11. 2012. I henhold til styrkeberegning vil det være behov for 21 pasienter i hver gruppe. Vi ønsker å rekruttere 60 personer til kontrollgruppen fra normalbefolkningen. Det er foreløpig inkludert 10 pasienter og 40 personer i normalkontrollgruppen. For å øke inklusjonsraten, arbeides det konkret med å etablere samarbeid om inkludering av pasienter også fra annet helseforetak. De samtykkende pasientene har samarbeidet godt om protokollen og rapporterer gjennomgående at det har vært en positiv opplevelse å delta i prosjektet.

På bakgrunn av de lovende preliminare resultatene er det i 2013 innledet et samarbeid om et translasjonsprosjekt ledet av postdoktor Silje Skrede ved Dr Einar Martens forskningsgruppe for biologisk psykiatri, KG Jebsen senter for psykose forskning/NORMENT Senter for Fremragende Forskning, Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin, Haukeland universitetssjukehus. Målet er å kartlegge grunnleggende mekanismer gjennom utvikling av en dyremodell for mani og blåblokkeringseffekter.

Deltakere:

Tone Elise Gjøtterud Henriksen (Prosjektdeltaker)

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Henriksen, Tone Elise Gjøtterud; Fasmer, Ole Bernt; Dilsaver, Steven C.; Sivertsen, Børge; Lund, Anders
Virtual darkness as additive treatment in mania - a randomized controlled trial.
Bipolar Disorders 2013 ;Volum 15. s. 60-60

Strategiske midler - psykisk helse 911313

Regionalt forskningsnettverk - psykose

Prosjektansvarlig: **Jan Olav Johannessen** (jojo@sus.no), Helse Stavanger HF

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 1,6 mill. kroner årlig av strategiske forskningsmidler til nettverket

Funksjon: Det regionale forskningsnettet for forskning innen psykose skal stimulere til kompetanseheving, kvalitetssikring og utvikling av klinisk forskning i Helse Vest omkring psykoselidelsene. Nettverket er åpent for nye medlemmer blant behandlere og forskere innen psykisk helse i regionen, og fra universitet og høgskoler.

Midlene er i 2013 anvendt til følgende:

- En postdoktor, som skal koordinere forskningssettingene og selv bidra med egen forskning og veiledning.
- Administrativt koordinator for nettverket
- Nettverksmidler til regionale møter og prosjekter.
- Ledere: Inge Joa, administrativt koordinator, Helse Stavanger HF, og Professor dr. med. Tor Ketil Larsen, faglig ansvarlig Helse Stavanger HF.
- Styringsgruppe: representanter fra HFer i Helse Vest ble oppnevnt 2008 samt brukerrepresentant

Nettverksgruppen består pr 31.12.13 av forskere, klinikere og brukerrepresentant fra de 4 HF Universitetet i Bergen, Universitetet i Stavanger og brukerrepresentant fra Mental Helse.

Gjennomførte aktiviteter 2013:

Januar 2013: Søkt om prosjektmidler fra Helse Vests forskningsmidler strategiske midler, forskningsprogram til 3 delstudier. Tildelt midler til tre rangerte søknader, med kr. 1 600 000,-. Egen rapport for hver av disse er sendt inn.

Kjernestudien er TIPS 2 studien som har inkludert Første Episode Psykose (FEP) pasienter fra 2002 til dd. Pr 31.12.2013 er nær 400 FEP pasienter inkludert, og sammen med pasientmaterialet som inngikk i TIPS 1 studien (1997-2000) (N=161) er dette nå en av de største forskningsdatabaser for første-episode psykosepasienter i verden. TIPS 2 samarbeider med Tematisk Område Psykoser (TOP) ved Universitetet i Oslo/Ullevål Sykehus.

*Knyttet til TIPS 2 studien har Helse Stavanger HF finansiert 50 % PhD (2011-2014) for Cand. pharm Rafal Yeisen Apotekene Vest, for gjennomføring av studien; «Adherence to psychopharmacological treatment in first-episode psychosis.»

* TIPS Stavanger har siden våren 2012 inngått som deltakende senter i Studien Bergen Psykoseprosjekt 2 (BP2). BP2 ledes av Dr. Erik Johnsen og inngår som Helse Vest sin del av NASAT satsingen «How do genetic, clinical and treatment factors affect outcome in severe mental disorders?» Flere PhD kandidater er engasjert i studien bl.a. psykolog Liss Gøril Anda, som i Stavanger i 2013 engasjert som 50 % PhD kandidat og 50 % koordinator i studien.

*JobbResept: (2012-2014). Hovedansvarlig er Post doc: Johannes Langeveld. Studien undersøker om en arbeidsrehabiliteringsmetode kalt Individual Placement and Support (IPS) kan føre til en økt grad av sysselsetting hos første gangs psykose pasienter.

Det er gjennomført nettverksmøter i Stavanger, Fonna, Førde, Solstrand og Bergen. Høsten 2012 er det startet et nært samarbeid med de to andre strategiske nettverkene for klinisk psykiatrisk forskning i Helse Vest med henblikk på videre samarbeidsmuligheter etter at prosjektperioden for den strategiske satsingen er over etter 2014.

Nettverket er medansvarlig for gjennomføring av den årlige TIPS, Arbeidskonferanse om Tidlig intervensjon ved psykose. Denne gang gjennomført 10.10.13.-11.10.13 i Tromsø med over 200 deltakere.

De tre forskningsnettverkene arrangerte prekonferanse i forbindelse med Helse Vests Forskningskonferanse Sola Strand hotell 18.---19. Oktober 2012.
 Nettverket er deltakende som medarrangør og foredragsholdere på flere publikums og fagseminar Schizofrenidagene i Stavanger november 2013.

Deltakere:

Ketil Joachim Ødegaard (Prosjektleder, Haukeland), Erik Johnsen (Leder av forskningsgruppe, Uib/Haukeland), Jan Olav Johannessen (Leder av forskningsgruppe, Sus/Uis), Else-Marie Løberg (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Inge Joa (Prosjektdeltaker, Uis/Sus), Svein Lauknes (Prosjektdeltaker), Tor Ketil Larsen (Hovedveileder, Sus/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (14)

Austad Gudrun, Joa Inge, Johannessen Jan Olav, Larsen Tor Ketil
 Gender differences in suicidal behaviour in patients with first-episode psychosis.
 Early Interv Psychiatry 2013 Dec 5. Epub 2013 des 5
 PMID: 24304682

Stain Helen J, Brønnick Kolbjørn, Hegelstad Wenche T V, Joa Inge, Johannessen Jan O, Langeveld Johannes, Mawn Lauren, Larsen Tor K
 Impact of Interpersonal Trauma on the Social Functioning of Adults With First-Episode Psychosis.
 Schizophr Bull 2013 Nov 26. Epub 2013 nov 26
 PMID: 24282322

Weibell Melissa A, Joa Inge, Bramness Jørgen, Johannessen Jan Olav, McGorry Patrick D, Ten Velden Hegelstad Wenche, Larsen Tor Ketil
 Treated incidence and baseline characteristics of substance induced psychosis in a Norwegian catchment area.
 BMC Psychiatry 2013;13():319. Epub 2013 nov 27
 PMID: 24279887

Kompus Kristiina, Falkenberg Liv E, Bless Josef J, Johnsen Erik, Kroken Rune A, Kråkvik Bodil, Larøi Frank, Løberg Else-Marie, Vedul-Kjelsås Einar, Westerhausen René, Hugdahl Kenneth
 The role of the primary auditory cortex in the neural mechanism of auditory verbal hallucinations.
 Front Hum Neurosci 2013;7():144. Epub 2013 apr 24
 PMID: 23630479

Hugdahl Kenneth, Nygård Merethe, Falkenberg Liv E, Kompus Kristiina, Westerhausen René, Kroken Rune, Johnsen Erik, Løberg Else-Marie
 Failure of attention focus and cognitive control in schizophrenia patients with auditory verbal hallucinations: evidence from dichotic listening.
 Schizophr Res 2013 Jul;147(2-3):301-9. Epub 2013 mai 9
 PMID: 23664588

Johnsen Erik, Sinkeviciute Igne, Løberg Else-Marie, Kroken Rune A, Hugdahl Kenneth, Jørgensen Hugo A
 Hallucinations in acutely admitted patients with psychosis, and effectiveness of risperidone, olanzapine, quetiapine, and ziprasidone: a pragmatic, randomized study.
 BMC Psychiatry 2013;13():241. Epub 2013 sep 30
 PMID: 24079855

Nygård Merethe, Løberg Else-Marie, Craven Alexander R, Erslund Lars, Berle Jan Øystein, Kroken Rune A, Johnsen Erik, Hugdahl Kenneth
 Dichotic listening, executive functions and grey matter cortical volume in patients with schizophrenia and healthy controls.
 Scand J Psychol 2013 Oct 9. Epub 2013 okt 9
 PMID: 24117463

Vaskinn Anja, Johnsen Erik, Jørgensen Hugo A, Kroken Rune A, Løberg Else-Marie
 Prospective and concurrent correlates of emotion perception in psychotic disorders: a naturalistic, longitudinal study of neurocognition, affective blunting and avolition.
 Scand J Psychol 2013 Jun;54(3):261-6. Epub 2013 mar 1
 PMID: 23448554

Barder Helene E, Sundet Kjetil, Rund Bjørn R, Evensen Julie, Haahr Ulrik, Ten Velden Hegelstad Wenche, Joa Inge, Johannessen Jan O, Langeveld Johannes, Larsen Tor K, Melle Ingrid, Opjordsmoen Stein, Røssberg Jan I, Simonsen Erik, Vaglum Per, McGlashan Thomas, Friis Svein
 Ten year neurocognitive trajectories in first-episode psychosis.
 Front Hum Neurosci 2013;7():643. Epub 2013 okt 7
 PMID: 24109449

Barder Helene Eidsmo, Sundet Kjetil, Rund Bjørn Rishovd, Evensen Julie, Haahr Ulrik, Ten Velden Hegelstad Wenche, Joa Inge, Johannessen Jan Olav, Langeveld Hans, Larsen T K, Melle Ingrid, Opjordsmoen Stein, Røssberg Jan Ivar, Simonsen Erik, Vaglum Per, McGlashan Thomas, Friis Svein

Neurocognitive development in first episode psychosis 5 years follow-up: associations between illness severity and cognitive course.

Schizophr Res 2013 Sep;149(1-3):63-9. Epub 2013 jul 1
PMID: 23810121

Ten Velden Hegelstad Wenche, Joa Inge, Barder Helene, Evensen Julie, Haahr Ulrik, Johannessen Jan O, Langeveld Johannes, Melle Ingrid, Opjordsmoen Stein, Røssberg Jan Ivar, Rund Bjørn Rishovd, Simonsen Erik, Vaglum Per, McGlashan Thomas, Friis Svein, Larsen Tor K

Variation in duration of untreated psychosis in an 18-year perspective.

Early Interv Psychiatry 2013 Jun 17. Epub 2013 jun 17
PMID: 23773272

Hagen Kristen, Hansen Bjarne, Joa Inge, Larsen Tor Ketil

Prevalence and clinical characteristics of patients with obsessive-compulsive disorder in first-episode psychosis.

BMC Psychiatry 2013;13():156. Epub 2013 mai 30
PMID: 23721089

Opsal Anne, Kristensen Øistein, Larsen Tor K, Syversen Gro, Rudshaug Elise Bakke Aasen, Gerdner Arne, Clausen Thomas
Factors associated with involuntary admissions among patients with substance use disorders and comorbidity: a cross-sectional study.

BMC Health Serv Res 2013;13():57. Epub 2013 feb 12
PMID: 23399599

Hustoft Kjetil, Larsen Tor Ketil, Auestad Bjørn, Joa Inge, Johannessen Jan Olav, Ruud Torleif

Predictors of involuntary hospitalizations to acute psychiatry.

Int J Law Psychiatry 2013 Mar-Apr;36(2):136-43. Epub 2013 feb 8
PMID: 23395506

Øvrige vitenskapelige artikler (6)

Mæland, Marit Johanne; Joa, Inge; Testad, Ingelin.

Agitasjon og funksjon i stell: Forekomst og sammenheng hos personer med demens
Sykepleien Forskning 2013 (3) s. 232-240

Anda, Liss Gøril

Mord, galskap og løver – schizofreni i norske aviser

Tidsskrift for Norsk Psykologforening, Vol 50, nummer 12, 2013, side 1154-1162

Løberg, E.-M

TOPS – Tidlig oppdagelse av psykose.

Tidsskrift for helsesøstre. 1, 66-67.

Johnsen, E., Aanesen, K., Sriskandarajah, S., Kroken, R. A., Løberg, E.-M, Hugdahl, K., Jørgensen, H. A.

QTc prolongation in patients acutely admitted to hospital for psychosis and treated with second generation antipsychotics
Journal of Clinical Psychopharmacology. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/375020> 2013

Løberg, E.-M, Hagen, R

Ny "Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser".

Tidsskrift for Norsk Psykologforening. Kronikk. 2013

Anne Mangen, Bente R. Walgermo, Kolbjørn Brønnick

Reading linear texts on paper versus computer screen: Effects on reading comprehension

International Journal of Educational Research Volume 58, 2013, Pages 61–68, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijer.2012.12.002>,

Strategiske midler - psykisk helse 911508

Primary prevention of psychosis through interventions in the symptomatic prodromal phase

Prosjektansvarlig: **Jan Olav Johannessen** (jojo@sus.no), Helse Stavanger HF

Schizofreni og nærslektede psykotiske lidelser er blant de mest alvorlige psykiske lidelsene. Studien har som hensikt å undersøke om et nytt program laget for å forebygge utviklingen av alvorlige psykiske lidelser faktisk reduserer forekomst av psykoselidelser.

Denne studien (Prevention Of Psychosis (POP)) bygger på erfaringene som er gjort i TIPS studien. Undersøkelsen er en prospektiv, longitudinell multisenter undersøkelse hvor et forebyggingsprogram vil innføres i opptaksområdene til Helse Stavanger, og Helse Fonna – intervensjonsområdene med til sammen 520 000 innbyggere. I studien vil en gjennom tidlig oppdagelse identifisere og tilby behandling til personer som en antar vil ha en høy risiko for å utvikle en psykoselidelse. Målet er å forhindre eller forsinke overgang til psykose.

Videre vil antall pasienter som kommer til behandling for første gang for en psykotisk lidelse i disse to områdene (årlig insidens) bli sammenlignet med forekomsten i de samme områdene før innføringen av programmet og med forekomsten i to tilsvarende opptaksområder dvs Helse Bergen og Sykehuset Østfold- vanlig behandlingsområder med til sammen 720 000 innbyggere.

Studien har fått tildeling fra "Strategiske forskningsmidler psykisk helse, Helse Vest" siden 2009. Det er siden søkt om sentrale forskningsmidler helse Vest, for 2012, og 2013 er studien også tildelt midler for en behandler stilling fra de nasjonale Extramidlene.

Fremdrift 2013:

Studien har fått REK godkjenning for en tilleggsprotokoll der aktuelle pasienter for inklusjon i intervensjonsområdene får tilbud om å få Omega3- kosttilskudd samt å gjennomføre f-MRI undersøkelse. Fra 01.03.2013 ble de første pasienter med symptomer som kan tyde på høyrisikotilstand for alvorlig psykisk lidelse i intervensjonsområdene identifisert og tilbudt inklusjon i studien.

Pr 01.12.2013 er det meldt 699 pasienter til insidensdelen av studien siden 2011, derav er det identifisert 218 pasienter med første episode psykose, 104 pasienter har så langt samtykket til full inklusjon.

I intervensjonsdelen av studien, er det utredet 96 pasienter frem til 01.12.13 med mulig høyrisikotilstand. 40 pasienter er vurdert å oppfylle kriterier for inklusjon og av disse har nå 27 samtykket til inklusjon og deltakelse i studien.

Familie og kognitiv terapi behandlere i studien deltar i regelmessige veiledningsgrupper. Utrederne i studien har fått opplæring i studieinstrumenter, samt at det er utarbeidet opplegg for reliabilitetsmålinger.

Styringsgruppen har månedlige telefonmøter, lokale koordinatorene har telefonmøter hver 14 dag. I 2014 vil de første artiklene fra studien bli sendt til fagfellevurderte tidsskrift.

Deltakere:

Jan Olav Johannessen (Prosjektleder, Sus/Uis), Jens Petter Gisselgard (Postdoktor), Else-Marie Løberg (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Inge Joa (Prosjektdeltaker, Uis/Sus), Kolbjørn S Brønnick (Prosjektdeltaker, Sus/Uis)

Strategiske midler - psykisk helse 911679

Bergen psykoseprosjekt 2

Prosjektansvarlig: **Erik Johnsen** (erij@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Formålet med Bergen psykoseprosjekt 2 (BP2) er å 1) foreta en uavhengig fase IV-studie hvor en vil sammenligne effekter og bivirkninger av tre antipsykotika; 2) koble genetiske og andre biomarkører samt hjernefunksjoner til observerte symptomer, effekter og bivirkninger for å utvide forståelsen av patologien ved psykoser.

BP2 ledes fra Helse Bergen, men er siden 2012 en multisenter- studie med undertittel the Best Intro study der man sammenligner effekter og bivirkninger av moderne antipsykotiske legemidler ved schizofreni og lignende psykoselidelser, og uavhengig av legemiddelindustri. Studien representerer en pragmatisk, randomisert legemiddelsammenligning. Prosjektpasienter følges i 1 år med gjentatte kontroller i et translasjonelt design som innebærer samtidig omfattende klinisk og nevropsykologisk testing og blant annet strukturell og funksjonell hjerneavbildning, hormon-, fettstoff- og betennelsesmarkøranalyser i blod, samt arvestoffanalyser.

Hensikten er å undersøke og sammenligne hvordan antipsykotiske medikamenter forårsaker endringer av psykosesymptomer, hukommelse og oppmerksomhet, og eventuelle bivirkninger, og å undersøke hvordan slike effekter og bivirkninger kan knyttes til endringer i hjernens mikrostruktur, funksjon og nivå av signalstoffer, betennelsesmarkører, hormoner, og fettstoffer i blod, samt hvilke gener som aktiveres. Pasientinkluderingen foregår i Helse Bergen; hos våre samarbeidspartnere i schizofreniforskergruppen ved Det medisinske universitet i Innsbruck, Østerrike; ved Stavanger universitetssykehus; og ved St. Olavs Hospital i Trondheim.

Denne typen kliniske sammenligningsstudier av antipsykotika er viktig på grunn av mer representative pasientutvalg og betydelig lengre oppfølgingstid enn i klassiske randomiserte, kontrollerte legemiddelstudier, og at studien er uavhengig av kommersielle aktører. Videre er koblingen fra kliniske fenomener til basale biologiske mekanismer viktig fordi medikamentenes virkningsmekanismer i vesentlig grad er ukjente. Ut fra dagens kunnskap er det ikke mulig for den enkelte pasient å forutsi hvilket antipsykotisk legemiddel som vil være best med hensyn til effekter og bivirkninger. Prosjektets overordnede mål er å frembringe kunnskap som øker forståelsen av det biologiske grunnlaget for psykoselidelser og som kan bidra til mer individuelt tilpasset antipsykotikabehandling.

Prosjektet skal inkludere pasienter frem til 2015, og omlag 130 er til nå inkludert. Prosjektet har sammen med andre data allerede bidratt i flere publikasjoner knyttet til blant annet hørselshallusinasjoner, avansert hjerneavbildning og medikamentbivirkninger. Til sammen er 5 doktorgradsstipendiater tilknyttet prosjektet og arbeider med egne problemstillinger.

Deltakere:

Else-Marie Løberg (Prosjektleder, Uib/Haukeland), Erik Johnsen (Prosjektleder, Uib/Haukeland), Inge Joa (Prosjektleder, Uis/Sus), Rune Kroken (Prosjektleder, Haukeland), Solveig Merete Klæbo Reitan (Prosjektleder, Ntnu/Stolav), Kenneth Hugdahl (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/Uib), Ole Andreas Andreassen (Leder av forskningsgruppe, Stolav/Uio/Ous), Vidar Martin Steen (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/Uib), Eirik Kjelby (PhD-kandidat, Haukeland), Igne Sinkevicate (PhD-kandidat, Haukeland), Liss Gørill Anda (PhD-kandidat), Siri Helle (PhD-kandidat, Haukeland), Ketil Joachim Ødegaard (Prosjektdeltaker, Haukeland), Ole Bernt Fasmer (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Silje Skrede (Prosjektdeltaker, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (7)

Vaskinn Anja, Johnsen Erik, Jørgensen Hugo A, Kroken Rune A, Løberg Else-Marie
Prospective and concurrent correlates of emotion perception in psychotic disorders: a naturalistic, longitudinal study of neurocognition, affective blunting and avolition.
Scand J Psychol 2013 Jun;54(3):261-6. Epub 2013 mar 1
PMID: 23448554

Johnsen E, Jørgensen H A, Kroken R A, Løberg E-M
Neurocognitive effectiveness of quetiapine, olanzapine, risperidone, and ziprasidone: a pragmatic, randomized trial.
Eur Psychiatry 2013 Mar;28(3):174-84. Epub 2011 des 6

PMID: 22153730

Johnsen Erik, Hugdahl Kenneth, Fusar-Poli Paolo, Kroken Rune A, Kompus Kristiina
Neuropsychopharmacology of auditory hallucinations: insights from pharmacological functional MRI and perspectives for future research.

Expert Rev Neurother 2013 Jan;13(1):23-36.

PMID: 23253389

Kompus Kristiina, Falkenberg Liv E, Bless Josef J, Johnsen Erik, Kroken Rune A, Kråkvik Bodil, Larøi Frank, Løberg Else-Marie, Vedul-Kjelsås Einar, Westerhausen René, Hugdahl Kenneth

The role of the primary auditory cortex in the neural mechanism of auditory verbal hallucinations.

Front Hum Neurosci 2013;7():144. Epub 2013 apr 24

PMID: 23630479

Hugdahl Kenneth, Nygård Merethe, Falkenberg Liv E, Kompus Kristiina, Westerhausen René, Kroken Rune, Johnsen Erik, Løberg Else-Marie

Failure of attention focus and cognitive control in schizophrenia patients with auditory verbal hallucinations: evidence from dichotic listening.

Schizophr Res 2013 Jul;147(2-3):301-9. Epub 2013 mai 9

PMID: 23664588

Johnsen Erik, Sinkeviciute Igne, Løberg Else-Marie, Kroken Rune A, Hugdahl Kenneth, Jørgensen Hugo A

Hallucinations in acutely admitted patients with psychosis, and effectiveness of risperidone, olanzapine, quetiapine, and ziprasidone: a pragmatic, randomized study.

BMC Psychiatry 2013;13():241. Epub 2013 sep 30

PMID: 24079855

Nygård Merethe, Løberg Else-Marie, Craven Alexander R, Erslund Lars, Berle Jan Øystein, Kroken Rune A, Johnsen Erik, Hugdahl Kenneth

Dichotic listening, executive functions and grey matter cortical volume in patients with schizophrenia and healthy controls.

Scand J Psychol 2013 Oct 9. Epub 2013 okt 9

PMID: 24117463

Øvrige vitenskapelige artikler (2)

Johnsen E, Fasmer OB, van Wageningen H, Hugdahl K, Hauge E, Jørgensen HA.

The influence of glutamatergic antagonism on motor variability in healthy subjects, and comparison ..

Acta Neuropsychiatr 2013;25:105-12. DOI:10.1111/j.1601-5215.2012.00674.x

Johnsen E, Aanesen K, Sriskandarajah S, Kroken RA, Løberg EM, Jørgensen HA.

QTc prolongation in patients acutely admitted to hospital and treated with second generation antipsychotics.

Sch Res Treat 2013; doi:10.1155/2013/375020

Avlagte doktorgrader (1)

Rune Kroken

Antipsychotic drug treatment of patients with schizophrenia. Practice and effectiveness.

Disputert: Januar 2013

Hovedveileder: Erik Johnsen

Strategiske midler - psykisk helse 911828

Fra skolefravær til skolenærvær

Prosjektansvarlig: **Arne Kodal** (arne.kodal@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Fra skolefravær til skolenærvær er et prosjekt som har til hensikt å undersøke problematisk skolefravær blant barn og unge i grunnskolen, som er i kontakt med Psykisk helsevern for barn og unge.

Prosjektet er en videreførelse av prosjektet, «Tilbake til skolen», som ble tildelt stipend midler av Angst nettverket i Helse Vest 2012. Formålet med nåværende prosjektperiode var å videreutvikle dette prosjektet med tanke på å utarbeide en ny forskningsprotokoll og en forbedret PhD søknad, som skulle innsendes bl.a. Helse Vest i 2013. Prosjektperioden gikk fra 01.07.13-01.10.13.

Konkrete resultater av arbeidet er:

- innhenting av tilsagn om samarbeidsmulighet med forskningsgrupper innen samme tematikk ved NTNU i Trondheim ved PhD stipendiat Jo Magne Ingul og Århus Universitet i Danmark ved Professor Mikael Thastum,
- tilsagn og godkjenning om muligheten for å gjennomføre undersøkelse blant elever i Bergensskolen, gitt av Bergen kommune, Fagavdeling barnehage og skole ved Linda Guttormsen,
- fortsatt godkjenning og mulighet for å gjennomføre undersøkelse blant barn og unge i BUP populasjonen, gitt av BUP ledelsen, Helse Bergen, ved avdelingssjef Liv Kleve,
- bearbeiding av forskningsspørsmålene,
- bearbeiding av protokoll.

Forbedringene til tross ble det i slutten av august likevel vurdert av veiledere og undertegnede, at søknaden ikke ville stille seg vesentlig sterkere i nye søknadsrunder i 2013, bl.a. hos Helse Vest. På bakgrunn av dette og prosjektleders ønsker om å begynne på en forskerutdanning snarest mulig, ble det etter drøfting og godkjenning av Angst Nettverket i Helse Vest besluttet å bruke den resterende tid på å utarbeide et manuskript til en oversiktsartikkel om tematikken.

Artikkelen tar for seg nyere forskning omkring skolefravær heriblant definisjon, kjennetegn og årsaker til problemstillingen og tar sikte på publisering i et norsk tidsskrift. Artikkelen ble utarbeidet fra slutten av august frem til 01.10.13. Ved avslutning av frikjøpsperioden er dette manuskript nær ferdigstilt. Finpusning, innsending og evt. revidering forventes ila. medio 2014.

Deltakere:

Arne Kodal Sørensen (Prosjektleder, Haukeland), Torbjørn Torsheim (Hovedveileder, Uis/Uib), Irene Bircow Elgen (Medveileder, Uib/Haukeland)

Tvangslidelse (OCD): Behandling, mekanismer og prognostiske.

Prosjektansvarlig: **Gerd Kvale** (gerd.kvale@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Tvangslidelse: Behandling, mekanismer og prognostiske faktorer

Få psykiske lidelser medfører så stort funksjonstap og har så alvorlige konsekvenser for livskvalitet og sosial fungering som tvangslidelser (OCD). Selv om Eksponering med responsprevensjon (ERP) er dokumentert virksom behandling, får 30-40 % ikke hjelp av tilnærmingen og kun 25 % klassifiseres som asymptomatisk etter behandling.

Med utgangspunkt i grunnleggende nevrovitenskapelig kunnskap og kunnskap fra kognitiv atferdsterapi har OCD-teamet igangsatt en serie studier som samlet forventes å gi ny kunnskap om effektive behandlingsmetoder så vel som basalkunnskap relatert til endringsmekanismer. I tråd med prosjektplan og finansiering har følgende studier vært prioritert i 2013:

- A: «Intensiv gruppebehandling av pasienter med OCD. En pilotstudie»
- B: «Eksekutive kognitive funksjoner og søvn hos pasienter med OCD: Prediktorer og behandlingseffekter.»
- C: «Påtrengende, ubehagelige og ukontrollerbare kognisjoner: Effekten av trening i dikotisk lytting»

Datainnsamling på de tre overnevnte studiene ble i hovedsak komplettert i 2013, og har resultert i internasjonale publikasjoner (se publikasjonsliste) Den intensive gruppebehandlingen er tilbudt pasienter som del av standard behandlingstilbud, og langtidsoppfølging fra seks påfølgende grupper er under bearbeiding. Studien: «Kan en lavdose av D-cycloserin øke effekten og/eller endre forløpet av eksponering og responsprevensjon for tvangslidelse? En randomisert Dobbelt-blind studie» har grunnet begrenset finansiering kun vært under forberedelse i 2013. Da prosjektet ble prioritert som «nytt flerårig prosjekt» av Helse Vest med tildeling fra 2014, var det forsvarlig å gå videre med studien, og de første pilotene forventes å gjennomføres første halvdel av 2014. Permisjoner på barne- og ungdomssiden av prosjektet har medført at to planlagte studier: «Kunnskap og erfaring med å nå flere barn- og unge med tvangslidelse ved å ta i bruk telematikk» samt «Effekt av familiebasert intervensjon for barn med OCD» startes opp våren 2014.

Deltakere:

Gerd Kvale (Prosjektleder, Uni/Uib), Audun Havnen (PhD-kandidat, Stolav/Uib), Eili Nygard Riise (PhD-kandidat, Uib), Bjarne Hansen (Medveileder, Stolav/Ntnu)

Øvrige vitenskapelige artikler (14)

Barth, T., Børtveit, T., og Prescott, P
Motiverende intervju. Samtaler om endring.
Oslo: Gyldendal forlag. Utgivelsesår: 2013, ISBN/EAN: 9788205424081

Kvale, G., Havik, O.E., Tangen, T., Heiervang, E., Haugland, B.M.S.
Hvordan sikre angstpasienter kunnskapsbasert behandling?
Universitetsforlaget, 2013, ISBN 978-82-15-01879-9

Kvale, G. og Hansen, B
101 ting vi gjerne skulle visst da vi begynte å behandle pasienter med angstlidelser
Universitetsforlaget, 2013, ISBN 978-82-15-02302-1

Hansen, B., Havnen, A. og Hagen, K
Behandling av tvangslidelser hos voksne – hvordan nå ut med virksom hjelp?
Kvale, G., Havik, O.E., Tangen, T., Heiervang, E., Haugland, B.M.S. (2013.) Hvordan sikre angstpasienter kunnskapsbasert behandling? Universitetsforlaget, 2013, p.109, ISBN 978-82-15-01879-9

Tangen, T., Nordgreen, T., Haug, T., Kvale, G. and Havik, O. E.
Kognitiv terapi ved panikk lidelse og sosial angstlidelse.
? I: Kvale, G., Havik, O.E., Tangen, T., Heiervang, E., Haugland, B.M.S. (2013.) Hvordan sikre angstpasienter kunnskapsbasert behandling? Universitetsforlaget, 2013, ISBN 978-82-15-01879-9

- Tangen, T., Nordgreen, T., Haug, T., Kvale, G. and Havik, O. E.
Kognitiv terapi ved panikkelidelse og sosial angstlidelsen.
? I: Kvale, G., Havik, O.E., Tangen, T, Heiervang, E., Haugland, B.M.S. (2013.) Hvordan sikre angstpasienter kunnskapsbasert behandling? Universitetsforlaget, 2013, ISBN 978-82-15-01879-9
- Tangen, T; Heiervang, E.R; Haugland, B.S.M; Kvale, G and Havik, O.E. (2013)
Angstlidelser hos voksne og barn – behov for økt innsats.
In: Kvale, G., Havik, O.E., Tangen, T, Heiervang, E., Haugland, B.M.S. (2013.) Hvordan sikre angstpasienter kunnskapsbasert behandling? Universitetsforlaget, 2013, ISBN 978-82-15-01879-9
- Hagen, K., Solem, S., & Hansen, B.
Cognitive Behavioural Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder with Comorbid Schizophrenia: A Case Report with Repetitive Measu
Behavioural and Cognitive Psychotherapy, 2013, doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S1352465813000519>
- Hagen, K., Hansen, B., Joa, I., & Larsen, T. K.
Prevalence and clinical characteristics of patients with obsessive-compulsive disorder in first-episode psychosis
BMC Psychiatry, 2013, 13:156
- Havnen. A., Hovland, A., Haug, E.T., Hansen, B., Hansen, B. and Kvale, G
Sleep and Heart Rate Variability in patients with Obsessive-Compulsive Disorder: Preliminary findings.
Clinical Neuropsychiatry (2013) 10, 3, Suppl. 1, 56-60
- Hansen, A.L., Kvale, G., Stubhaug, B and Thayer, J. F.
Heart Rate Variability and fatigue in patients with Chronic Fatigue Syndrome after a comprehensive cognitive behavior group ther
Journal of Psychophysiology, 2013, 27(2), 67-75
- Havnen. A., Hansen, B. Haug, E.T., Hansen, B., Prescott, P. and Kvale, G
Intensive Group Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder: A pilot Study.
Clinical Neuropsychiatry (2013), 2013, 10, 3, Suppl. 1, 48-55
- Öst, L-G and Kvale, G.
Effects of treatment: A systematic review and meta-analysis
In L-G Öst and E Skaret (Eds), Cognitive behavior therapy for dental phobia. Wiley-Blackwell, 2013
- Haug, E.T., Havnen. A., Hansen, B., Bless.,J. and Kvale, G.
Attention training with dichotic listening in OCD-patients using an iPhone/iPod App
Clinical Neuropsychiatry, 2013, 10, 3, Suppl. 1, 45-47

Strategiske midler - psykisk helse 911368

TIPS III – rus og psykoser

Prosjektansvarlig: **Tor Kjetil Larsen** (tkmaclarsen@mac.com), Helse Stavanger HF

TIPS III; rusindusert psykose-studien

I TIPS (tidlig intervensjon ved psykose) III studien ved Stavanger Universitetssykehus startet en i august 2007 med inklusjon av pasienter med rusutløst psykose. Et fokus er å se på diagnostisk stabilitet med tanke på utvikling av primær psykoselidelse. Vi vil videre se om det finnes biologiske, symptomatologiske, demografiske eller nevro-kognitive karakteristika som kjennetegner en slik utvikling, for på den måten å kaste lys over underliggende sårbarheter.

En rekke studier har vist en klar sammenheng mellom rusmisbruk og utvikling av psykose-lidelser. Cannabismisbruk er særlig undersøkt og står i flere studier som signifikant risikofaktor for utvikling av schizofrenispekter lidelser. Lite er kjent angående forekomsten av rusutløst psykose, pasienter med rusmisbruk blir ofte ekskludert fra studier på insidens. Vi vil forsøke å beskrive insidens av rusutløst første episode psykose i et definert opptaksområde, noe som ikke er gjort tidligere i Norge.

Caton viste i en studie at 25 % av pasienter med rusutløstpsykose ved screening senere utviklet schizofrenispekter psykose. Flere studier har funnet at rusmisbruk er en dårlig prognostisk faktor ved etablerte schizofrenispekter psykoser, men den eksakte mekanismen er fortsatt uklar. Disse funnene understreker viktigheten av videre forskning på rusinduserte psykoser slik at en kan bedre behandling, forebygging og forløp for disse pasientene.

TIPS samarbeider også med KORFOR, som er Regionalt Kompetansesenter for Rusmiddelforskning i Helse Vest. KORFOR finansierer 1 PhD kandidat i Bergen som gjennomfører studie på amfetaminutløste psykoser. Fra 2009 har en også inngått samarbeid med Helse Bergen HF, for å inkludere pasienter fra Bergensregionen. Internasjonalt samarbeider TIPS med professor Thomas McGlashan (Yale Psychiatric Institute) og professor Patrick McGorry fra University of Melbourne, Australia. Det er etablert et samarbeid med Tematisk Område Psykose TOP gruppen (Helse Sør-Øst) v. professor dr. med. Ole Andreassen for innsamling av biologisk materiale.

I TIPS III undersøkes det om det finnes undergrupper av pasienter med rusmisbruk og psykose, karakterisert ved biologiske, symptomatologiske, kognitive og demografiske kjennetegn, som har en økt risiko for utvikling av schizofrenispekter lidelse over tid. En ønsker også å undersøke effekten av vedvarende rusmisbruk på schizofrenispekter og andre psykoser.

Design. Prosjektet er en prospektiv studie på førstegangs psykoser i opptaksområder i Helse Vest. Pasientene inngår i en naturalistisk oppfølgingsstudie over 1,2 og 5 år. Vi inkluderer pasienter i alder 15-65 år, i en periode på på 4 år (medio 2007- medio 2012), og sammenlikner dem som får diagnose rusutløst psykose med primær psykose.

Status og framdrift pr. 2013. Inklusjon av pasienter har nå nådd et antall som gjør det mulig å publisere baselinefunn for populasjonen.

Pr 02.11.2012 er 345 pasienter utredet og 141 er inkludert i studien fra Helse Stavanger og Helse Fonna, av disse har 30 rusindusert psykose. Videre har en i 2012 gjennomført 1 og 2 års oppfølgingsintervjuer i henhold til plan. I Helse Stavanger har overlege Melissa Weibell startet som PhD-student ved Universitetet i Stavanger f.o.m. våren 2012. Jørgen Bramness, SERAF er engasjert som hennes biveileder, og inngår i det videre samarbeid i studien. Hovedveileder er prof PhD Jan Olav Johannessen og prof dr med Tor K Larsen er også biveileder. Den første artikkelen fra studien er publisert.

Deltakere:

Tor Ketil Larsen (Prosjektleder, Sus/Uib), Melissa Anne E.a Weibell (PhD-kandidat, Sus), Else Marit Løberg (Prosjektdeltaker, Uio/Ous), Inge Joa (Prosjektdeltaker, Uis/Sus), Jan Olav Johannessen (Hovedveileder, Sus/Uis), Jørgen Gustav Bramness (Medveileder, Fhi/Uio)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Weibell Melissa A, Joa Inge, Bramness Jørgen, Johannessen Jan Olav, McGorry Patrick D, Ten Velden Hegelstad Wenche, Larsen Tor Ketil

Treated incidence and baseline characteristics of substance induced psychosis in a Norwegian catchment area.

BMC Psychiatry 2013;13():319. Epub 2013 nov 27

PMID: 24279887

Strategiske midler - psykisk helse 911825

Depression & cognition in the elderly: a neuroimaging perspective

Prosjektansvarlig: **Alexander Lebedev** (alexander.vl.lebedev@gmail.com), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM).

The primary aim of the project is to clarify complex relationships between depression and dementia in the elderly.

The Helse Vest 2013 funding was extremely helpful for our research project. During this year we managed to establish international collaboration network (Norway, Sweden, UK), prepared 4 papers (2 in 2013, 2 are already published in January 2014), presented our results at the international conferences (EPA-2013, ADPD-2013 + two abstracts are submitted to the MDS-2014 and EPA-2014 congresses), got the access to 3 large-scale databases of Alzheimer's and Parkinson's disease (ADNI, AddNeuroMed, PPMI) and joined the Dementia Disease Initiation (DDI) project. Two other papers are about to be submitted to the journals. Apart from this, the PhD candidate completed his training and results dissemination components, won the short-term fellowship at UCLA, Advanced Neuroimaging Summer Program 2013 (Los Angeles, CA, USA). He is currently working on his thesis (expected submission date: February 2014).

Key Findings:

- Depression in mild Alzheimer's (AD) and Lewy Body (LBD) dementia is associated with cortical thinning in prefrontal and temporal areas;
- Antidepressant use in patients with mild AD and LBD is associated with parahippocampal thinning;
- Tau-protein pathology in temporal areas may contribute to the development of depressive symptoms in AD;
- Patients with Major Depressive Disorder (MDD) demonstrate abnormally increased anterior hippocampal response to frustration, suggesting that hippocampal-neocortical network impairment may contribute to decreased frustration tolerance associated with MDD;

Future Plans:

- Joining the PRODE project, as a part of our collaboration with Trondheim and Stockholm (Karolinska Institutet);
- Participation in the DDI project (development of image-based biomarkers for early detection and prediction of dementia);
- PhD thesis defence.

Deltakere:

Alexander Lebedev (PhD-kandidat), Dag Årslund (Hovedveileder, Ahus), Arvid Lundervold (Medveileder, Uib/Uio), Eric Westman (Medveileder), Mona Kristiansen Beyer (Medveileder, Haukeland/Sus), Nils Erik Gilhus (Medveileder, Uib/Haukeland)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Lebedev Alexander V, Westman E, Beyer M K, Kramberger M G, Aguilar C, Pirtosek Z, Aarsland D
Multivariate classification of patients with Alzheimer's and dementia with Lewy bodies using high-dimensional cortical thickness measurements: an MRI surface-based morphometric study.
J Neurol 2013 Apr;260(4):1104-15. Epub 2012 des 8
PMID: 23224109

Øvrige vitenskapelige artikler (3)

Lebedeva A, Westman E, Lebedev A, Simmons A, Aarsland D, The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
Structural brain changes associated with depressive symptoms in elderly with and without mild cognitive impairment
European Psychiatry Volume 28, 2013

Lebedev AV, Abridalin EY, Lebedeva AK, Shmeleva LM, Korzenev AV
Anterior hippocampal connectivity and response to frustration in major depression
European Psychiatry Volume 28, 2013

Nouretdinov I, Lebedev A
Defensive Forecast for Conformal Bounded Regression
Artificial Intelligence Applications and Innovations. Volume 412, 2013, pp 384-393

Strategiske midler - psykisk helse 911361

Regionalt forskningsnettverk - stemningslidelser

Prosjektansvarlig: **Anders Lund** (anders.lund@psyk.uib.no), Helse Bergen HF

Regionalt forskningsnettverk for stemningslidelser (MoodNet) er forankret i Helse Bergen HF og professor Anders Lund er faglig leder. Kristine Fønnes Griffin er forskningskoordinator i nettverket. I 2013 gikk Kirsten Stordal ut av styret og Ole Bernt Fasmer kom inn som ny representant. Det ble avholdt seks styremøter i 2013.

Oversikt over aktiviteter i året som har gått, mer informasjon om nettverkets bakgrunn finnes på helsebergen.no/moodnet, (inkl. halvårlige nyhetsbrev).

Felleskonferanse. MoodNet har arrangert et nettverksmøte i 2013. Det ble holdt i samarbeid med de to andre regionale forskningsnettverkene for psykisk helse; Regionalt forskningsnettverk for klinisk psykoseforskning og Regionalt forskningsnettverk for angstlidelser. Det var et vellykket møte, med stort oppmøte. Første del var et møte der vi inviterte representanter fra alle fire helseforetak i regionen, samt fra det regionale samarbeidsorganet. Tema for møtet var «Videreføring av forskningsnettverkene: Innlegg fra helseforetakene og nettverksledelse». Alle fire helseforetak, samarbeidsorganet og nettverksledelsen holdt innlegg om hva satsingen har betydning for de ulike helseforetakene og hvordan de ser for seg satsingen etter 2014. Nettverksledelsen i alle tre nettverk la frem et forslag om at det opprettes et utvalg, med representanter fra helseforetakene og nettverkene, som sammen kan jobbe frem mot et forslag til satsing etter 2014, les mer om utvalget under.

Andre del av nettverksseminaret inneholdt faglige presentasjoner fra alle tre forskningsnettverk. MoodNet hadde invitert fire foredragsholdere; Psykolog og PhD Marius Veseth, Førsteamanuensis Randi Rolvsjord og stipendiat Hans Petter Solli, og Professor Larry Davidson.

Videreføring av nettverkssatsingen etter 2014. Nettverkene ble i 2012 evaluert av et eksternt ekspert-panel som strekt anbefalte en videreføring av satsningen. Samarbeidsorganet, Helse Vest RHF, som har gitt mandat og strategiske midler til nettverkene, sluttet seg til ekspertpanelets evaluering, men mente at finansieringen av denne strategiske satsningen måtte bli overtatt av helseforetakene hvis den skulle videreføres. Ledelsen av nettverk gjorde en henvendelse til ledelsen for divisjon for psykisk helse i de fire helseforetakene Stavanger, Fonna, Bergen og Førde. Helseforetakene har vært entydig positive til en videreføring av nettverkene. Med dette som bakgrunn ble det satt ned et utvalg høsten 2013 som fikk i oppdrag å utrede de ulike mulighetene for videreføring. Utvalget består av ledelsen i de tre nettverk, representanter fra alle fire helseforetak, en representant fra psykologisk fakultet ved UiB, en representant for høgskolene i regionen, en brukerrepresentant og en representant for UiS. Utvalget holdt et åpent møte i forkant av Helse Vests forskningskonferanse på Solstrand 31. oktober 2014. Utvalget forsetter sitt arbeid i 2014.

Søknader. For 2013 kom det inn 10 søknader om 3-måneders frikjøpsstipend og åtte søknader om strategiske midler/prosjektmidler. MoodNet kontinuerte også 50 % postdoktorstipend.

Følgende prosjekter har fått støtte i 2013:

«Bedringsprosesser ved bipolar lidelse» v/ Marius Veseth.

«Psykologisk førstehjelp i førstelinja» v/ Solfrid Raknes.

«Virtuell mørketerapi som tilleggsbehandling ved akutt mani» v/ Tone Henriksen, Helse Fonna HF.

"Depression & cognition in the elderly: a neuroimaging perspective" v/Alexander Lebedev, Helse Stavanger HF

"Søvn og depresjon i svangerskap og barsel" v/ post.doc Signe K. Dørheim, Helse Stavanger HF

Samtlige prosjekter rapporterer om god fremdrift.

Doktorgrad. I 2014 er det forventet at Liv Grethe Kinn, Pia Hansson og Marit Schmid fullfører sine doktorgrader.

Deltakere:

Kristine Fønnes Griffin (Prosjektdeltaker, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (12)

Berge Line Iden, Riise Trond, Hundal Oivind, Odegaard Ketil Joachim, Dilsaver Steven, Lund Anders
Prevalence and characteristics of depressive disorders in type 1 diabetes.
BMC Res Notes 2013;6():543. Epub 2013 des 19
PMID: 24354794

Berge Line Iden, Riise Trond, Fasmer Ole Bernt, Hundal Oivind, Odegaard Ketil Joachim, Midthjell Kristian, Lund Anders
Does diabetes have a protective effect on migraine?
Epidemiology 2013 Jan;24(1):129-34.
PMID: 23211346

Schmid Marit, Hammar Åsa
Cognitive function in first episode major depressive disorder: poor inhibition and semantic fluency performance.
Cogn Neuropsychiatry 2013;18(6):515-30. Epub 2013 jan 31
PMID: 23368851

Hammar Asa, Schmid Marit
Visual Memory Performance in Patients with Major Depression: A 9-Month Follow-Up.
Appl Neuropsychol Adult 2013 Feb 15. Epub 2013 feb 15
PMID: 23413780

Kinn Liv Grethe, Holgersen Helge, Aas Randi W, Davidson Larry
"Balancing on Skates on the Icy Surface of Work": A Metasynthesis of Work Participation for Persons with Psychiatric Disabilities.
J Occup Rehabil 2013 May 8. Epub 2013 mai 8
PMID: 23653177

Kinn Liv Grethe, Holgersen Helge, Ekeland Tor-Johan, Davidson Larry
Metasynthesis and bricolage: an artistic exercise of creating a collage of meaning.
Qual Health Res 2013 Sep;23(9):1285-92. Epub 2013 aug 7
PMID: 23964060

Årdal Guro, Lund Anders, Hammar Åsa
Health-related quality of life in recurrent major depressive disorder--a 10-year follow-up study.
Nord J Psychiatry 2013 Oct;67(5):339-43. Epub 2012 des 17
PMID: 23245634

Schoeyen Helle K, Melle Ingrid, Sundet Kjetil, Aminoff Sofie R, Hellvin Tone, Auestad Bjoern H, Morken Gunnar, Andreassen Ole A
Occupational outcome in bipolar disorder is not predicted by premorbid functioning and intelligence.
Bipolar Disord 2013 May;15(3):294-305. Epub 2013 mar 26
PMID: 23527993

Schmid Marit, Hammar Asa
A follow-up study of first episode major depressive disorder. Impairment in inhibition and semantic fluency-potential predictors for relapse?
Front Psychol 2013;4():633. Epub 2013 sep 13
PMID: 24062714

Kessler Ute, Schoeyen Helle K, Andreassen Ole A, Eide Geir E, Hammar Åsa, Malt Ulrik F, Odegaard Ketil J, Morken Gunnar, Sundet Kjetil, Vaaler Arne E
Neurocognitive profiles in treatment-resistant bipolar I and bipolar II disorder depression.
BMC Psychiatry 2013;13():105. Epub 2013 apr 4
PMID: 23557429

Hammar Asa, Årdal Guro
Verbal memory functioning in recurrent depression during partial remission and remission-Brief report.
Front Psychol 2013;4():652. Epub 2013 okt 8
PMID: 24115937

Dørheim S K, Bjorvatn B, Eberhard-Gran M
Sick leave during pregnancy: a longitudinal study of rates and risk factors in a Norwegian population.
BJOG 2013 Apr;120(5):521-30. Epub 2012 nov 7
PMID: 23130975

Øvrige vitenskapelige artikler (2)

Moltu, C., Stefansen, F., Svisdahl, M., & Veseth, M
How to Enhance the Quality of Mental Health Research
2013: American journal of psychiatric rehabilitation.

Hansson, P., Murison, R., Lund, A. & Hammar, Å.
Cognitive functioning and cortisol suppression in recurrent major depression
PsyCh Journal, december 2013

Avlagte doktorgrader (2)

Guro Årdal

Major Depressive Disorder – a Ten Year Follow-up Study

Disputert: November 2013

Hovedveileder: Åsa Hammar

Marius Veseth

Recovery in bipolar disorder.

Disputert: Januar 2013

Hovedveileder: Per Einar Binder

Strategiske midler - psykisk helse 911826

eMeistring – Psykisk helse på nett

Prosjektansvarlig: **Tine Nordgreen** (tine.nordgreen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

eMeistring - Mental health on the Internet

International and national research on guided self-help via Internet –guided internet-based treatment- is an effective treatment for anxiety disorders. Haukeland University Hospital is currently implementing guided internetbased treatment through the project “eMeistring- Mental health on the Internet” as a standard treatment alternative for patients with anxiety disorders.

Anxiety disorders are the most prevalent disorders with life-time prevalence at 40% (Kessler et al., 2005). A Norwegian epidemiological study found prevalence on panic disorder without agoraphobia at 4.5%, panic disorder with agoraphobia 6.7%, and social anxiety disorder at 13.7%. (Kringlen et al., 2001). Anxiety disorders often lead to reduced quality of life on important areas such as family, friends, work/ education, and leasuretime (Cramer et al., 2005). Anxiety disorders are also related to comorbidity with depression (Roy-Burne, 2000), substance abuse (Kushner, Sher & Erickson, 1999).

The majority of people with anxiety disorders do not seek help - ca. 75% - (Rones et al., 2005), and there is a limited access to the most efficient treatment, such as cognitive behavioural therapy (Ruud & Reas, 2002). Self-help methods have a long tradition in treatment and rehabilitation of somatic and mental disorders. Guided internet-based self-help for common mental disorders has for 15 years been developed and studied in numerous efficacy studies. The aim of the project "eMeistring- Mental health on the Internet" is to study the use and effectiveness of guided internet-based treatment for anxiety disorders.

Research is an integrated part of eMeistring. An open trial will address the following research questions: 1) The effectiveness of guided internet-based treatment in ordinary mental health services compared to efficacy studies using benchmarking strategy, 2) characteristics of patient who benefit/ do not benefit from the treatment, 3) cost-effectiveness of guided internet-based treatment.

A randomized controlled trial will address if an initial therapist-led session, introducing two essential therapeutic techniques, can increase the uptake and outcome of guided internet-based treatment for social anxiety disorder. Status: According to the plan we have in 2013 applied and received ethical approval for the research project. We have recruited and trained 6 therapists who will deliver the intervention in Helse Bergen catchment area. A total of 4 of the 6 therapists has conducted at least pilot treatments. Also PhD candidate Helene Skogland has been recruited to the research project as a dual competence candidate (Phd and specialization in clinical psychology). Due to a 6 month delay in delivery of the internet intervention the first pilot patients were recruited in April 2013. The first patient included in the research project was recruited in November 2013. A research coordinator was employed from 1.9. 2013. Due to the delay inclusion of patients will continue until December 2015.

Deltakere:

Tine Nordgreen (Prosjektleder, Uib)

Emotional Regulation in children with ADHD

Prosjektansvarlig: **Kjersti von Plessen** (kerstin.plessen@uni.no), Helse Bergen HF

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 har rekruttert via skolene i samme opptaksområdet. Ved etterundersøkelsen vil barna være 10-15 år.

Undersøkelsesrunde 1 er avsluttet.

I andre runde av prosjektet er det fokus på emosjonell regulering, og hvordan evne til emosjonell regulering påvirker kognitiv kontroll og sosial funksjon. Evnen til å lese og handle på sosiale signaler er essensielt for psykososial funksjonsnivå. Nyere forskning indikerer at barn med ADHD har nedsatt evne til sosial kognisjon, hvilket kan være resultat av kjernesymptomene, som oppmerksomhet, impulsivitet og hyperaktivitet.

I undersøkelsen av sammenhengen mellom problemer ved sosial kognisjon og emosjonell regulering, vil vi beskrive undergrupper av barn med ADHD som viser svekkelser i sosial kognisjon. En slik kunnskap kan bidra til utvikling av individuelt tilpasset behandling, som kan bidra til en mer positiv utvikling i funksjonsnivå som voksen.

Vi antar at tilstedeværelse av problemer med emosjonell regulering i stor grad vil moderere utvikling av sosial kognisjon hos barn med ADHD. Etterundersøkelse vil utrede kliniske trekk og emosjonell regulering hos 30 barn med ADHD, 30 kontroller og 20 barn med angst (alderen 10-14), og i tillegg kartlegge sosial kognisjon i samme gruppe både med hensyn til kliniske karakteristika vedrørende sosial kognisjon (autism spectrum disorder (ASD) symptomer) og med en nevropsykologisk profil (testoppgave som måler forskjellige aspekter av sosial kognisjon som å tyde emosjonell uttrykk i ansikter eller å tolke situasjoner som presenteres i korte vignetter).

Da alle barn har blitt undersøkt grundig i den første delen av studien (barna var da i alderen 8-12) med hensyn til psykiatriske symptomer, nevropsykologisk funksjon og brainmapping (inkluderende ERP og MR) vil denne basisinformasjon bidra til å karakterisere den prediktive verdien av emosjonell regulering 2-3 år seinere for funksjonsnivået i sosial kognisjon.

Deltakere:

Heike Eichele (Prosjektdeltaker, Uib), Lin Sørensen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib/Uni), Tom Eichele (Prosjektdeltaker, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (7)

Tillman Carin, Brocki Karin C, Sørensen Lin, Lundervold Astri J
A Longitudinal Examination of the Developmental Executive Function Hierarchy in Children With Externalizing Behavior Problems.

J Atten Disord 2013 May 15. Epub 2013 mai 15
PMID: 23676626

Eichele Heike, Plessen Kerstin J
Neural plasticity in functional and anatomical MRI studies of children with Tourette syndrome.
Behav Neurol 2013;27(1):33-45.
PMID: 23187150

Plessen Kerstin J
Tic disorders and Tourette's syndrome.
Eur Child Adolesc Psychiatry 2013 Feb;22 Suppl 1():S55-60.
PMID: 23224240

Hovik Kjell Tore, Plessen Kerstin J, Skogli Erik Winther, Andersen Per Normann, Oie Merete
Dissociable Response Inhibition in Children With Tourette's Syndrome Compared With Children With ADHD.
J Atten Disord 2013 Nov 25. Epub 2013 nov 25
PMID: 24276800

Sørensen L, Plessen K J, Adolfsdottir S, Lundervold A J

The specificity of the Stroop interference score of errors to ADHD in boys.
Child Neuropsychol 2013 Nov 14. Epub 2013 nov 14
PMID: 24228780

Hoekstra P J, Lundervold A J, Lie S A, Gillberg C, Plessen Kerstin J
Emotional development in children with tics: a longitudinal population-based study.
Eur Child Adolesc Psychiatry 2013 Mar;22(3):185-92. Epub 2012 okt 13
PMID: 23064999

Posserud Maj-Britt, Ullebø Anne Karin, Plessen Kerstin Jessica, Stormark Kjell Morten, Gillberg Christopher, Lundervold Astri
Johansen
Influence of assessment instrument on ADHD diagnosis.
Eur Child Adolesc Psychiatry 2013 Jul 4. Epub 2013 jul 4
PMID: 23824470

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Kolsås M, Ersland L, Hugdahl K, Plessen KJ
Hvordan oppleves MR-undersøkelser av barn? En spørreundersøkelse.
Tidsskrift for Norsk Psykologforening, Vol 50, nummer 3, 2013, 208-213

Strategiske midler - psykisk helse 911608

A transdiagnostic approach to anxiety, depression and CFS/ME: Biological markers, psychological features and treatment effects

Prosjektansvarlig: **Bjarte Stubhaug** (bjarte.stubhaug@helse-fonna.no), Helse Fonna HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

En transdiagnostisk tilnærming til angst, depresjon og CFS/ME. Biologiske markører, psykologiske forhold og behandlingseffekt.

Studien tar sikte på å utforske en pasientpopulasjon i en spesialistpraksis i psykiatri, og sammenligne tre ulike diagnosegrupper generalisert angst, tilbakevendende depresjon og kronisk utmattelsessyndrom CFS/ME, med særlig vekt på behandlingseffekt av et felles transdiagnostisk behandlingsprogram.

Studien er en fortsatt pågående studie med fortløpende inklusjon av nye pasienter, henvist fra lege eller sykehusavdeling til en spesialistpraksis i psykiatri. Inkluderte pasienter er pasienter med diagnosene generalisert angst (ICD-10: F 41.1), tilbakevendende depresjon (F 33) og kronisk utmattelsessyndrom CFS/ME/ neurasteni (G93.3 og F 48.0). Det gjennomføres undersøkelser med biologiske markører (cortisol, smertesensitivitet), psykologiske forhold (sosiodemografi, helserelatert livskvalitet, angst/ depresjon, søvnmønster, utmattelse, bekymringstendens, subjektiv følelsesmønster, helseressursbruk mfl), samt studie av behandlingseffekt av et transdiagnostisk behandlingsprogram.

Alle pasienter gjennomgår samme prosedyrer før behandling, deltar i samme behandlingsintervensjon og får tilbud om samme oppfølging. Behandlingsprogrammet består av initiale oppgaver etter første individuelle konsultasjon (søvnmonster, fysisk aktivitet, kosthold samt oppmerksomhetsøvelser), fulgt av et 4 dagers intensivt behandlingsprogram, ad modum mindfulness-basert kognitiv atferdsterapi. Målinger med spørreskjema gjøres før behandling, og endring av mål-variabler måles etter behandling – 1 uke, 3 mnd. og 1 år. I tillegg måles status før og etter oppfølgings- og repetisjonsprogram årlig. Deltagelse/ svarprosent er generelt 70 % etter avsluttet behandling.

Inklusjon av målgruppe har tatt lengre tid enn estimert, på grunn av lavt antall pasienter henvist med diagnosene F41 og F33; hovedgruppe henvist er pasienter med CFS/ME.

Vi har nå analysert data og har klart manuskript for publisering om behandlingseffekt av gruppe med CFS/ME, og vil senere analysere data fra den transdiagnostiske studien av alle tre diagnosegrupper. Inklusjon av nye pasienter pågår fortløpende, for å få stort nok antall deltagere nødvendig for tilstrekkelig gode analyser.

Resultater fra studien er presentert i forskningsfora, men er ikke publisert.

Deltakere:

Bjarte Stubhaug (Prosjektleder, Uib/Helsefonna), Gerd Kvale (Prosjektdeltaker, Uni/Uib)

Strategiske midler - psykisk helse 911676

Pharmacogenomics of Mood Stabilizer response I Bipolar Disorder

Prosjektansvarlig: **Ketil J. Ødegaard** (keti@haukeland.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Pharmacogenomics of Mood Stabilizer Response in Bipolar Disorder: An international multi-center

A prospective trial of mood stabilizer response will be conducted in 800 BP patients, and the sample genotyped for GWAS. Positive SNPs from ConLiGen, will first be tested, before a complete GWAS on the prospective sample and a meta-analyses with with ConLiGen is performed.

Bipolar Disorder (BD) is a serious common psychiatric disorder with a relapsing and remitting course. The cornerstone of clinical management is stabilization and prophylaxis using mood stabilization agents to prevent both mania and depression. Lithium remains the gold standard of treatment with the strongest data for both efficacy and reduction of suicide. Tools to aid the clinician in selection of mood stabilizers are needed. This project is a prospective study of the pharmacogenomics of mood stabilizer response in 800 patients with bipolar I disorder recruited from 13 sites and genotyped with GWAS. Positive genes from past genetic retrospective studies of Lithium response (ConLiGen), will be tested in this prospective sample; successively meta-analyses of these samples will be performed. Finally, neurons will be derived from pluripotent stem cells from lithium responders and non-responders and tested in vivo for response to lithium by gene expression studies. The study has received funding from NIMH to cover the expenses of the US clinical sites, and general project infrastructure, including data management, data analyses and genotyping.

The goal of the current study is to collect a sample of 800 patients with BD on lithium monotherapy by the end of 2014. By the end of 2013 about 400 patients (40 in Bergen) are included. To increase inclusion 3 new study sites have been added in 2013, 1 at the Mayo Clinic in the US and 2 sites in Norway (Trondheim and Stavanger). 2014 will be essential for the recruitment of the last patients in the sample. Funding in 2014 will be used to maximize the patient inclusion in the Norwegian sites and thus the impact of the Norwegian contributions.

Deltakere:

John Kelsoe (Prosjektleder), Ketil Joachim Ødegaard (Prosjektleder, Haukeland), Gunnar Morken (Prosjektdeltaker, Stolav/Ntnu), Helle Kristine Schøyen (Prosjektdeltaker, Sus), Ole Andreas Andreassen (Prosjektdeltaker, Stolav/Uio/Ous)

Strategiske midler - rus 911529

Familieinvolvering i rusbehandling

Prosjektansvarlig: **Kjersti Egenberg** (kjersti.egenberg@ras.rl.no), Rogaland A-senter

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

Flere forhold har ført til et økt fokus på familien rundt den rusmiddelavhengige i forbindelse med spesialisert rusbehandling, først og fremst et fokus på de belastninger barn og pårørende av rusavhengige har, videre statlige føringer og lovendringer som fremmer fokus på barn og pårørendes behov, og sist men ikke minst forskning som viser effekten av familieorienterte intervensjoner.

På bakgrunn av disse forholdene og som en videreføring av resultatene fra en kartlegging av familieorientert praksis i spesialisert rusbehandling i Helse Vest (Selbekk og Duckert 2009), er ph.d-prosjektet: "Konstruksjoner av problemer og løsninger i familieorientert rusbehandling. En studie av pasienters, pårørendes og terapeuters historier", utviklet. Tema for doktorgradsprosjektet er familieorientert rusbehandling, og hvordan innretningen på behandlingen virker inn på opplevde endringsprosesser i de nære relasjonene og i forhold til rusproblematikken. Studien vil ta utgangspunkt i pasienter, pårørendes og terapeuters historier om virkningen av behandling, med erfaringer fra henholdsvis separate løp (individuelt rettet arbeid) og integrerte løp (der familierterapi inngår). Historiene, formidlet gjennom individuelle intervjuer og familieintervjuer, vil videre analyseres i lys av institusjonelle forutsetninger i behandlingssfæren og i familiesfæren.

Empirien i prosjektet er hentet inn på institusjonelt nivå; intervjuer med klinikere og ledere ved tre ulike rusbehandlingsinstitusjoner i Norge, og på familienivå; intervjuer med pasienter og pårørende fra 10 ulike behandlingsscase som har mottatt en eller annen type familieorientert behandlingssintervensjon. All datainnsamling er nå fullført.

Et av de analytiske grepene i doktorgradsarbeidet har vært å sammenstille behandlingstilnærminger som adresserer enkeltindivider (individuelle pårørendesamtaler eller grupper for pårørende) og behandlingstilnærminger som adresserer familien som gruppe, og se på hvordan ulike tilnærminger representerer ulike mulighetshorisonter for den enkelte og for familien. I 2013 har undertegnede sammen med veiledere sendt inn en teoretisk artikkel "Addiction, families and treatment. A critical realist search for theories that can improve practice" (under review i *Addiction Research and Theory*), som adresserer distinksjonen mellom individuelle og relasjonelle behandlingstilnærminger i dette feltet. Gjennom å bruke begreper fra kritisk realisme viser artikkelen hvordan individuelle tilnærminger til pårørende, som først og fremst adresserer psykologiske mekanismer hos enkeltindividet, bør suppleres med muligheten for relasjonelle tilnærminger i behandling som fokuserer på sosiale mekanismer som gjør seg gjeldene i forhold til avhengighet som fenomen.

Intervjuene på institusjonsnivå er analysert og er under utarbeidelse for publisering av artikkel. Intervjumaterialet viser et paradoks, på den ene siden er det et økt fokus på og bevissthet om barn og pårørendes behov innenfor institusjonene, samtidig som rammebetingelsene for å drive integrert behandling med familier er dårligere. En metafor som blir brukt er "tyngdekraften", og at denne virker i retning av et individuelt perspektiv på behandling. Det individuelle perspektivet synes å gjøre seg gjeldende også i forhold til pårørende da empirien tyder på at det er enklere å gi pårørende hjelp individuelt, enn å gi familien hjelp integrert, innenfor de gitte strukturelle rammene.

Selbekk, Anne Schanche og Duckert, Fanny. Familieorienterte tiltak innenfor spesialisert rusbehandling i Helse Vest. Kartlegging og kunnskapsoppsummering. KORFOR-rapport 2/2009, Stavanger

Deltakere:

Anne Schanche Selbekk (PhD-kandidat), Hildegunn Sagvaag (Hovedveileder, Uis), Halvor Fauske (Medveileder, Uio/Hist/Hil)

Strategiske midler - rus 911757

Avhengighet, anerkjennelse og identitet

Prosjektansvarlig: **Kjersti Egenberg** (kjersti.egenberg@ras.rl.no), Rogaland A-senter

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

Addiction, Recognition, Recovery:

This project is a sociological study of the subjective experience of the processes of recovery underlying problems caused by alcohol or other drug (AOD) dependency, based on the self-reported significance of interventions, actions and events that promoting change, with special interest of community participation and social (re)integration.

The qualitative in-depth life-story interview is the chosen method for this study. The research participants will be deliberately selected on the basis of their own definition of being in the process of recovery and ready to start the process of re-establishing broken work relationships and/or other social (i.e. family, friends and social network) relationships. They will be aged 20 years or older. Subject recruitment, interviews and data analysis is performed as part of a bigger project named The Stayer-study facilitated by the Alcohol and Drug Research Center (KORFOR), at Stavanger University Hospital. The participants were asked to join the study over a long period of time in a follow-up research design.

At this point of the study I have 17 in-depth interviews with respondents which have lived experience ranging from extensive use of AOD, the process of coming of drug use, recurrent relapses as well as total abstinence. At the time of the interview most of the respondents had been of drug use at a minimum of 6 months, but were still in contact with the treatment system as out-patients. In addition to this, most of them attended in some kind of aftercare or self-help groups as NA (Narcotics Anonymous), as well as being enrolled in a welfare program receiving welfare support or similar. Their age range from 22 to 55, where nine participants are between 22 and 30, six are between 30 and 40 and one is above 50. Approximately one quarter of the participants is women. Three more individuals will be recruited for this project's total participants cohort.

The first round of interviews were inspired by both theoretical reasoning on social (re)integration processes, life course perspective and recognition, and the empirical interest in the participant's experience of significant interventions, events or other factors that may improve or prevent the process of recovery. The interviewees were encouraged to tell their stories about the pathway into drug use and abuse, as well as the stories about the attempts of getting of drugs, relapses and the pathway towards recovery. Further the participants were encouraged to dwell and reflect on diverse transitions and turning points within these processes. The general intention of the first session of interviews were to provide a more open and "ethnographic" atmosphere for the participants to express their own experiences and perspectives.

The first article will be developed on the bases of the data material from the first interview round. Because of the respondents experience and involvement with the treatment system as well as diverse welfare organisations and institutions, their story can provide insight to and exemplify diverse dimensions of the encounter between individuals and welfare institutions (including the treatment system). For the purpose of the first article I will reflect on my data in light of the following: Who does the role and power of the welfare state institutions comes into play in the relation between my interviewees and their encounter with the treatment system, aftercare programs or the welfare institutions in general? What are the subjective accounts of treatment relations in the narrative construct of the process of recovery?

Deltakere:

Sverre Nesvåg (Leder av forskningsgruppe, Uis/Sus/Uio), Sverre Nesvåg (Hovedveileder, Uis/Sus/Uio), Hildegunn Sagvaag (Medveileder, Uis)

Strategiske midler - rus 911521

Nettverk og stimuleringsmidler

Prosjektansvarlig: **Espen Enoksen** (eaen@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

Nettverks og stimuleringsmidler

I 2009 tildelte Helse Vest RHF Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning i Helse Vest (KORFOR) oppgaven med å utforme, ta initiativ til igangsetting og koordinere et fem-årig rusforskningsprogram. Nettverk og stimuleringsmidlene skal benyttes til initiering og oppfølging av prosjekter i rusforskningsprogrammet.

I 2013 har midlene primært gått til oppfølging av prosjektet "Fedre, rus og vold".

Menn med volds- og aggresjonsproblemer er ofte i forskjellig grad traumatiserte fra egne barndomserfaringer med vold og omsorgssvikt. Det antas at disse traumene påvirker evnen til mentalisering i nære relasjoner negativt. Den kliniske erfaringen med denne målgruppen tilsier at menn med aggresjonsproblemer ofte har enkle, overfladiske og selvsentrerte representasjoner av sine barns følelsesliv. Barna blir forstått i lys av atferd og utfall av atferd heller av en antatt underliggende intensjon eller følelse hos barnet. Forskning viser at dette ofte fører til en utrygg tilknytningsrelasjon mellom omsorgsgiver og barn, og predisponerer barnet for sosio-emosjonelle vansker senere i oppveksten.

Vi trenger å kunne:

- Fange opp flere fedre som er i risikozonen for å utøve vold i familien,
- utvide vår forståelse for hvordan menn med aggresjonsproblemer forstår seg selv som omsorgspersoner, og
- utvikle gode metoder til å forstå voldelige menns psykologi - for å avdekke, vurdere og intervensjonere.

Hva vi gjør:

- Screener fedre med og uten aggresjonsproblemer for alkohol og annet rusbruk, traumeerfaringer i et livsløpsperspektiv, og for opplevd foreldrestress.
- Intervjuer fedrene med et semistrukturert intervju beregnet på å kunne avdekke en foreldres evne til å sette seg inn i barnets mentale verden (Parent Development Interview; PDI).

Kunnskapen skal brukes til å spisse intervensjoner rettet mot å bedre omsorgsevnen hos fedre med aggresjonsproblemer.

Deltakere:

Henning Mohaupt (PhD-kandidat), Fanny Duckert (Hovedveileder, Uio)

Strategiske midler - rus 911589

Oppmerksomhetstrening i behandling av benzodiazepin-avhengige

Prosjektansvarlig: **Kari B. Gunnarshaug** (kari.bergseth.gunnarshaug@bk-vest.no), Blå Kors Vest
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

The project aims to explore mindfulness based intervention with people addicted to benzodiazepines. In a groupsetting they will be offered an 8 week mindfulness based relapse program. Baseline measures are compared with post-completion measures, and participants are interviewed after the completion and an after a year.

Forskningsprosjektet tar sikte på å undersøke om Mindfulness Based Relaps Prevention (MBRP) er nyttig som intervensjon i behandling av legemiddelavhengighet.

Denne metoden har vist seg å være nyttig i tilbakefallsforebyggingen ved alkoholavhengighet (Alan Marlatt et al.) MBRP øker ferdigheter til å tåle sug etter stoffet en er avhengig av, til å handle mer bevisst, håndterer automatiske impulser og utløser avslapningsrespons m.m. Dette antas å være til hjelp og kan være et alternativ til stoffet en er avhengig av.

Deltagerne kartlegges i forhold til bruk av medikament(ene) en uke før oppstart (baseline), ved oppstart kartlegges en rekke andre forhold som depresjon, angst grubling, smerte, grad av avhengighet, selvomsorg, evne til oppmerksomt nærvær. Det samme kartleggingsverktøyet brukes ved avsluttet kurs. Under hele kurset kartlegges bruk av medikamentet(ene). Etter endt kurs gjennomføres et kvalitativt intervju basert på en intervjuguide. Intervjuer er en annen person enn kursholder. Etter et år gjøres samme intervju og kartlegging av bruk sist uke før intervjuet. Intervjuene transkriberes og analyseres ved hjelp av NVivo.

Prosjektet er knyttet opp til Blå Kors Vest.

Det første kurset avholdt ved Betanien DPS, det neste i lokalene til KOMPASSET, Bergen. Alle deltagerne fullførte kurset og har gjennomført kartleggingen. De fleste møtte til intervjuene.

Høsten 2012 ble kurset avlyst på grunn av få påmeldte. Nå starter et nytt kurs med 14 deltagere.

I 2013 ble det avholdt 2 kurs.

Kursholder har nå gjennomført instruktørutdanning i metoden (MBRP - MBSR - MBCT)

Samtidig med kursene har en jobbet med publisering. To artikler ble antatt i tidsskrift til nå. I tillegg har en gjennomført formidlingsaktivitet i prosjektperioden.

Datainnsamling -og bearbeiding er godt i gang men det er for tidlig å si noe om resultatene.

Deltakere:

Kari Ravanger (Prosjektdeltaker)

Strategiske midler - rus 911525

Når omsorgen svikter: Barn i risiko for utvikling av psykiske vansker

Prosjektansvarlig: **Kjell G. Håland** (kjell.haland@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Dette PhD-prosjektet omhandler barn som har vært utsatt for rusmidler i svangerskapet, eller som har opplevd omsorgssvikt eller overgrep i barndommen. Artikkel 1 er nå "in press", artikkel 2 er snart klar til innlevering, mens arbeidet med artikkel 3 er startet. Totalt 21 av 30 studiepoeng i opplæringsdelen av forskerutdanningen er nå gjennomført.

Bakgrunn:

Barn som blir utsatt for omsorgssvikt eller seksuelt misbruk har en økt risiko for utvikling av vansker. God og effektiv forebygging og behandling forutsetter kunnskap om forekomst. Å bli utsatt for rusmidler i svangerskapet er en form for prenatal omsorgssvikt, som kan ha alvorlige følger for barnet. Man har per i dag lite konkret kunnskap om omsorgssituasjonen til ruseksponerte barn, og om deres psykiske helse sett i forhold til omsorgssituasjonen.

Del I i dette PhD-prosjektet er basert på systematisk litteratursøk, og undersøker: 1) Forekomst av omsorgssvikt av barn i familien i Norden (artikkel 1); og 2) Forekomst av seksuelt misbruk av barn i Norden (artikkel 2). Del II tar utgangspunkt i kvantitative data fra prosjektet «Barn eksponert for rus i svangerskapet» ved Haukeland universitetssykehus. Her planlegges det to arbeider: 1) En undersøkelse av omsorgssituasjonen til barn som er eksponert for rus i svangerskapet (artikkel 3); og 2) En undersøkelse av sammenhengen mellom omsorgssituasjonen til ruseksponerte barn og deres psykiske helse i førskole- og skolealder (artikkel 4).

Oppnådde forskningsresultater:

Den første artikkelen i doktorgradsprosjektet, «Prevalence of intrafamilial child maltreatment: a review» (Kloppen, K., Mæhle, M., Kvillo, Ø., Haugland, S. Breivik, K.), akseptert for publisering i Child Abuse Review. Artikkel 2, «Prevalence of child sexual abuse: a review» (Kloppen, K., Haugland, S., Breivik, K; Elgen, I., Mæhle, M., Svedin, C.-G.) planlegges innsendt til vurdering i Journal of Child Sexual Abuse i februar d.å.

Når det gjelder artikkel 3 og 4 (knyttet til «rusprosjektet»), er dataene innsamlet og lagt inn i forskningsdatabasen i Helse Bergen. Prosjektet er godkjent av REK, og analysene og litteratursøk knyttet til artikkel 3 er påbegynt.

Forskningsmiljø:

Veilederteam:

- Dr. med., spesialist i allmennmedisin, forskningsleder Siren Haugland, RKBU vest, Uni Helse (hovedveileder)
- Professor II, dr. med., spesialist i barnepsykiatri og pediatri, Irene Elgen, PBU, Helse Bergen/MOF, UiB (biveileder)
- Dr. philos, forsker Magne Mæhle, Høgskulen i Sogn og Fjordane (biveileder).

Professor Carl-Göran Svedin, Linköpings Universitet, Sverige, er medforfatter på artikkel 2.

To andre kandidater er knyttet til "rusprosjektet": cand. med. Lisbeth Sandtorv og cand. med. Eivind Sirnes.

Forskeropplæring:

Stipendiaten ble høsten 2012 tatt opp ved forskerprogrammet ved Institutt for klinisk medisin, Det medisinsk-odontologiske fakultet, UiB. Samme høst ble Legeforeningens nettbaserte statistikk-kurs, del II, samt grunnkurset i medisinsk forskning gjennomført. Total 21 av 30 studiepoeng i den obligatoriske opplæringsdelen er nå gjennomført.

I august 2013 ble kronikken «Når omsorg blir til sex» trykket i Bergens Tidende (<http://www.bt.no/meninger/kronikk/Nar-omsorg-blir-til-sex-2958680.html>). Samme kronikk ble senere trykket i Gudbrandsdølen Tidende.

Finansiering:

Prosjektet ble i 2013 i hovedsak finansiert av Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning i Helse Vest (KORFOR). RKBU vest, Uni Helse, tildelte lønnsmidler for to måneder. Høsten 20123 ble det søkt om doktorgradsstipend fra Helse Vest, men uten at søknaden nådde opp i konkurransen med de andre søknadene.

Deltakere:

Kathrine Kloppen (PhD-kandidat, Uni)

Strategiske midler - rus 911528

Barn eksponert for rus i svangerskapet

Prosjektansvarlig: **Kjell G. Håland** (kjell.haland@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

Kartlegge barns utvikling og konsekvenser som ruseksposisjon kan ha på sikt. Hvilken betydning har barnas omsorgssituasjon for deres senere utvikling? Alle barn tilbys en tverrfaglig kartlegging klinisk medisinsk og nevropsykologisk samt cerebral f-MR. Resultater 130 har deltatt så langt f-MR undersøkelse avsluttes i 2014.

Bakgrunn: Ved Barneklubben, HUS, har 164 barn fra 1996 frem til 2009 vært utredet vedrørende konsekvenser av å være eksponert for rus i svangerskap. 5 artikler er så langt publisert. Prosjektet er en videre oppfølging av disse barn i skolealder.

Målsetting

- Kartlegge de 164 barns utvikling, hvilke konsekvenser rus-eksposisjon kan ha på sikt dvs ut i skolealder.
- Hvilken omsorgssituasjon har disse barn og betydningen av denne for deres senere utvikling?
- Belyse sammenhengen mellom oppvekstvilkårene og psykisk helse.
- Generell helse og psykiatriske tilstander blant barn eksponert for rus i svangerskapet.
- Cerebrale status kartlagt med f-MRI og sammenlignes med matchede kontroller.

Design: Alle barn er tilbudt en tverrfaglig kartlegging klinisk medisinsk og nevropsykologisk, som er gjennomført. Vi har ventet på å få tid til f-MRI som lyktes høsten 2013. Pilotering og endelig protokoll er ferdigstilt. < 10 barn har gjennomført undersøkelsen. 49 barn har så langt takket ja til å delta og nesten all matchede kontroller er rekruttert til studien. Våren 2014 ferdigstilles f-MRI prosjektet med datainnsamling.

Resultater i 2013: 136 har innvilget og deltatt med spørreundersøkelse vedrørende sosiale status. Dataanalyser og artikkelskriving foregår.

I 2013 Pilotering av cerebral MR m f-MRI av ca. 10 barn.

Videre utvidelse av prosjektet med ennå en kandidat Cathrine Kloppen som har sett på barnas omsorgssituasjon, hvor > 90 % er plassert i fosterhjem. Analyser og artikkel arbeides med.

Stud psychol Malin Rognlid skriver særoppgave (artikkel) om psykisk helse hos barn eksponert for rus i svangerskap sammenlignet med kontroll gruppe (Barn i Bergen). Pga barselspermisjon blir denne oppgaven ferdigstilt i 2014.

Kandidat cand med Lisbeth Sandtorv har nå i 2013 ferdigstilt turnustjenesten. Hun startet høsten 2013 (50 %) med datanalyser, artikkelskriving om generell helse hos barn eksponert for rus i svangerskapet.

Kandidat cand med Eivind Sirnes leder prosjektet f-MRI (startet høsten 2013) og påbegynner dataanalyser våren 2014.

Deltakere:

Irene Bircow Elgen (Prosjektleder, Uib/Haukeland), Eivind Sirnes (PhD-kandidat, Haukeland), Lisbeth Sandtorv (PhD-kandidat)

Strategiske midler - rus 911526

Benzodiazepin-avhengighet og kognitiv fungering

Prosjektansvarlig: **Ola Jøsendal** (ola.joesendal@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

Farlig Trøst. Vanedannende legemidler og kognitiv funksjon hos eldre. En kvalitativ studie av nedtrapping som metode.

Jeg ønsker i denne kvalitative studien å se nærmere på endringer i relasjoner mellom pasient, pårørende og fastlege gjennom en nedtrapping fra daglig, langvarig bruk av vanedannende legemidler. Jeg ønsker også å undersøke hvilke faktorer som påvirker motivasjon for endring. Endring i kognitiv funksjon og livskvalitet blir undersøkt.

En stor pasientgruppe bruker opioider, benzodiazepiner og z-hypnotica daglig over lengre tid enn anbefalt i Felleskatalogen. Det store flertallet av denne gruppen er eldre mennesker. Forskning tyder på at mange får problemer (f.eks. depresjon, angst, balanseproblemer, kognitiv svikt) med slik langtids bruk, og at mange symptomer bedres etter seponering. Det er likevel ofte vanskelig å avslutte forskrivningen. Sannsynligvis er dette styrt av faktorer som problemforståelse, tillit og motivasjon både hos pasient, pårørende og fastlege.

Formål:

- Skaffe til veie grunnleggende kunnskap om legemiddelavhengighet hos eldre (epidemiologi, skadevirkninger og behandlingseffekt)
- Prøve ut og evaluere en intervensjonsmodell (nedtrapping gjennom gradert intervensjon) i samhandling mellom spesialisthelsetjeneste, pårørende og primærhelsetjeneste.
- Evaluere effekt av nedtrapping og seponering gjennom å kartlegge
- Endring av enkle nevropsykologiske parametre: Ganghastighet, balanse, psykiske symptomer og livskvalitet
- Klinisk iintervju med et utvalg pasienter, pårørende og behandlere for å undersøke endring i relasjoner med særlig fokus på tillit og motivasjon.

1. Etter henvendelse fra fastleger i Nordhordland, ønsker Avdeling for rusmedisin å bidra til å gjennomføre et prosjekt knyttet til eldre pasienter (definert som 60 år eller eldre) med langvarig fast bruk (definert som daglig bruk i 6 mnd. eller mer, uavhengig av dose) av ett eller flere medikament innen gruppen pregabalin, opioider, benzodiazepiner eller z-hypnotica,

2. Eksklusjonskriterier:

- a. Alvorlig psykisk lidelse (diagnostisert psykose og demens)
- b. Alvorlig avhengighet av andre rusmidler (alkohol, narkotika)

3. Kartlegging: Alle pasienter i prosjektet kartlegges med det samme batteriet av tester. Foreslåtte kartleggingsverktøy er:

Kortversjon av Kvalitetsregisteret for rusbehandling (risikofaktorer)

MMS (demens)

SF-36 (Livskvalitet),

HAD (angst og depresjon)

Klinisk intervju med fastlege, pasient og pårørende.

Enkel, nevrologisk test av ganghastighet, balanse og reaksjonstid.

Kartleggingen foretas delvis på fastlegekontoret, av hjemmetjenesten og fysioterapeut, delvis i regi av Avd. for rusmedisin.

Denne undersøkelsen gjennomføres 3 ganger:

- Før nedtrapping starter
- Ved seponering
- 3 mnd. etter seponering

4. Gradert intervensjon. Pasientene får skriftlig og muntlig informasjon om risikoen ved langvarig bruk og om nedtrapping som metode. De som ikke klarer å gjennomføre dette, får støttesamtaler hos fastlegen. De som ikke klarer dette, får støttesamtaler hos Poliklinikk voksne, Avd. for rusmedisin. De som trenger institusjonsopphold i hele eller deler av nedtrappingen, kan få dette ved NKS Olaviken, Askøy.

4. Kvalitativ undersøkelse: Et utvalg av pasientene vil bli intervjuet for å undersøke hvilken prosess de har gjennomgått under intervensjonen med særlig fokus på pasient og pårørendes tillit til fastlegen, motivasjon for endring og aktørens opplevelse av endring i relasjoner fastlege-pasient/pårørende under prosessen. Det blir lagt vekt på å kartlegge hvilke språklige begreper som synes øke pasientens forståelse av problemet og motivere for endring. En tar sikte på å intervju pasienten selv, en av pasientens pårørende og fastlegen i felles samtale. Intervjuet vil bli skriftlig og som video-opptak (når det gjelder pasienten). Intervjuet blir todelt: Før nedtrapping begynner og 3 mnd. etter seponering.

Deltakere:

Svein Skjøtskift (Prosjektleder, Haukeland/Uis/Uio)

Strategiske midler - rus 911617

Amfetamin og psykose

Prosjektansvarlig: **Else-Marie Løberg** (else.marie.loeberg@psybp.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

Amfetaminpsykose og nevrokognisjon

Illegale rusmidler, og særlig amfetamin og metamfetamin, gir en høy risiko for psykoseutvikling, men vi vet lite om hvorfor noen utvikler psykose ved slikt misbruk. Kunnskap om dette vil ha betydning for forebygging og oppfølging av rus-relaterte psykoser.

Amfetamin (inkl. metamfetamin) er det illegale stoffet som gir flest akuttpsykiatriske innleggelse i Norge. Videre er amfetamin og cannabis de mest hyppig brukte rusmidlene før og under psykose. Det er av stor klinisk nytteverdi å bedre forstå hvorfor noen utvikler en psykose ved amfetamin- og cannabisbruk, og hvorfor noen med rusindusert psykose utvikler en primærpsykose.

Studien er utformet for å se om nevrokognitiv fungering har en sammenheng med utvikling av psykose ved rusmiddelmissbruk, og om nevrokognitiv fungering har en sammenheng med hvilke pasienter med rusindusert psykose som utvikler en primærpsykose etter ett år.

Pasienter med rusindusert psykose og psykose med komorbid rusbruk følges opp med en omfattende klinisk utredning ved flere testtidspunkter i ett år. Slik kan vi se på endringer over tid, og i større grad se om nevrokognitiv fungering faktisk kan være en prediktor ift psykoseutvikling. Nevrokognitiv fungering undersøkes ved hjelp av nevropsykologiske tester og fMRI (Funksjonell Magnetresonanstomografi). Videre sammenlignes pasienter med både rus og psykose og pasienter med kun psykose i forhold til sentrale kliniske variabler av betydning for utvikling av lidelsene. Studien innebærer et samarbeid mellom kliniske forskningsmiljøer innen Helse Vest i Bergen og Stavanger, samt integrering av forskningsmiljøer på rus, psykiatri og nevrovitenskap. Studien er dr. gradsprosjekt og inngår i paraplyprosjektet Bergen Psykoseprosjekt 2. Prosjektet er godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk.

I 2013 har pasientinkluderingen blitt ytterligere trappet opp. Resultater har blitt presentert muntlig på en stor internasjonal konferanse. Den første artikkelen i prosjektstipendiatens doktorgradsarbeid er nå under review, og den andre artikkel vil sendes inn i løpet av våren 2014. Det har også vært publisert flere internasjonale artikler relevant for metodebruken i prosjektet. Studien avsluttes etter planen i 2015.

Deltakere:

Else-Marie Løberg (Prosjektleder, Uib/Haukeland), Siri Helle (PhD-kandidat, Haukeland), Erik Johnsen (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Inge Joa (Prosjektdeltaker, Uis/Sus), Sverre Nesvåg (Prosjektdeltaker, Uis/Sus/Uio), Kenneth Hugdahl (Medveileder, Haukeland/Uib), Tor Ketil Larsen (Medveileder, Sus/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (6)

Johnsen E, Jørgensen H A, Kroken R A, Løberg E-M
Neurocognitive effectiveness of quetiapine, olanzapine, risperidone, and ziprasidone: a pragmatic, randomized trial.
Eur Psychiatry 2013 Mar;28(3):174-84. Epub 2011 des 6
PMID: 22153730

Vaskinn Anja, Johnsen Erik, Jørgensen Hugo A, Kroken Rune A, Løberg Else-Marie
Prospective and concurrent correlates of emotion perception in psychotic disorders: a naturalistic, longitudinal study of neurocognition, affective blunting and avolition.
Scand J Psychol 2013 Jun;54(3):261-6. Epub 2013 mar 1
PMID: 23448554

Kompus Kristiina, Falkenberg Liv E, Bless Josef J, Johnsen Erik, Kroken Rune A, Kråkvik Bodil, Larøi Frank, Løberg Else-Marie, Vedul-Kjelsås Einar, Westerhausen René, Hugdahl Kenneth
The role of the primary auditory cortex in the neural mechanism of auditory verbal hallucinations.
Front Hum Neurosci 2013;7():144. Epub 2013 apr 24
PMID: 23630479

Hugdahl Kenneth, Nygård Merethe, Falkenberg Liv E, Kompus Kristiina, Westerhausen René, Kroken Rune, Johnsen Erik, Løberg Else-Marie
Failure of attention focus and cognitive control in schizophrenia patients with auditory verbal hallucinations: evidence from dichotic listening.
Schizophr Res 2013 Jul;147(2-3):301-9. Epub 2013 mai 9
PMID: 23664588

Johnsen Erik, Sinkeviciute Igne, Løberg Else-Marie, Kroken Rune A, Hugdahl Kenneth, Jørgensen Hugo A
Hallucinations in acutely admitted patients with psychosis, and effectiveness of risperidone, olanzapine, quetiapine, and ziprasidone: a pragmatic, randomized study.
BMC Psychiatry 2013;13():241. Epub 2013 sep 30
PMID: 24079855

Nygård Merethe, Løberg Else-Marie, Craven Alexander R, Erslund Lars, Berle Jan Øystein, Kroken Rune A, Johnsen Erik, Hugdahl Kenneth
Dichotic listening, executive functions and grey matter cortical volume in patients with schizophrenia and healthy controls.
Scand J Psychol 2013 Oct 9. Epub 2013 okt 9
PMID: 24117463

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Helle, Siri, Gjestad, Rolf, Johnsen, Erik, Kroken, Rune A., Jørgensen, Hugo A., Løberg, Else-Marie.
Cogn changes in non-affective psych the first 4-6 weeks after adm to a psychiatr acute ward: effects of substance use.
Schizophrenia Bulletin, supplement, 2013

Strategiske midler - rus 911758

Alkohol og folkehelse

Prosjektansvarlig: **Sverre Nesvåg** (sverre.martin.nesvaag@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

Prosjektet består av to delprosjekt: 1. Alkoholkonsum og somatiske symptomer og 2. Alderspensjon og helseatferd (med alkoholbruk som en type atferd) I begge studier benyttes det data fra store helseundersøkelser og offentlige registre. Utførende forsker er Jens Skogen.

1. Alkoholkonsum og somatiske symptomer.

Angst, depresjon og somatiske symptomer er assosiert i befolkningsundersøkelser. Samtidig har noen studier vist at høyt alkoholkonsum/alkoholavhengighet er forbundet med høyere prevalens av somatisering, angst og depresjon, mens andre ikke har funnet slike sammenhenger. Tidligere studier har vist at alkoholkonsum er kurvilnært assosiert med symptomer på angst og depresjon. Ingen studier har undersøkt assosiasjonen mellom hele spennvidden av alkoholkonsum og somatiske symptom (somatiseringstendens), og dette kan være med på å forklare motstridende funn tidligere rapportert. Vi ønsker å undersøke sammenhengen mellom avholdenhet, alkoholkonsum og somatiske symptomer (somatiseringstendens) i befolkningsundersøkelsen "Helseundersøkelsen i Hordaland (HUSK)".

2. Alderspensjonering og helseatferd.

Forventet levealder er stadig økende, samtidig som gjennomsnittlig pensjonsalder er synkende. Dette fører til at flere vil leve lenger i pensjonisttilværelsen. Få studier har tidligere undersøkt hvordan helse og helse-relatert atferd endrer seg i overgangen fra arbeidsliv til alderspensjon. Vi ønsker derfor i dette studiet å se på fysisk aktivitet, røykevaner og alkoholvaner i forbindelse med overgang til pensjonisttilværelsen. Disse tre helserelaterte vanene er valgt fordi de tidligere er vist å ha stor betydning for helse, sykdom og fungering.

I 2012 har en fått tilgang til de aktuelle datasettene for begge delstudiene og utført de første analysene. Første artikkel er submitted til Addiction i november 2013.

Deltakere:

Jens Christoffer Skogen (Prosjektdeltaker, Helsefonna/Fhi/Uni/Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Skogen Jens Christoffer, Bøe Tormod, Knudsen Ann Kristin, Hysing Mari

Psychometric properties and concurrent validity of the CRAFFT among Norwegian adolescents. Ung@hordaland, a population-based study.

Addict Behav 2013 Oct;38(10):2500-5. Epub 2013 mai 9

PMID: 23770648

Strategiske midler - rus 911590

Nevropsykologisk normalisering etter russtopp

Prosjektansvarlig: **Sverre Nesvåg** (sverre.martin.nesvaag@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

Stayer-studien: Nevropsykologisk normalisering etter russtopp

Prosjektet er en av delstudiene i "Stavangerprosjektet om avhengighet og forløp: Stayer-studien". I prosjektet skal en studere nevropsykologiske endringsprosesser og effekten på behandlingsresultater ved rusmiddelavhengighet. Formålet er å studere hvordan kognitiv rehabilitering kan påvirke disse endringsprosessene. Utførende forsker er phd-stipendiat Egon Hagen og Thomas Svendsen er prosjektmedarbeider med ansvar for deltakeroppfølgingen.

Det er vist at pasienter som har en intakt kognitiv fungering gjennomgående viser bedre oppfølging og større utbytte av behandling for rusmiddelavhengighet. Samtidig vet vi at mange typer behandling for rusmiddelavhengighet er kognitivt krevende. Mange behandlingsregimer forutsetter evne til stresshåndtering, evne til å motiveres av langsiktige mål, evne til langsiktig planlegging, evne til å opprettholde vedvarende oppmerksomhet, og impuls kontroll.

Vår hypotese er at tilpasningen mellom pasientens kognitive status og intellektuelle krav i behandlingsopplegget ikke alltid er godt nok "timet"- og at dette vil kunne komplisere forløp og effekter av de behandlingsmessige tiltak som iverksettes. I en gruppe av rusmisbrukere ønsker vi å undersøke fungering av belønningssystemer, eksekutive funksjoner og stressmestring 1) før avrusning / behandlingsoppstart – 2) under ulike faser av behandlingen og 3) i faser ved samfunnsintegrasjon/stabilisering av rusfri livssituasjon etter avsluttet behandling.. Hensikten er å avdekke disse faktorenes rolle som mediator og moderator for langtidsresultater av behandlingen.

Viktig mål vil være å avdekke ny kunnskap om forløpet av endringsprosesser for en sammensatt gruppe med rusmisbrukere samt å se i hvilken grad vi kan påvirke nevropsykologiske normaliseringsprosesser ved bruk av kognitive rehabiliteringsteknikker.

Rekrutteringen til prosjektet startet i mars 2012 og pr. 31.12 2013 er det 190 rekrutterte. Frafallet er svært lite. Så langt er det bare tre pasienter som har trukket seg og som dermed ikke følges opp videre. Baselinedata og data fra 3 mnd. oppfølging er nå klare for de 150 deltakerne som vil inngå i denne delstudien. To artikler på grunnlag av dette materialet vil være klar for innsending i 2014.

Deltakere:

Egon Hagen (PhD-kandidat, Uib), Thomas Svendsen (Prosjektdeltaker)

Strategiske midler - rus 911823

Tid og avhengighet

Prosjektansvarlig: **Sverre Nesvåg** (sverre.martin.nesvaag@sus.no), Helse Stavanger HF
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.
 Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

The Stayer study - time and addiction

This project is a sub-study of the "Stavangerproject on trajectories of addiction - The Stayer-study". The aim of this study is to investigate changes in the experience of time in the daily lives of people recovering from addiction disorders. The methodology of the study contains both neuropsychological tests and qualitative interviews.

How people with addiction disorders experience time has long been an important issue in both research and clinical practice. Clinicians experience how often their patients miss clock-defined treatment appointments and have problems following clock-defined treatment routines. In vocational programs people with addiction disorders are found to have great trouble in adjusting to workplace time schedules. On the other hand, people with addiction disorders seems to have great skills in how to organize activities to obtain money and drugs necessary for coping with their addiction. On this background, both people with addiction disorders themselves and clinicians are unsure on how to understand the relationship between addiction and time perception, time experience and the abilities to organize the routines of daily lives. And if the use of drugs affects time perception and experience, how do these distortions change if the person stops taking drugs or makes other changes in drug intake?

This project is a sub-study of the "Stavangerproject on trajectories of addiction - The Stayer-study". The aim of this study is to investigate changes in the experience of time in the daily lives of people recovering from addiction disorders, building on existing neurobiological, neuropsychological, economic and socio-cultural knowledge on time and addiction. The project will be divided into two sub-studies. The first sub-study will focus on three aspects of how addiction affects time experience: 1) how addiction is related to distortions in sleep-wake-cycles (circadian rhythms), 2) how addiction affects the ability to estimate the duration of mid-range intervals (minutes and hours) and 3) how addiction is related to distortion in past, present and future time perspectives. The aim is to investigate in what way and at what pace distortions in these three aspects of the experiences of time change during the recovery process. In the second sub-study we will focus on how these changes affect the ability to organize daily lives and the relationships to treatment and service providers? The study is integrated in the test protocol of the Stayer-study, adding three new measurements to the protocol and is supplemented with in-depth qualitative interviews once a year. The study started in 2013 and will be completed in 2016.

Deltakere:

Anne Lill Njå (Prosjektdeltaker), Ingrid Elin Dahlberg (Prosjektdeltaker, Uis)

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Nesvåg, S og Dahlberg, I
 Tid og avhengighet
 Paper på nasjonal forskermøte, Vetre 2013

Strategiske midler - rus 911527

ADHD blant rusavhengige

Prosjektansvarlig: **Arvid Skutle** (arvid.skutle@bergensklinikkene.no), Stiftelsen Bergensklinikkene

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

ADHD blant rusmiddelavhengige: Internasjonal studie om prevalens og diagnose

Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) er en underdiagnostisert tilleggslidelse og kompliserende faktor for personer med rusmiddelavhengighet. Prosjektets mål har vært å få frem pålitelige tall og gode målemetoder for denne dobbeltdiagnosegruppen, for å kunne gi best mulig behandling, så tidlig som mulig.

Sentrale kjennetegn ved ADHD er redusert konsentrasjon, rastløshet og impulsivitet registrert før 7-årsalderen. Ubehandlet ADHD i ulik grad og i ulik form kan følge en gjennom store deler av livet, selv om hyperaktiviteten avtar hos mange. Forekomsten av ADHD blant rusmiddelavhengige har vist seg å variere mellom 15 og 30 %, basert på amerikanske studier. Mangel på europeiske studier, samt metodiske svakheter i tidligere studier er bakgrunn for at Bergensklinikkene deltar i dette internasjonale prosjektet med rusklinikker fra 13 land (fra Europa, samt USA og Australia), kalt "The International ADHD Substance use Prevalence study" (IASP).

ADHD kan være en alvorlig risikofaktor for tidlig utvikling av rusmiddelavhengighet. Det er stor overrepresentasjon av personer med ADHD blant rusmiddelavhengige sammenlignet med ikke-kliniske utvalg. Dessuten kan ubehandlet ADHD vanskeliggjøre og føre til større grad av "drop out" i rusbehandling. Tidlig identifisering og behandling av ADHD er viktig for å kunne forebygge utviklingen av rusmiddelavhengighet. Valide og korte screening- og diagnoseverktøy er sentralt i dette arbeidet.

Målet har vært 1. å kartlegge omfanget av dobbeltdiagnosen rusmiddelavhengighet og ADHD, og i kombinasjon med andre typer av psykiske helseproblemer. Et annet mål har vært 2. å teste validitet og kvalitet til asrs-v1.1. som er et kort screeningsinstrument for ADHD. Målet har vært å teste ut asrs-v1.1 under mest mulig standardiserte og like betingelser, for å få et internasjonalt basert og pålitelig måleresultat. Dessuten har det 3. vært et mål å undersøke hvilke komplikasjoner ADHD i barndom og ungdomstid har hatt for sosial og psykologisk fungering, i forhold til utvikling i tidlig barndom, temperament, fungering i skolen, og utsatthet for psykologiske traumer, sykdom og ulykker.

Resultat fra screening ble sammenlignet med resultater fra omfattende diagnostisering for de samme pasientene ved bruk av "Conners 'ADHD diagnostic interview for dsm-iv (CAADID)". Resultatet basert på våre nasjonale tall viste at sensitiviteten til asrs-v1.1 var 94 %: mer enn ni av ti rusmiddelavhengige pasienter med ADHD ble oppdaget. Spesifisiteten var 59 %: seks av ti rusmiddelavhengig pasienter uten ADHD ble korrekt identifisert. De positive og negative prediktive verdier var på henholdsvis 68 % og 91 %.

De norske resultatene tyder på at nesten hver tredje rusmiddelavhengig pasient også lider av ADHD, et funn som understreker behovet for pålitelig screening og vurdering, som blant annet asrs-v1.1: kort (6 spørsmål), lett å håndtere i en travel klinisk setting, og oppdager de fleste rusmiddelavhengig pasienter med en ekte ADHD. En positiv screening kan i neste omgang følges opp med deler av CAADID, eller DIVA, et annet mye brukt instrument for ADHD. Differensialdiagnostiske vurderinger kan da gjøres, også for å avklare falsk positiv screeningresultat og undersøke hvilke andre psykiske vansker som kan forklare ADHD-lignende symptomer, herunder bipolare lidelser, traumer og ulike personlighetsforstyrrelse.

Prosjektets tredje del avdekket at rusmiddelavhengige med ADHD, (de fleste tidligere ubehandlet for sin ADHD) sammenlignet med de uten ADHD, hadde betydelig senere utvikling i tidlig barnealder, slet betydelig mer med temperament og utagering, hadde større problemer i skolen, og var mer utsatt i forhold til psykologiske og fysiske traumer og var betydelig mer ulykkesutsatt. Resultatet understreker behovet for tidlig avdekking og hjelp for ADHD, på helsestasjon, i barnehage og skole, og i spesialisthelsetjenesten.

Deltakere:

Eli T Hellandsjø Bu (Prosjektdeltaker)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Van Emmerik-van Oortmerssen Katelijne, van de Glind Geurt, Koeter Maarten W J, Allsop Steve, Auriacombe Marc, Barta Csaba, Bu Eli Torild H, Burren Yuliya, Carpentier Pieter-Jan, Carruthers Susan, Casas Miguel, Demetrovics Zsolt, Dom Geert, Faraone Stephen V, Fatseas Melina, Franck Johan, Johnson Brian, Kapitány-Fövény Máté, Kaye Sharlene, Konstenius Maija, Levin Frances R, Moggi Franz, Møller Merete, Ramos-Quiroga J Antoni, Schillinger Arild, Skutle Arvid, Verspreet Sofie, eUtils.ItemsChoiceType2[], van den Brink Wim, Schoevers Robert A

Psychiatric comorbidity in treatment-seeking substance use disorder patients with and without attention deficit hyperactivity disorder: results of the IASP study.

Addiction 2013 Oct. Epub 2013 okt 4

PMID: 24118292

van de Glind Geurt, Van Emmerik-van Oortmerssen Katelijne, Carpentier Pieter Jan, Levin Frances R, Koeter Maarten W J, Barta Csaba, Kaye Sharlene, Skutle Arvid, Franck Johan, Konstenius Maija, Bu Eli-Torild, Moggi Franz, Dom Geert, Demetrovics Zolt, Fatséas Mélina, Schillinger Arild, Kapitány-Fövény Máté, Verspreet Sofie, Seitz Andrea, Johnson Brian, Faraone Stephen V, Ramos-Quiroga J Antoni, Allsop Steve, Carruthers Susan, Schoevers Robert A, eUtils.ItemsChoiceType2[], van den Brink Wim

The International ADHD in Substance Use Disorders Prevalence (IASP) study: background, methods and study population.

Int J Methods Psychiatr Res 2013 Sep. Epub 2013 sep 11

PMID: 24022983

Øvrige vitenskapelige artikler (4)

Bu, E.T.H., Skutle, A., Dahl, T., Løvaas, E. & van de Glind, G.

Validering av AD/HD screeninginstrumentet ASRS-v1.1 i forhold til pasienter i behandling for rusmiddelavhengighet.

Tidsskrift for Norsk Psykologforening, 49, nr 11, 1067-1073

Skutle, A., Bu, E.T.H., Dahl, T., Løvaas, E.K., Schillinger, A., Møller, M. & van de Glind, G. (2011).

Forekomst av AD/HD blant pasienter i behandling for rusmiddelavhengighet.

Tidsskrift for Norsk Psykologforening, 48, nr 9, 863-868.

van de Glind, G, van den Brink, W., Koeter, M.W.J., Carpentier, P-J., van Emmerik-van Oortmerssen, K., Kaye, S., Skutle, A., Bu, E.T.H., Franck, J., Konstenius, M., et al...

Validity of the Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) as a screener for adult ADHD in treatment seeking substance use

Drug Alcohol Depend. 2013. Vol 132., nr 3: pp. 587-596

van de Glind, G., Konstenius, M., Koeter, M. W., van Emmerik-van Oortmerssen, K. Carpentier, P-J., Kaye, S., Degenhardt, L., Skutle, A., Franck, J., Bu, E.T.H., Moggi, F., Dom, D., et al.

Variability in the prevalence of adult ADHD in treatment seeking substance use disorder patients:

Online publication October 2013 in Drug and Alcohol dependence

Strategiske midler - rus 911523

Brukermedvirkning i tjenesteutvikling

Prosjektansvarlig: **Finn Trædal** (finn.tradal@helse-forde.no), Helse Førde HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

Personell- og brukermedvirkning i tjenesteutvikling

Hovedmålet med dette PhD-prosjektet er oppnådd. Resultatet er Co-produksjonsmetoden, den fremmer et likeverdig samarbeid mellom pasienter, personell og ledelse i utvikling av tjenestene. Endringer i organisasjonen som resultat av forskningen: Økt brukermedvirkning, holdningsendring, brukerstyrt plass, opprustning, TUTeamet, metodeutprøving m.m.

Co-produksjonsmetoden

Co-produksjonsmetoden er hovedresultatet fra et handlingsorientert forsknings samarbeid. Co-produksjon blir definert som en komplementær samskaping av produkter og tjenester, og begrepet symboliserer et skifte fra brukermedvirkning til et gjensidig partnerskap. Dette er mer enn en brukermedvirkningsmetode. Den er utviklet av pasienter, personell, ledelse og prosjektleder med personell- og brukererfaring, og den fremmer et likeverdig samarbeid mellom tjenesteytere og tjenestebrukere. Metoden er delt opp i tre faser: 1. Implementering, 2. Integrering og 3. Integrasjon og opplæring. Som en introduksjon har vi laget et Selvmyndiggjøringskurs i fase 1. Her tilrettelegges det for likestilt kommunikasjon mellom pasienter, personell og ledelse. Idesmia er fremdeles i drift i forskningskonteksten, og den har fått en sentral rolle som møtearena for videreutvikling av tjenestene i metodens fase 2 og 3. I fase 3 læres organisasjonene opp til å ivareta co-produksjonen på egen hånd. Vi har innført skjemaevaluering gjennom alle tre fasene.

TUTeamet

Som prosjektleder var mitt ønske å kunne tilby Co-produksjonsmetoden til andre organisasjoner, formidle forskningsresultatene og starte nye forskningsprosjekt. Dermed var det behov for å bygge opp et team med relevant kompetanse som kunne dele på ansvaret for fremtidige oppgaver. Undervisningsprosjektgruppa (tidligere pasient, miljøterapeut og prosjektleder) som ble opprettet etter fagdage i 2012 (se rap.) ble fundamentet for det som skulle bli Tilrettelegging og Undervisningsteamet. TUTeamet ble etablert i mai 2013. I juni fikk vi en finansieringsgaranti fra Helse Førde for å prøve ut Co-produksjonsmetoden ved to heldøgnsposter i foretaket. Teamet består av prosjektleder og følgende medforskere: Enhetsleder, en miljøterapeut, en tidligere miljøterapeut og en tidligere pasient som nå er mastergradsstudent. Mastergradsstudenten leder datainnsamlingen i metodeutprøvingen som startet opp i september 2013. Disse medforskerne betegnes herfra som tilretteleggere, for å unngå forvirring når medforskerne i den siste medforskningsperioden omtales.

Medforskningsperioden med samarbeidsfokus

For å vurdere selve metodens bærekraftighet var målsettingen å gjøre prosjektleder overflødig i denne medforskningsperioden. Dermed ble opplæring og ansvarsdelegering til den tidligere pasienten og miljøterapeuten en prioritet. De arrangerte en helgetur med den nye gruppen med medforskere (to ledere, to personell og tre pasienter). Her fikk den tidligere pasienten prøvd ut sin fremtidige rolle i TUTeamet, da han ledet dialogseminaret med medforskerne. Vedkommende hadde ikke vært med i de første medforskningsperiodene, dermed fikk prosjektleder vurdert om metoden kunne læres bort. Medforskerne la frem sine analyser av dialogseminarkapitlene i erfaringsrapporten, og de prioriterte hvilke saker som de ønsket å presentere i det fjerde og siste dialogseminaret i april. Tilretteleggerne veiledet medforskerne i å lede dette dialogseminaret. Prosjektleder hadde primært en observatørrolle og veiledet tilretteleggerne i deres deltakende observasjon. Forslagene fra det siste dialogseminaret ble etter en høring ført inn i erfaringsrapporten av tilrettelegger med pasienterfaring.

Noen andre resultater:

Brukerstyrt plass tilbudet ble åpnet i mai (se rap. 2011)

Tilrettelegger med pasienterfaring hadde hovedinnlegget på årets Samhandlingskonferanse.

TUTeamet har presentert forskningsresultater i Norge og England

Deltakere:

Tone Larsen (Prosjektleder, Uis)

Strategiske midler - rus, infrastruktur 911514

Kvalitetsregister for rusbehandling

Prosjektansvarlig: **Amund Aakerholt** (amund.aakerholt@helse-stavanger.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

Kvalitetsregister for rusbehandling, statusrapport 2013

Helse Vest har gitt Helse Stavanger ved KORFOR i oppdrag å utvikle og prøve ut et kvalitetsregister for rusbehandling. Arbeidet i 2013 har dreid seg om å ferdigstille en regional versjon til bruk både innen behandling og forskning.

Arbeidsgruppen for registeret har bestått av undertegnede, Janne Årstad, Ingrid Elin Dahlberg og Barclay Stevenson fra KORFOR og Zhanna Gaulen og Arild Opheim fra Helse Bergen. Videre har vi tett samarbeid med KKF, forsknings- og kvalitetsregistre i Helse Vest og Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering i Tromsø. Inneværende år har vi etablert samarbeid med Nasjonal kompetansetjeneste for tverrfaglig spesialisert rusbehandling.

Referansegruppen består av Mette Idsøe, Helse Stavanger; Linda Os, Helse Førde; Mirjam Hartveit, Helse Fonna; Arild Oppheim, Helse Bergen; Erik Iversen, Bergensklinikkene; Ane Johannessen/ Marie Waatevik, KKF og Sverre Nesvåg, Barclay Stevenson og Amund Aakerholt fra KORFOR.

Målsettingen med kvalitetsregisteret er å identifisere innhold i, - og forhold og hendelser rundt behandlingsforløp som bidrar til mestring av skadelig bruk eller avhengighet av rusmidler.

I første halvdel av 2013 avsluttet vi utprøvingen av registerversjonen (Alfa) som vi hadde fått konsesjon fra Datatilsynet for å oppbevare data fra. Ut fra tilbakemeldinger fra behandlere og gjennomgang av innsamlede data foretok vi vesentlige endringer mht. strukturen på registeret. Flere spørsmål ble forenklet og overlappende ledd fjernet. Hovedleddene i registeret (jfr. rapport 2012) er uendret. Bortsett fra ledd som omhandler diagnoser, utredning og innhold i behandlingen, er vår intensjon å gjøre registeret så enkelt at bruker kan fylle ut det meste. På spørsmål om brukers syn på behandling har vi vektlagt recoveryperspektivet. Vi har også lagt inn 5 outcomespørsmål som både avslutter hver behandlingssekvens og som kan innhentes etter endt behandling. Disse omhandler: arbeid, livskvalitet, bruk av rusmidler og opplevd nytte av behandlingen. Underveis har vi testet ut alle endringene i samarbeid med brukere, kliniske miljø og forskere.

Den ferdigstilte versjonen (Beta) kan brukes både som kvalitetssikringsverktøy innenfor behandlingstiltak og som verktøy for innsamling av data i forskningsøyemed. Inntil det etableres et nasjonalt register vil vi beholde nåværende Excel-plattform og data fra denne fasen kan kun brukes innenfor det enkelte foretak. Registeret er allerede tatt i bruk innenfor to forskningsprosjekter i Helse Bergen og vesentlige deler er integrert i Stayer-studien i Helse Stavanger. Videre planlegges registeret brukt som utgangspunkt for kvalitetssikring innenfor Avdeling for rusmedisin i Helse Bergen og Avdeling Unge Voksne i Helse Stavanger. Vi håper at registeret også tas i bruk innenfor andre rusbehandlingstiltak i regionen.

Samtidig som registeret nå systematisk tas i bruk innenfor ulike behandlingssenheter vil Helse Stavanger gjennom arbeidsgruppen i KORFOR søke om å få registeret godkjent som nasjonalt kvalitetsregister. Denne prosessen vil ta tid da det er flere formelle forhold som må avklares. I følge Datatilsynet vil trolig et register som omfatter flere diagnosetyper over hele befolkningen og samtidig inneholder svært sensitive opplysninger måtte reguleres i egen forskrift.

I tillegg til dette vil et nasjonalt register møte utfordringer når det gjelder å samle data fra behandlingsforløp på tvers av ulike foretak og å finne gode løsninger med hensyn til kommunikasjon mellom EPJ og et kvalitetsregister.

I 2014 vil arbeide aktivt med disse utfordringene i nært samarbeid med alle aktuelle faginstanser. Samtidig vil vi samle erfaringer med den systematiske utprøvingen og presentere registeret for aktuelle fagmiljø både i Norge og Skandinavia. Sjekkpunkter i pasientsikkerhetsstrategien vil bli inkludert i registeret.

Deltakere:

Amund Aakerholt (Prosjektleder, Sus)

Strategiske midler - samhandling 911668

Community outreach teams as a means of improving inter-sectorial collaboration around service users with substance abuse and mental disorders

Prosjektansvarlig: **Eva Biringer** (eva.biringer@helse-fonna.no), Helse Fonna HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Community outreach teams -"double"-diagnoses in psychiatry Evaluering av ein modell for integrert tilnærming til brukarar med komorbid rus- og psykiatrisk lidning

I norsk og internasjonal samanheng er det vist at brukarar med dobbeltdiagnose rusavhengighet – psykiske lidningar fell 'mellom alle stolar', då tenestetilbodet i liten grad er retta mot deira behov og mange i denne brukargruppa ikkje er i stand til å nyttiggjere seg eksisterande behandlingstilbod i helse- og sosialtenesta. Likevel vil desse brukarane sannsynleg ha potensiale for funksjonsbetring og betring av livskvalitet, gitt at dei får tilbod om oppfølging dei ønskjer og kan nyttiggjere seg av.

Studien vurderer nytten av ein lokalt modifisert modell av såkalla Assertive Community Treatment (ACT-) team (her: 'Samhandlingsteam') for betring av koordinering mellom nivå i helsetenesta og sosialtenesta kring den enkelte brukar. Implementeringa av 'Samhandlingsteam' er i tråd med Samhandlingsreformen' og det er difor naturleg å evaluere desse team sin evne til å oppnå betra intersektoriell samhandling.

Metode: Brukarane av teamet har dobbeltproblematikk i form av alvorleg psykisk lidning og rusmisbruk og representerer ei gruppe svært ressurskrevjande brukarar med behov for langvarige og koordinerte tenester. Ti av brukarane gjennomgår eit semi-strukturert forskingsintervju med fokus på opplevd koordinering av tiltak frå NAV, primær- og spesialisthelseteneste og nytten av tiltak for betring. Studien verkar hypotese-genererande for framtidige større kvantitative effektivitetsstudiar og den bidrar til "Recovery"-forskninga internasjonalt. Kommunen har eigarskap til prosjektet gjennom samarbeid med den tverr-sektorielle styringsgruppa for 'Samhandlingsteamet'. Studien er knytt opp mot Yale University, CT, USA.

Hovudmål: Å undersøke korleis eit 'Samhandlingsteam' ved eit norsk Distriktpsikiatrisk senter (DPS) påverkar intersektoriell samhandling.

Delmål er å undersøke:

- 1) på kva måte behova til tenestebukarar med lågt funksjonsnivå (grunna alvorleg psykiatrisk sjukdom og/eller rusmisbruk) vert møtt av 'Samhandlingsteamet'
- 2) på kva måte opplever brukar at teamet samhandlar med andre tenestetilbod
- 3) kva ved teamet sin arbeidsmåte det er som hjelper og kva hindrar den individuelle brukaren i å bli betre og å ta ut funksjonspotensialet sitt?

Betring er definert ihht 'Recovery'-orienteringa.

I løpet av 2013 fortsatte intervju av brukarar av Samhandlingsteamet. Til no er 5 brukarar intervju og intervjumaterialet er transkribert. I tillegg er forskingstida nytta til gjennomgang av aktuell faglitteratur.

Studien starta i juli 2011. Psykolog Øivind Johnsen ved Stord Distriktpsikiatriske Senter er primæransvarleg for studien. Prosjektet er forankra i "Nettverk for forskning på behandlingliner og samhandling" i Helse Fonna HF, som er leia av Eva Biringer

Deltakere:

Øivind Johnsen (Prosjektleder), Eva Aaker Biringer (Leder av forskningsgruppe, Helsefonna), Larry Davidson (Medveileder), Marit Borg (Medveileder, Hibu/Ntnu)

Strategiske midler - samhandling 911669

Validering av måleverktøy til evaluering av koordinering og samhandling innan helsetenestene

Prosjektansvarlig: **Eva Biringer** (eva.biringer@helse-fonna.no), Helse Fonna HF
Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingsskjeder.

Måling av koordinering av pasientforløp

Der er behov for gode måle-instrumenter for koordinering og samhandling til bruk i forskning og kvalitetsforbedringsarbeid i norsk helsetjeneste. Dette multisenterprosjektet baseres på innsamlede data fra 27 spesifikke pasientforløp fra seks ulike institusjoner (sykehus) i Helse Vest. Formålet er å undersøke måle-egenskapene til to internasjonalt brukte måleinstrumenter som nylig er blitt oversatt til norsk.

Norske forskere og ansatte som jobber med kvalitetsforbedring trenger tilgang til gode og reliable måleverktøy når endringer i organiseringen av helsetjenestene skal evalueres. Ved hjelp av slike instrumenter vil vi bli i stand til å vurdere koordinering og samhandling i helsetjenesten på en slik måte at vi kan sammenligne mellom enheter og over tid. Studien gjelder oversetting og validering av norsk versjon av internasjonale måleverktøy.

I prosjektet har 268 ansatte rapportert egenvurdert grad av koordinering omkring pasienter som har inngått i 27 ulike pasientforløp fordelt på seks institusjoner (sykehus) i Helse Vest. Datainnsamlingen ble utført elektronisk ved hjelp av "Corporate Surveyor".

Instrumentene som ble benyttet til å måle opplevd grad av koordinering er følgende:

1. Care Process Self-Evaluation Tool (CPSET): Instrumentet måler helsearbeideres oppfatning av organisering av hvordan et pasientforløp eller en del av et slikt forløp er organisert og koordinert i forhold til kontekst, prosess og oppfølging og har 29 utsagn fordelt på 5 dimensjoner. CPSET er oversatt og godkjent i norsk utgave, basert på oversettelse til norsk og «tilbakeoversettelse» til originalspråket og godkjent i forhold til original flamsk versjon. En validering skal utføres for å se hvordan den norske instrumentversjonen oppfører seg (mhp faktorstruktur, interne konsistenser, intern og ekstern validitet m.m.).

2. Relational Coordination: Instrumentet måler kvaliteten på kommunikasjon og relasjoner innen tverrfaglige klinisk team. Instrumentet kan benyttes på tvers av nivå i helsetjenesten og også for dette instrumentet skal instrument-egenskaper vurderes.

Verktøyene er supplert med 4 tilleggsspørsmål for vurdering av kriterievaliditet og er samlet i en survey som skal sendes ut elektronisk. Data er analysert og arbeidet med de to første vitenskapelige artiklene er i gang. De første resultatene ble presentert ved European Pathway Association (E-P-A) - konferansen i Glasgow, Skottland i 2013.

Deltakere:

Sverre Størkson (Prosjektleder), Eva Aaker Biringer (Leder av forskningsgruppe, Helsefonna), Kris Vanhaecht (Medveileder)

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Størkson SA, Biringer E, Hartveit M, Vanhaecht K
Norwegian CPSET: results from the first five care processes
Poster at the European Care Pathways Conference, Glasgow, Scotland 20-21 June 2013.

Strategiske midler - samhandling 911673

SLAGBEHANDLINGSKJEDEN – BERGEN. Et samarbeidsprosjekt mellom 1. og 2. linjetjenesten

Prosjektansvarlig: **Håkon Hofstad** (hhof@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingsskjeder.

Hjerneslag er den hyppigste årsak til varig funksjonshemming hos eldre i Norge og antallet forventes å øke i fremtiden. Best mulig rehabilitering etter et hjerneslag er derfor avgjørende. I dette prosjektet ble slagpasienter randomisert til et av tre ulike forløp innenfor konseptet tidlig støttet utskrivning (ESD = Early Supported Discharge) i en randomisert kontrollert studie. Pasientinkludering ble avsluttet i desember 2011.

To av studiearmene benyttet tidligst mulig utskrivning hjem, men med to ulike former for oppfølging i den første fasen etterpå: enten intensivert dagbehandling i institusjon eller tilsvarende tett behandlingsoppfølging i hjemmet. Pasientene i disse to studiearmene ble tett fulgt av et ambulant koordinerende team under akuttoppholdet og den første tiden etter utskrivning, og de fikk tilbud om strukturert poliklinisk oppfølging tre og seks måneder etter inkludering. Den tredje studiearmen ble behandlet etter dagens rutiner. Pasientene i alle tre armer ble systematisk evaluert underveis med en rekke måleinstrumenter samt objektive tester ved fysioterapeut og ergoterapeut.

I alt 306 pasienter inkludert i perioden 08.12.08 - 21.12.11 inngår i datamaterialet. Oppfølging og testing ved fremmøte på sykehuset 3, 6 og 12 måneder etter inkludering ble avsluttet i januar 2013. Hovedfokus ved 12-måneders evalueringen er en kognitiv kartlegging med psykolog PhD Eike Wehling som hovedansvarlig, samt ulike spørreskjemaer. I tillegg er det gjennomført en enklere oppfølging ved 24 måneder, da pasient/pårørende ble kontaktet telefonisk som basis for skåring av ADL-funksjon i tillegg til utfylling av skåringsskjemaer. Denne er nettopp avsluttet, men resultatene etter 12 og 24 måneder er ikke bearbeidet ennå.

Hovedintensjonen med studien har vært dels å bekrefte at tidligst mulig utskrivning og rehabilitering med basis i eget hjem er minst like fordelaktig for pasienten som institusjonsbehandling, og dels å sammenligne effekten av de to ulike måtene å gi den rehabiliterende behandlingen på i kommunen. 3- og 6-månedersresultatene er nå ferdig analysert. Det er generelt beskjedne forskjeller mellom gruppene, men pasienter i de to aktive studiearmene skårer gjennomgående noe bedre for ADL-funksjon og pasienttilfredshet enn kontrollgruppen. Til tross for intensjon om særlig hurtig utskrivning for de to aktive behandlingsarmene er det ingen forskjeller i liggetid i slagenheten mellom de tre gruppene, men det er noe lenger liggetid i kommunale institusjoner i kontrollgruppen.

Denne forskjellen mellom intervensjonsgrupper og kontrollgruppe er betydelig mindre enn i tidligere studier fra 10-15 år tilbake. Vi mener dette avspeiler at slagpasientene i dag generelt får bedre behandling enn tidligere, både hva angår primær- og sekundærprofylakse så vel som akuttbehandling (spesielt trombolyse).

I tillegg har studien vært et utviklingsprosjekt for en forbedret slagbehandlingsskjede fra debut av hjerneslag til ferdig rehabilitering i hjemmet, i tett samarbeid med Bergen kommune. Etableringsprosessen for studiens behandlingsmodell er belyst ved en organisasjonsstudie i samarbeid med Uni Rokkansenteret. Den behandlingsskjeden som ble etablert i studien er fra og med 2012 videreført i Bergen kommune og også utvidet til flere pasientgrupper med øket total kapasitet. I tillegg blir det gjort økonomiske analyser vedrørende det første året etter slag for de tre ulike armene.

Hovedstudien, hvor overlege Håkon Hofstad er stipendiat, har underveis også gitt opphav til flere delstudier hvor fysioterapeut Bente Gjelsvik, ergoterapeut Tina Taule og logoped Hedda Døli er stipendiater i PhD-prosjekter med problemstillinger innenfor sine fagfelt. Fysioterapeut Iris Brunner, som disputerte i desember 2012, har hatt nær tilknytning til prosjektet. I løpet av det siste året er det også etablert en oppfølgingsstudie vedrørende slagpasientenes fysiske funksjon 3-5 år etter hjerneslaget. Denne ledes av fysioterapeut PhD Mona Aaslund.

Deltakere:

Jan Sture Skouen (Prosjektleder, Haukeland/Uib), Bente Elisabeth Bassøe Gjelsvik (PhD-kandidat), Håkon Hofstad (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Halvor Næss (Medveileder, Haukeland)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Hofstad Håkon, Naess Halvor, Moe-Nilssen Rolf, Skouen Jan Sture

Early supported discharge after stroke in Bergen (ESD Stroke Bergen): a randomized controlled trial comparing rehabilitation in a day unit or in the patients' homes with conventional treatment.

Int J Stroke 2013 Oct;8(7):582-7. Epub 2012 mai 18

PMID: 22594689

Strategiske midler - samhandling 911675

Samhandling mellom kommunale tenester og spesialisthelseteneste i habilitering av barn

Prosjektansvarlig: **Rolf Horne** (rolf.horne@gmail.com), Helse Førde HF

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering.

Prosjektet skrivast som monografi. Undersøkinga rettar seg inn mot praksis som gjeld offentleg innsatsen utgåande frå helsevesenet overfor funksjonshemma barn og unge i Noreg. Det søkast forklaringar på statleg inngripen i den familiære omsorga for funksjonshemma barn og korleis den institusjonelle arven verkar når profesjonelle i sjukehus og kommune og foreldre skal samarbeide.

Det som i dag kallast habilitering er ikkje naturgitt. Det er ein relativt ny verksemd som i Noreg kan daterast tilbake til 1991, starten for innføring av ei av dei største sosiale reformene i nyare tid, nemleg HVPU-reforma. Kontrollen av den offentlege innsatsen for funksjonshemma i Noreg effektuerast fullt ut gjennom helsevesenet etter Stortingsvedtaket i 1988, kor Ansvarsreforma vart vedteken.

Undersøkinga rettast mot forholdet mellom stat og familie når det gjeld omhendetaking av funksjonshemma barn og ser på dagens praksisar som førekjem i kommune og sjukehus i lys av den historiske arven for handling av desse problema i vårt samfunn. Starten på offentleg innsats for denne gruppa menneske kan mellom anna relaterast til samanbrot i fattigforsorga og kommuneøkonomien på slutten av 1800 talet.

For å forklare dagens verksemd og praksisar setjast det lys på tre sentrale endringar i historia. Den første er slutten av 1800 talet kor staten byrjar å ta del i omsorga familien i generasjonar har stått for. Den andre er den omfattande interneringa på 1950 talet, kor barnet sitt beste var å vere på institusjon, og den siste er avviklinga av Helsevern for psykisk utviklingshemma (HVPU) og nedlegging av institusjonane. I denne perioden har det førekomme ei utstrakt profesjonalisering og når helsevesenet vinn kontrollen over funksjonshemma i 1988, foreinast dei som tidlegare vart kalla åndssvake og vanføre i eit felles omgrep og verksemd, nemleg funksjonshemma legitimert gjennom helsevesenet i ei verksemd vi i dag kallar Habilitering.

Foreløpige resultat er oralt formidla ved ein nasjonal, ein internasjonal og ein lokal konferanse.

Deltakere:

Rolf Horne (PhD-kandidat, Uib)

Strategiske midler - samhandling 911605

Effekten av telemedisinsk oppfølging av diabetesrelaterte fotsår i kommunehelsetjenesten sammenlignet med tradisjonell oppfølging i spesialisthelsetjenesten

Prosjektansvarlig: **Marjolein Iversen** (Marjolein.Iversen@hib.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingsskjeder.

Effekten av telemedisinsk oppfølging av diabetes fotsår

Prosjektet kartlegger om effekten av telemedisinsk oppfølging av diabetes relaterte fotsår i kommunehelsetjenesten i samarbeid med spesialisthelsetjenesten er et likeverdig alternativ til tradisjonell poliklinisk oppfølging i spesialisthelsetjenesten når det gjelder sårtilhelingstid (klynge RCT).

Før hovedprosjektet ble satt i gang ble det gjennomført både et preprosjekt og et pilotprosjekt for å legge et godt grunnlag for hovedprosjektet. Målgruppen er alle pasienter med diabetesrelaterte fotsår fra Sør-Rogaland og Sunnhordland som blir henvist til resp. medisinsk endokrinologisk poliklinikk ved Stavanger HF og kirurgisk poliklinikk ved Stord sykehus. Det primære endepunktet i studien er helingstid målt fra tidspunktet pasienten blir inkludert i studien til fotsåret er helet eller studien avsluttet. I intervensjonsgruppen får hjemmesykepleie tilbud om et tett samarbeid om fotsår oppfølging med spesialisthelsetjenesten (medisinsk poliklinikk). Oppfølgingen skjer ved hjelp av telemedisinsk utstyr (webjournal og smarttelefon). Sykepleier i kommunehelsetjenesten overfører bilder av fotsåret til spesialisthelsetjenesten for vurdering og samhandling. Kontrollgruppen får tilbud om tradisjonell oppfølging på sykehuset. Det er tilfeldig fordelt hvilken kommune som er i intervensjonsgruppen eller kontrollgruppen (kluster RCT). Etter at hovedprosjektet startet i 2012 gikk inkluderingen saktere enn antatt. Tiltak som er iverksatt i 2013 er dels å utvide prosjektet til også å omfatte Stord sjukehus/Helse Fonna HF. Det er også vært en gjennomgang av rutiner og et intensivt fokus på SUS. Vi er i rute med inklusjon av oppsatt antall pasienter i forhold til endret tidsplan. I prosjektperioden har det vært gjennomført to risikovurderinger i samarbeid med nasjonalt senter for samhandling og telemedisin.

Foruten den vitenskapelige publiseringen er det i 2013 publisert en populærvitenskapelig artikkel: «Tidlig og tett oppfølging av diabetes relaterte fotsår». Best Practice, (nr. 6, April 2013). Prosjektet har vært presentert på omsorgsteknologi-konferansen i Bergen (invitert foredrag) og på en internasjonal konferanse (oral presentasjon) med tittelen: «The feasibility of the intervention in a telemedicine follow-up of patients with diabetes related foot ulcers in community health care. A pilot study». Gjennom NFR sin tildeling til DiaHealth satsingen ved Høgskolen i Bergen har prosjektet fått tildelt en stipendiatstilling. Stipendiaten ble ansatt i august 2013.

Deltakere:

Marjolein Iversen (Prosjektleder, Hib), Berit Rokne (Prosjektdeltaker, Uib), Birgitte Espehaug (Prosjektdeltaker, Hib), Grethe S Tell (Prosjektdeltaker, Fhi/Uib), John Cooper (Prosjektdeltaker, Sus/Uis/Uib), Marie Fjelde Hausken (Prosjektdeltaker), Marit Graue (Prosjektdeltaker, Uis/Hib/Uio), Svein Skeie (Prosjektdeltaker, Uis/Sus), Truls Østbye (Prosjektdeltaker)

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Iversen Marjolein M, Espehaug Birgitte, Rokne Berit, Haugstvedt Anne, Graue Marit
Psychometric properties of the Norwegian version of the Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life.
Qual Life Res 2013 Dec;22(10):2809-12. Epub 2013 apr 19
PMID: 23605747

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Graue M, Iversen, MM, Sigurdardottir, AK, Zoffmann, K, Smide, B, Leksell J.
Diabetes research reported by nurses in Nordic countries
European Diabetes Nursing, 2013, 10 (2): 46-51.

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Norsk diabetesregister for voksne
(Registeret gir kun supplerende opplysninger.)

Strategiske midler - samhandling 911671

Samhandling om psykiatriske pasienter på tvers av tjenestenivå - en prospektiv kohortstudie av 6000 pasienter innlagt i akuttpsykiatrien i Helse Bergen

Prosjektansvarlig: **Ketil J. Ødegaard** (keti@haukeland.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Samhandling om psykiatriske pasienter- en forløpsstudie.

Uløste samhandlingsutfordringer representerer et stort problem for brukere av psykisk helsevern og medfører dårlig utnyttelse av tjenestenes samlede ressurser. Formålet med studien er å skaffe mer kunnskap om behandling, forbruk av helsetjenester og kliniske forløp hos pasienter innen Helse Bergen sitt opptaksområde.

Studiepopulasjonen er pasienter som blir innlagt ved den akuttpsykiatriske avdelingen (PAM) i Helse Bergen. Undersøkelsen har særlig fokus på undergrupper med mange kontakter på tvers av ulike omsorgsnivå/instanser og ugunstige behandlingmessige utfall, som villet egenskade, uønskede reinnleggelser og høy dødelighet. Studien hører inn under SIPEA-studien ("Suicidality in psychiatric emergency admissions") som startet i 2005 og skal foregå til utgangen av 2015. Den er forankret i Forskningsavdelingen i Psykiatrisk divisjon, Helse-Bergen.

Resultater fra studien har vist at rundt halvparten av de akuttpsykiatriske innleggelsene i Helse Bergen er begrunnet med selvmordsrisiko og at andelen øker med antall reinnleggelser. Studien har også vist at per i dag spiller legevakten en viktig rolle for personer med psykiske lidelser, da ca. halvparten av innleggelsene til PAM skjer via legevakten. I 2013 ble det publisert en delstudie av oppunder 3000 fortløpende innlagte pasienter. I løpet av det første året etter utskrivning ble ca. ti prosent av dem innlagt i somatisk avdeling på grunn av selvmordsforsøk eller selvpåførte skader av andre grunner. Dette skjedde til tross for at de mottok mye spesialistbehandling, både poliklinisk og i form av reinnleggelse i psykiatrien. Pasientene representerer en sammensatt gruppe, både diagnostisk, aldersmessig og på andre måter.

En delstudie av alle innlagte pasienter med schizofreni-lidelser som inngikk i en doktorgradsstudie som ble avlagt i 2013 viste bl.a. at behandling med ett antipsykotisk legemiddel reduserte risikoen for reinnleggelse med 75 %. Behandling ved Distriktpsikiatrisk senter var også gunstig for å forebygge reinnleggelse i denne gruppen.

Foreløpige resultater fra tre andre delstudier ble presentert på verdenskonferansen for selvmordsforebygging som ble arrangert i Oslo i september 2013. Heriblant funn som viste en betydelig sammenheng mellom varigheten av ubehandlet psykose og villet egenskade. Videre at over en tredjedel av pasienter som ble akuttinnlagt i forbindelse med nylig oppdaget psykose hadde skadet seg selv like før, under, eller like etter innleggelsen. En delstudie av pasienter med schizofreni viste at akuttinnleggelse på grunn av selvmordsrisiko var like vanlig blant de som bodde i kommunal tilrettelagt bolig som blant de som ikke hadde slik bolig. Disse funnene blir undersøkt videre. Til slutt ble det presentert funn basert på intervjuer med ikke-psykotiske pasienter som var innlagt på grunn av selvmordsrisiko. Blant annet det å ha posttraumatisk stresslidelse var forbundet med økt risiko for villet egenskade som medførte somatisk sykehusbehandling i månedene etter utskrivning.

Tilsammen indikerer de ovennevnte funnene at det er behov for en mer differensiert behandling enn det vi har i dag og at det er stort forbedringspotensial når det gjelder samhandling, behandlingsskleder og kommunale tiltak for pasienter med psykiske lidelser. Pågående og planlagte delstudier, bl.a. om etnisitetsproblematikk, vil kunne bidra med viktig kunnskapsgrunnlag for organisering og evaluering av nye strukturer og tiltak når Samhandlingsreformen iverksettes for psykiatrien.

Studien foregår i samarbeid med Nasjonalt senter for selvmordsforskning og -forebygging ved Universitetet i Oslo, Nasjonalt kompetansesenter for legevaktmedisin ved Universitetet i Bergen, Kompetansesenter for sikkerhets-, fengsels- og rettspsykiatri i Helse Bergen og kommunene i Helse Bergen sitt opptaksområde.

Deltakere:

Ketil Joachim Ødegaard (Prosjektleder, Haukeland), Liv Mellesdal (PhD-kandidat, Uib/Uio/Haukeland), Eirik Kjelby (Prosjektdeltaker, Haukeland), Else-Marie Løberg (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Erik Johnsen (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Ingrid Hjulstad Johansen (Prosjektdeltaker, Uni), Olav Lutro (Prosjektdeltaker, Haukeland), Rolf Gjestad (Prosjektdeltaker, Uib/Uis), Rune Kroken (Prosjektdeltaker, Haukeland), Siri Åbergjord (Prosjektdeltaker, Haukeland), Tore Wentzel-Larsen (Prosjektdeltaker, Rbup/Nkvts), Torhild Smith Wiker (Prosjektdeltaker, Haukeland), Hugo A Jørgensen (Hovedveileder, Uib), Lars Mehlum (Medveileder, Uio)

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Schumann Gunter, Binder Elisabeth B, Holte Arne, de Kloet E Ronald, Oedegaard Ketil J, Robbins Trevor W, Walker-Tilley Tom R, Bitter Istvan, Brown Verity J, Buitelaar Jan, Ciccocioppo Roberto, Cools Roshan, Escera Carles, Fleischhacker Wolfgang, Flor Herta, Frith Chris D, Heinz Andreas, Johnsen Erik, Kirschbaum Clemens, Klingberg Torkel, Lesch Klaus-Peter, Lewis Shon, Maier Wolfgang, Mann Karl, Martinot Jean-Luc, Meyer-Lindenberg Andreas, Müller Christian P, Müller Walter E, Nutt David J, Persico Antonio, Perugi Giulio, Pessiglione Mathias, Preuss Ulrich W, Roiser Jonathan P, Rossini Paolo M, Rybakowski Janusz K, Sandi Carmen, Stephan Klaas E, Undurraga Juan, Vieta Eduard, van der Wee Nic, Wykes Til, Haro Josep Maria, Wittchen Hans Ulrich

Stratified medicine for mental disorders.

Eur Neuropsychopharmacol 2013 Oct. Epub 2013 okt 4

PMID: 24176673

Mellesdal L, Kroken R A, Lutro O, Wentzel-Larsen T, Kjelby E, Oedegaard K J, Jørgensen H A, Mehlum L
Self-harm induced somatic admission after discharge from psychiatric hospital - a prospective cohort study.
Eur Psychiatry 2013 Aug 26. Epub 2013 aug 26
PMID: 23988735

Øvrige vitenskapelige artikler (5)

Rosenfeld B, Watt K, Foellmi M, Rypdal K, Hoff HA, Hart SD

Development of a triage approach to violence risk assessment

13th International Conference of Forensic Mental Health Services.

http://www.iafmhs2013.com/upload/IAFMHS2013_abstractbook.pdf

Åbergjord S, Mellesdal L, Gjestad R, Kroken RA, Ødegaard KJ, Løberg EM

Self-harm in Early Psychosis: Effects of Duration of Untreated Psychosis

The XXVII World Congress of The International Association for Suicide Prevention 2013,

http://www.iasp2013.org/images/book_of_abstracts_IASP2013.pdf

Wiker TS, Kroken RA, Gjestad R, Mehlum L, Ødegaard KJ, Johnsen E

Supported Housing for Patients with Schizophrenia. A Cohort Study of Patients Acutely Admitted to Hospital

The XXVII World Congress of The International Association for Suicide Prevention 2013,

http://www.iasp2013.org/images/book_of_abstracts_IASP2013.pdf

Kjelby E, Kroken RA, Løberg, EM, Mehlum L, Mellesdal L, Sinkeviciute I, Johnsen E

Suicidality in Psychosis: Relation to Auditory Hallucinations and Persecutory Delusions

The XXVII World Congress of The International Association for Suicide Prevention 2013,

http://www.iasp2013.org/images/book_of_abstracts_IASP2013.pdf Publikasjonskanal, årstall

Mellesdal L, Gjestad R, Johnsen E, Jørgensen HA, Kroken R, Ødegaard KJ, Mehlum L

Prospective self-harm predicted by Borderline Personality Disorder and PTSD diagnosis in acutely admitted patients

The XXVII World Congress of The International Association for Suicide Prevention 2013,

http://www.iasp2013.org/images/book_of_abstracts_IASP2013.pdf

Avlagte doktorgrader (1)

Rune Kroken

Antipsychotic drug treatment of patients with schizophrenia. Practice and effectiveness

Disputert: Januar 2013

Hovedveileder: Erik Johnsen

Strategiske midler - prioritering 911520

Prioritering på tvers av kliniske fagområder

Prosjektansvarlig: **Ole Fridtjof Norheim** (Ole.Norheim@isf.uib.no), Helse Bergen HF

Målet for den strategiske satsningen Prioritering på tvers: rammeverk, metodeutvikling og analyser av styringsdata, er tredelt:

- I) å utvikle metoder for å sammenlikne og evaluere prioritering på tvers av kliniske fagområder**
- II) å analysere variasjoner i prioriteringspraksis mellom ulike enheter og på tvers av fagområder**
- III) å bygge et sterkt fagmiljø for forskning om prioritering**

Delmål 1

Vårt første delmål er utvikling og forsvar for en metode (likhet eller alvorlighetsvektet medisinsk nytte) for sammenlikning av prioritet på tvers av kliniske fagområder. Her er følgende publikasjoner relevante:

Norheim OF. Oxford University Press; 2013: - Denne artikkelen drøfter en helt ny metode for avveining mellom ulike tilstanders alvorlighetsgrad og intervensjoners kostnadseffektivitet.

Ottersen T. J Med Ethics. 2013 Mar;39(3):17580: Denne artikkelen utdyper den normative begrunnelsen for metoder diskutert i artikkelen over.

Ottersen T, Mæstad, Norheim, OF. Cost Effectiveness and Resource Allocation 2013, 12:2: Denne artikkelen undersøker kvantitativt hvordan et utvalg respondenter vil verdsette vunne kvalitetsjusterte leveår i forhold til om de går til personer med lite eller mye helse over et livsløp. Vi fant at et kvalitetsjustert leveår verdsettes (median respons) 2,5 ganger mer når det går til grupper som kan forvente 25 i stedet for 70 kvalitetsjusterte leveår.

Johri M, Norheim OF. Int J Technol Assess Health Care 2012 Apr;28(2):12532: Denne artikkelen oppsummerer alle studier som angir metoder for å integrere likhet med kostnadseffektivitet. Vi drøfter også hvordan tilstanders alvorlighetsgrad er et sentralt element i begrepet "equity", hvorfor "equity" står sentralt ved vurdering av prioriteringer på tvers, og hvordan dette hensynet kan integreres med kostnadseffektivitet (en annen sentral metode for å sammenlikne prioritet på tvers av ulike intervensjoner).

Mæstad O, Norheim OF. Soc Sci Med 2012 Nov;75(10):183643: Denne artikkelen drøfter betydningen av likhet i sosiale velferdsfunksjoner, en annen metode som kan appliseres ved sammenlikning av prioriteringer på tvers.

For året 2014 planlegger vi å gjennomføre analyser basert på metodene beskrevet over, dvs. å beskrive nytte, alvorlighetsgrad og kostnads-effektivitet for et utvalg indikatorilstander fra ulike fagområder, og å sammenholde dette med faktisk volum av disse helsetilbudene i Helse Vest og Helse Bergen.

Delmål 2

Denne delen av prosjektet mottok ikke midler i 2013, og er noe forskjøvet i tid. De første resultatene foreligger i en norskspråklig artikkel som er under vurdering. De foreløpige funnene antyder at det er betydelig variasjon på tvers av fagområder i andel pasienter som tildeles rett til nødvendig helsehjelp og i tildeling av fristlengde. Noen fagområder differensierer lite (ortopedi), mens andre differensierer tydeligere (psykiatri). For konkrete diagnoser finner vi at angivelsene i veilederne og tildelt fristlengde sett i forhold til faktisk ventetid skiller godt mellom grupper som etter forskriften bør ha høy og lav prioritet. Tildeling av ventetidsfrister gjenspeiler fagområdenes karakter. Et felles trekk for fagområdene er at starten av helsehjelpen legges tett opp til maksimumventetidsfristen.

Videre analyser er planlagt for 2014.

I tillegg har vi gjennom sju spesialitetsspesifikke prioriteringsartikler som er innsendt til vurdering men ikke rapportert her, gått dypere inn i indikasjonsterskler for (og nytte av) ulike behandlingstilbud – for

senere å kunne sammenlikne og drøfte ulikheter i terskler mellom for eksempel kardiologi, intensivmedisin, rus, fedmekirurgi, obstetrikk og andre spesialiteter. Dette er en langsiktig strategi for metodeutvikling og rekruttering med hensyn på delmål 3.

Delmål 3

Vi samarbeider med kliniske fagmiljøer i Helse Vest (flere er også veiledere og medforfattere på våre artikler): Intensivavdelingen, hjerteavdelingen, indremedisinsk avdeling, karkirurgisk avdeling, avdeling for rusmedisin, avdeling for gynekologi og obstetrikk, Helse Bergen, og Kirurgisk avdeling, Helse Førde.

Vi har også aktivt rekruttert kandidater (ved hjelp av såkornmidler) fra de kliniske fagmiljøene. To leger som fikk såkornmidler har fått PhD stipend fra Universitetet i Bergen. Vi samarbeider tett med Universitetet i Bergen (som generøst har gitt ekstra støtte til oppbygging av forskningsgruppen for prioritering). Vi har nå pga. av støtten fra Helse Vest og UiB etablert en stor og vital forskningsgruppe for prioritering i Norge og innen global helse. Satsingen på internasjonal og norsk prioriteringsforskning har gitt gode synergieffekter. Norheims arbeid som leder av det nye Prioriteringsutvalget er også relevant for miljøet. Ottersen, et medlem av forskergruppen, er sekretær for utvalget.

Deltakere:

Ole Frithjof Norheim (Prosjektleder, Uib/Uni), Annabel Eide Ohldieck (PhD-kandidat, Haukeland), Frode Lindemark (PhD-kandidat, Uib), Hilde Marie Engjom (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Ingrid Miljeteig (Postdoktor, Haukeland/Uib), Kjell Arne Johansson (Postdoktor, Uni/Uib), Trygve Ottersen (Postdoktor, Uib), Jurgita Januleviciute Gangstøe (Prosjektdeltaker), Torhild Heggestad (Prosjektdeltaker)

Øvrige vitenskapelige artikler (7)

Ottersen T, Mæstad O, Norheim OF
Lifetime QALY prioritarianism in priority setting: quantification of the inherent trade-off
Ottersen et al. Cost Effectiveness and Resource Allocation 2013, 12:2

Ottersen T
Lifetime QALY prioritarianism in priority setting
J Med Ethics. 2013 Mar;39(3):175-80.

Robberstad B, Askildsen JE, Norheim OF
Styrer budsjettkonsekvens norske refusjonsprioriteringar?
Tidsskr Nor Laegeforen. 2013 Sep 17;133(17):1841-3.

Engjom HM, Morken NH, Norheim OF, Klungsøyr K
Availability and access in modern obstetric care: a retrospective populationbased study
British Journal of Obstetrics & Gynaecology 2013. DOI: 10.1111/14710528.12510

Miljeteig I, Skrede S, Langørgen J, Haaverstad R, Jøsendal O, Sjursen H, Norheim OF.
Skal rusmiddelavhengige pasienter tilbys hjerteklaffkirurgi for andre gang?
Tidsskr Nor Laegeforen. 2013;133(9):977-80.

Eyal N, Hurst S, Norheim OF, Wikler D.
Introduction
In: Eyal N, Hurst S, Norheim OF, Wikler D, (eds). Inequalities in health: concepts, measures, and ethics. New York: Oxford University Press; 2013.

Norheim OF.
Atkinson's index applied to health: can measures of economic inequality help us understand ... priority setting?
In: Eyal N, Hurst S, Norheim OF, Wikler D, (eds). Inequalities in health: concepts, measures, and ethics. New York: Oxford University Press; 2013.

Avlagte doktorgrader (1)

Trygve Ottersen
Greater benefits and the worse off: Specifying and balancing priority-setting principles in health
Disputert: April 2013
Hovedveileder: Ole Frithjof Norheim

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Norsk intensivregister
(Registret er en vesentlig datakilde.)

Strategiske midler - bevegelsesforstyrrelser 911511

Nevroforskning og bevegelsesforstyrrelser i relasjon til eldre

Prosjektansvarlig: **Jan Petter Larsen** (jpl@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

”Nevroforskning og bevegelsesforstyrrelser hos eldre” har som målsetting å finne ny kunnskap om Parkinsons sykdom. Det inngår 4 delprosjekter i satsingen. ParkVest er et felles forskningsprosjekt på Vestlandet. I tillegg omfatter satsingen studier om basale prinsipper ved sykdommen og utvikling av biomarkører for sykdommens progresjon.

Denne strategiske satsingen omfatter 4 forskningsprosjekter som har et felles mål om å finne ny kunnskap til beste for pasienter med Parkinsons sykdom (PS).

I ParkVest-studien samarbeider i alt 30 nevrologer og sykepleiere på Vestlandet og i Aust-Agder i et prosjekt som følger opp 212 nydiagnostiserte pasienter med PS og 209 kontroller. Undersøkelsen skal vare i 10 år. I løpet av 2013 har alle pasientene og kontrollene gjennomført 7-års undersøkelsene. Hovedhensikten med studien er å undersøke i detalj den longitudinelle utvikling av PS og relatere denne utviklingen til en rekke biologiske risikofaktorer. I 2013 er det publisert 9 vitenskapelige artikler relatert til studien. Det er avholdt to prosjektmøter med opplæringsfunksjoner for studiegruppen i 2010 og det er opprettet en hjemmeside for prosjektet (<http://parkwest.no/>).

I ”Parkinson prosjektet i Stavanger” er 245 pasienter med PS fulgt prospektivt fra 1993. Gjenlevende pasienter har siden 2001 deltatt i et hjernedonasjonsprogram og oppfølging av dette prosjektet inngår som en del satsingen. Det er publisert en artikkel basert på studien i 2013.

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 2013 er det gjennomført videre kvantifisering av en rekke proteiner og inflammasjonsrelaterte substanser og en artikkel er publisert.

I prosjektet ”Parkinson-relaterte proteiners funksjon i normale celler fra planter og sebrafisk og i humane nevronale cellekulturer” har vi i 2013 publisert 4 artikler. Samarbeidet om disse prosjektene er fra 2012 utvidet til også å omfatte St. John’s University i New York, i tillegg til CORE ved Universitetet i Stavanger.

Den strategiske satsingen har i 2013 oppnådd de mål som var satt og vi har utviklet forskningsmiljøet i Stavanger til å være i posisjon for ytterligere progresjon i 2014. Basert på den forskning som er gjennomført har vi for 2014 og 2015 oppnådd støtte fra MJ Fox foundation i USA til nye studier av spinalvæskebiomarkører for utvikling av demens hos pasienter med PS. Samtidig har det etablerte forskningssamarbeid som er bygget opp på Vestlandet, vist seg å være svært fruktbart. Flere personer i Stavanger og Bergen er nå i gang med doktorgradsarbeider basert på satsingen.

Deltakere:

Jan Petter Larsen (Prosjektleder, Sus), Ole-Bjørn Tysnes (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/Uib), Simon Geir Møller (Leder av forskningsgruppe, Sus/Uis), Bernd Mueller (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Brage Brakedal (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Dominik Piston (PhD-kandidat, Uis), Kira de Klerk (PhD-kandidat, Sus), Lena Kristin Enger (PhD-kandidat, Sus), Sigurbjörg Stefansdóttir (PhD-kandidat, Sus), Ylva Hiorth (PhD-kandidat), Øystein Vesterli Tveiten (PhD-kandidat, Haukeland), Guido Alves (Postdoktor, Sus), Jodi Grødem (Postdoktor, Uis), Kenn Freddy Pedersen (Postdoktor, Sus), Maria Doitsidou (Postdoktor, Uis), Michaela D Gjerstad (Postdoktor, Sus), Ineke HogenEsch (Prosjektdeltaker), Wenche Telstad (Prosjektdeltaker, Helseførde)

Vitenskapelige artikler i pubmed (13)

Skeie G O, Muller B, Haugarvoll K, Larsen J P, Tysnes O B

Parkinson disease: associated disorders in the Norwegian population based incident ParkWest study.

Parkinsonism Relat Disord 2013 Jan;19(1):53-5. Epub 2012 jul 26

PMID: 22841686

Hiorth Y H, Lode K, Larsen J P

Frequencies of falls and associated features at different stages of Parkinson's disease.
Eur J Neurol 2013 Jan;20(1):160-6. Epub 2012 jul 21
PMID: 22816560

Müller B, Assmus J, Larsen J P, Haugarvoll K, Skeie G O, Tysnes O-B, ParkWest study group
Autonomic symptoms and dopaminergic treatment in de novo Parkinson's disease.
Acta Neurol Scand 2013 Apr;127(4):290-4. Epub 2012 sep 23
PMID: 22998158

Alves Guido, Pedersen Kenn Freddy, Bloem Bastiaan R, Blennow Kaj, Zetterberg Henrik, Borm George F, Dalaker Turi O, Beyer Mona K, Aarsland Dag, Andreasson Ulf, Lange Johannes, Tysnes Ole-Bjørn, Zivadinov Robert, Larsen Jan Petter
Cerebrospinal fluid amyloid- β and phenotypic heterogeneity in de novo Parkinson's disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013 May;84(5):537-43. Epub 2012 okt 31
PMID: 23117496

Pihlstrøm Lasse, Axelsson Gunnar, Bjørnarå Kari Anne, Dizdar Nil, Fardell Camilla, Forsgren Lars, Holmberg Björn, Larsen Jan Petter, Linder Jan, Nissbrandt Hans, Tysnes Ole-Bjørn, Ohman Eilert, Dietrichs Espen, Toft Mathias
Supportive evidence for 11 loci from genome-wide association studies in Parkinson's disease.
Neurobiol Aging 2013 Jun;34(6):1708.e7-13. Epub 2012 nov 13
PMID: 23153929

Beyer Mona K, Bronnick Kolbjorn S, Hwang Kristy S, Bergsland Niels, Tysnes Ole Bjorn, Larsen Jan Petter, Thompson Paul M, Somme Johanne H, Apostolova Liana G
Verbal memory is associated with structural hippocampal changes in newly diagnosed Parkinson's disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013 Jan;84(1):23-8. Epub 2012 nov 15
PMID: 23154124

Tveiten O V, Skeie G O, Haugarvoll K, Müller B, Larsen J P, Tysnes O B
Treatment in early Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study.
Acta Neurol Scand 2013 Aug;128(2):107-13. Epub 2012 nov 29
PMID: 23190324

Beyer Mona K, Alves Guido, Hwang Kristy S, Babakchian Sona, Bronnick Kolbjorn S, Chou Yi-Yu, Dalaker Turi O, Kurz Martin W, Larsen Jan P, Somme Johanne H, Thompson Paul M, Tysnes Ole-Bjørn, Apostolova Liana G
Cerebrospinal fluid A β levels correlate with structural brain changes in Parkinson's disease.
Mov Disord 2013 Mar;28(3):302-10. Epub 2013 feb 13
PMID: 23408705

Pedersen Kenn Freddy, Larsen Jan Petter, Tysnes Ole-Bjorn, Alves Guido
Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study.
JAMA Neurol 2013 May;70(5):580-6.
PMID: 23529397

Björkblom Benny, Adilbayeva Altnai, Maple-Grødem Jodi, Piston Dominik, Ökvist Mats, Xu Xiang Ming, Brede Cato, Larsen Jan Petter, Møller Simon Geir
Parkinson disease protein DJ-1 binds metals and protects against metal-induced cytotoxicity.
J Biol Chem 2013 Aug 2;288(31):22809-20. Epub 2013 jun 21
PMID: 23792957

Müller Bernd, Assmus Jörg, Herlofson Karen, Larsen Jan Petter, Tysnes Ole-Bjørn
Importance of motor vs. non-motor symptoms for health-related quality of life in early Parkinson's disease.
Parkinsonism Relat Disord 2013 Nov;19(11):1027-32. Epub 2013 aug 2
PMID: 23916654

Hwang Kristy S, Beyer Mona K, Green Amity E, Chung Christine, Thompson Paul M, Janvin Carmen, Larsen Jan P, Aarsland Dag, Apostolova Liana G
Mapping cortical atrophy in Parkinson's disease patients with dementia.
J Parkinsons Dis 2013;3(1):69-76.
PMID: 23938313

Pal Ramavati, Alves Guido, Larsen Jan Petter, Møller Simon Geir
New Insight into Neurodegeneration: the Role of Proteomics.
Mol Neurobiol 2013 Dec 10. Epub 2013 des 10
PMID: 24323427

Avlagte doktorgrader (1)

Dominik Piston

Interaction partners and oxidation dependent complex formation of the Parkinson's disease associated protein DJ-1

Disputert: November 2013

Hovedveileder: Simon Geir Møller

Nasjonal satsing 911820

How do genetic, clinical and treatment factors affect outcome in severe mental disorder

Prosjektansvarlig: **Erik Johnsen** (erik.johnsen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Hvordan påvirker genetiske, kliniske og behandlingsfaktorer utfallet av alvorlige psykiske lidelser?

Bergen psykoseprosjekt 2 (BP2) inngår i den nasjonale satsingen på forskning på alvorlige psykiske lidelser, der ett prosjekt fra hver av helseregionene samarbeider om å belyse problemstillingen hvordan genetiske, kliniske og behandlingsfaktorer påvirker utfallet av lidelsene.

Bergen psykoseprosjekt 2 (BP2) bidrar til det overordnede nasjonale prosjektet ved at man i BP2 skal 1) foreta en uavhengig fase IV-studie hvor en vil sammenligne effekter og bivirkninger av tre antipsykotika; 2) koble genetiske og andre biomarkører samt hjernefunksjoner til observerte symptomer, effekter og bivirkninger for å utvide forståelsen av patologien ved psykoser.

BP2 ledes fra Helse Bergen, men ble i løpet av 2012 en multisenter- studie med undertittel the Best Intro study der man sammenligner effekter og bivirkninger av moderne antipsykotiske legemidler ved schizofreni og lignende psykoselidelser, og uavhengig av legemiddelindustri. Studien representerer en pragmatisk, randomisert legemiddelsammenligning. Prosjektpasienter følges i 1 år med gjentatte kontroller i et translasjonelt design som innebærer samtidig omfattende klinisk og nevropsykologisk testing og blant annet strukturell og funksjonell hjerneavbildning, hormon-, fettstoff- og betennelsesmarkøranalyser i blod, samt arvestoffanalyser. Hensikten er å undersøke og sammenligne hvordan antipsykotiske medikamenter forårsaker endringer av psykosesyntomer, hukommelse og oppmerksomhet, og eventuelle bivirkninger, og å undersøke hvordan slike effekter og bivirkninger kan knyttes til endringer i hjernens mikrostruktur, funksjon og nivå av signalstoffer, betennelsesmarkører, hormoner, og fettstoffer i blod, samt hvilke gener som aktiveres. Pasientinkluderingen foregår i Helse Bergen; hos våre samarbeidspartnere i schizofreniforskergruppen ved Det medisinske universitet i Innsbruck, Østerrike; ved Stavanger universitetssykehus; og ved St. Olavs Hospital i Trondheim.

BP2s overordnede mål er å frembringe kunnskap som øker forståelsen av det biologiske grunnlaget for psykoselidelser og som kan bidra til mer individuelt tilpasset antipsykotikabehandling. Prosjektet skal inkludere pasienter frem til 2015, og til nå er omlag 130 pasienter inkludert i BP2. Prosjektet har sammen med andre data allerede bidratt i flere publikasjoner knyttet til blant annet hørselshallusinasjoner, avansert hjerneavbildning og medikamentbivirkninger. Til sammen er 5 doktorgradsstipendiater tilknyttet BP2 og arbeider med egne problemstillinger.

Deltakere:

Else-Marie Løberg (Prosjektleder, Uib/Haukeland), Erik Johnsen (Prosjektleder, Uib/Haukeland), Gunnar Morken (Prosjektleder, Stolav/Ntnu), Inge Joa (Prosjektleder, Uis/Sus), Ingrid Melle (Prosjektleder, Uio/Ous), Ole Andreas Andreassen (Prosjektleder, Stolav/Uio/Ous), Rune Kroken (Prosjektleder, Haukeland), Solveig Merete Klæbo Reitan (Prosjektleder, Ntnu/Stolav), Vidje Hansen (Prosjektleder, Uit), Kenneth Hugdahl (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/Uib), Vidar Martin Steen (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/Uib), Eirik Kjelby (PhD-kandidat, Haukeland), Igne Sinkevicate (PhD-kandidat, Haukeland), Liss Gørill Anda (PhD-kandidat), Siri Helle (PhD-kandidat, Haukeland), Ketil Joachim Ødegaard (Prosjektdeltaker, Haukeland), Ole Bernt Fasmer (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Silje Skrede (Prosjektdeltaker, Uib)

Vitenskapelige artikler i pubmed (8)

Johnsen E, Jørgensen H A, Kroken R A, Løberg E-M
Neurocognitive effectiveness of quetiapine, olanzapine, risperidone, and ziprasidone: a pragmatic, randomized trial.
Eur Psychiatry 2013 Mar;28(3):174-84. Epub 2011 des 6
PMID: 22153730

Johnsen Erik, Hugdahl Kenneth, Fusar-Poli Paolo, Kroken Rune A, Kompus Kristiina
Neuropsychopharmacology of auditory hallucinations: insights from pharmacological functional MRI and perspectives for future research.

Expert Rev Neurother 2013 Jan;13(1):23-36.
PMID: 23253389

Vaskinn Anja, Johnsen Erik, Jørgensen Hugo A, Kroken Rune A, Løberg Else-Marie
Prospective and concurrent correlates of emotion perception in psychotic disorders: a naturalistic, longitudinal study of neurocognition, affective blunting and avolition.
Scand J Psychol 2013 Jun;54(3):261-6. Epub 2013 mar 1
PMID: 23448554

Kompus Kristiina, Falkenberg Liv E, Bless Josef J, Johnsen Erik, Kroken Rune A, Kråkvik Bodil, Larøi Frank, Løberg Else-Marie, Vedul-Kjelsås Einar, Westerhausen René, Hugdahl Kenneth
The role of the primary auditory cortex in the neural mechanism of auditory verbal hallucinations.
Front Hum Neurosci 2013;7():144. Epub 2013 apr 24
PMID: 23630479

Hugdahl Kenneth, Nygård Merethe, Falkenberg Liv E, Kompus Kristiina, Westerhausen René, Kroken Rune, Johnsen Erik, Løberg Else-Marie
Failure of attention focus and cognitive control in schizophrenia patients with auditory verbal hallucinations: evidence from dichotic listening.
Schizophr Res 2013 Jul;147(2-3):301-9. Epub 2013 mai 9
PMID: 23664588

Johnsen Erik, Sinkeviciute Igne, Løberg Else-Marie, Kroken Rune A, Hugdahl Kenneth, Jørgensen Hugo A
Hallucinations in acutely admitted patients with psychosis, and effectiveness of risperidone, olanzapine, quetiapine, and ziprasidone: a pragmatic, randomized study.
BMC Psychiatry 2013;13():241. Epub 2013 sep 30
PMID: 24079855

Nygård Merethe, Løberg Else-Marie, Craven Alexander R, Erslund Lars, Berle Jan Øystein, Kroken Rune A, Johnsen Erik, Hugdahl Kenneth
Dichotic listening, executive functions and grey matter cortical volume in patients with schizophrenia and healthy controls.
Scand J Psychol 2013 Oct 9. Epub 2013 okt 9
PMID: 24117463

Schumann Gunter, Binder Elisabeth B, Holte Arne, de Kloet E Ronald, Oedegaard Ketil J, Robbins Trevor W, Walker-Tilley Tom R, Bitter Istvan, Brown Verity J, Buitelaar Jan, Ciccocioppo Roberto, Cools Roshan, Escera Carles, Fleischhacker Wolfgang, Flor Herta, Frith Chris D, Heinz Andreas, Johnsen Erik, Kirschbaum Clemens, Klingberg Torkel, Lesch Klaus-Peter, Lewis Shon, Maier Wolfgang, Mann Karl, Martinot Jean-Luc, Meyer-Lindenberg Andreas, Müller Christian P, Müller Walter E, Nutt David J, Persico Antonio, Perugi Giulio, Pessiglione Mathias, Preuss Ulrich W, Roiser Jonathan P, Rossini Paolo M, Rybakowski Janusz K, Sandi Carmen, Stephan Klaas E, Undurraga Juan, Vieta Eduard, van der Wee Nic, Wykes Til, Haro Josep Maria, Wittchen Hans Ulrich
Stratified medicine for mental disorders.
Eur Neuropsychopharmacol 2013 Oct. Epub 2013 okt 4
PMID: 24176673

Øvrige vitenskapelige artikler (2)

Johnsen E, Fasmer OB, van Wageningen H, Hugdahl K, Hauge E, Jørgensen HA.
The influence of glutamatergic antagonism on motor variability in healthy subjects, and comparison to findings in schizophrenia
Acta Neuropsychiatr 2013;25:105-12. DOI:10.1111/j.1601-5215.2012.00674.x

Johnsen E, Aanesen K, Sriskandarajah S, Kroken RA, Løberg EM, Jørgensen HA
QTc prolongation in patients acutely admitted to hospital and treated with second generation antipsychotics.
Sch Res Treat 2013; doi:10.1155/2013/375020

Avlagte doktorgrader (1)

Rune Kroken
Antipsychotic drug treatment of patients with schizophrenia. Practice and effectiveness.
Disputert: Januar 2013
Hovedveileder: Erik Johnsen

Nasjonal satsing 911821

Dementia Disease Initiation

Prosjektansvarlig: **Dag Årsland** (daarsland@gmail.com), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM).

Dementia Disease Initiation will be: A national effort to characterize initial brain changes as a basis for intervention

Dementia Disease Initiation (DDI) er en nasjonal multisenterstudie med formål å oppdage aldersrelaterte nevrodegenerativ demenssykdom på et tidlig stadium, og er en nasjonal dugnad som involverer hukommelsesklinikker i alle fire helseregioner.

Antallet demente i Norge er ventet å øke fra 65 000 i 2010 til 140 000 i 2050. Demens kan skyldes en rekke sykdommer der Alzheimers sykdom (AD) er den mest vanlige (50-60 %), deretter Parkinsons sykdom (PD)/demens med Lewy-legemer (DLB) og vaskulær demens med 10-20 % hver. Felles for disse sykdommene er prekliniske/predemensstadier som strekker seg over år og som kan være vanskelig å oppdage. Subjektiv kognitiv svikt og mild kognitiv svikt er begreper som beskriver predemensstadier som skyldes underliggende sykdom. Det er vanskelig å skille tidlig fase av AD og PD, DDI har et mål om å bedre tidlig diagnostikk og heve klinisk praksis. Prosjektet er et nasjonalt initiativ for å samkjøre protokoller og å utnytte pasientgrunnlaget på tvers av regioner til felles formål. Det vil dels bli gjort videre studier på eksisterende pasientmateriale og dels vil nye pasienter inkluderes spesifikt til DDI. Nevropsykologi, nevrogenetikk, billedannende teknikker og proteomikk skal benyttes.

Den retrospektive delen av studien er basert på tre store regionale prosjekter: DemVest, TrønderBrain, og MCI-OG (Oslo-Gøteborg studien, hvor det inngår mer enn 1000 pasienter). Rekrutteringen av nye pasienter med tidlig predemens fase er nå begynt i alle fire regioner. I Helse Vest er de første deltakere inkludert ved Senter for eldremedisin, Stavanger universitetssjukehus, og det arbeides for å komme i gang også i Haugesund og Bergen, DDI inngår også i andre nasjonale og internasjonale forskningsnettverk, blant annet i studier av genetiske årsaksmekanismer til ulike demenssykdommer. Prosjektet vil nyttiggjøre seg av den aller nyeste teknologi innen proteomikk og billeddiagnostikk, inkludert PET og andre funksjonelle teknikker. Et særlig fokus består i å utvikle nye metoder for å finne tidlige sykdomsmarkører i ryggmarvsvæske.

Deltakere:

Dag Årsland (Prosjektleder, Ahus), Alexander Lebedev (Prosjektdeltaker), Dagne Hoprekstad (Prosjektdeltaker, Sus/Uis), Henrik Sundt Moen (Prosjektdeltaker, Sus), Hogne Sønnesyn (Prosjektdeltaker, Uis/Sus), Reidun Sikveland Meling (Prosjektdeltaker), Sunniva Brurok Myklebost (Prosjektdeltaker)

Del 4:

Forskningsprosjekter - sluttrapporter

Sluttrapport: Forskerutdanning - dr.grad 911547

Hofteleddsdysplasi hos unge voksne

Prosjektansvarlig: **Ingvild Øvstebø Engesæter** (ingvilden@hotmail.com), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd.

Sammendrag av oppnådde resultater

Prosjektet "Hofteleddsdysplasi hos unge voksne" er et av flere prosjekter omhandlende hofteledelser hos barn og unge voksne. Prosjektet har benyttet seg av data fra Nasjonalt Register for Leddproteser, Medisinsk Fødselsregister og data fra en "Hofte 89"-studien (en oppfølgingsstudie av hofteleddene for alle født ved Haukeland Universitetssykehus i 1989). Prosjektet har resultert til Ingvild Engesæter sin doktoravhandling, som inkluderer fire artikler publisert i internasjonale tidsskrifter. I tillegg har Ingvild Engesæter vært medforfatter på en rekke andre publikasjoner, samt at data er blitt presentert både ved nasjonale og internasjonale kongresser. To andre doktorgrader har også utgått fra forskningsgruppen i løpet av 2013.

Engesæters avhandling består av fire arbeider. De to første arbeidene omhandler unge voksne som har fått en totalprotese i hofteleddet på grunn av hofteleddsdysplasi. Artiklene har utgangspunkt i data fra Medisinsk Fødselsregister og Nasjonalt Register for Leddproteser. Studien fant en 2,6 ganger økt risiko for totalprotese i hoften i ung voksen alder dersom man var født med hofteleddsinstabilitet. Videre var hofteleddsdysplasi årsaken til en firedel av alle hofteproteser hos personer under 40 år. Dysplasiadiagnosen er sent diagnostisert, noe som indikerer at klinisk undersøkelse for hofteleddsdysplasi hos nyfødte ikke er en tilstrekkelig screeningmetode for å oppdage de hoftene som krever totalprotese i ung voksen alder.

Røntgenbilder er sentrale i diagnostikk av hofteleddsdysplasi og flere ulike røntgenmål brukes for å identifisere dysplastiske hofter. I de to siste arbeidene undersøkte Engesæter repeterbarheten og forekomsten av hofteleddsdysplasi med ulike røntgenmål hos voksne. Studiene viste stor variasjon i reproduserbarheten for de ulike målene, men fant akseptable resultater for de mest brukte. En høyere forekomst av enkelte røntgenmål blant skjelettmodne nordmenn, sammenlignet med studier fra andre land, ble funnet. En genetisk predisposisjon er en mulig forklaring, men så langt er det ingen studier som bekrefter en slik teori.

Konsekvenser for helsetjenesten

Hofteleddsdysplasi er en tilstand hvor hofteleddet er ufullstendig utviklet og hofteskålen er grunnere enn normalt. Dette disponerer for instabilitet i hofteleddet, og lårhodet kan helt eller delvis gli ut av hofteskålen. Hos nyfødte er den vanligste behandlingen Frejkas pute. Ved bruk av denne utvikler de fleste normale hofter. Manglende eller mislykket behandling kan gi en dysplastisk hoft, som medfører endrete mekaniske forhold i hofteleddet. Dette disponerer for økt bruskslitasje, og fare for utvikling av artrose (slitasjegikt) i hoften, som kan gi behov for en totalprotese i hoften (kunstig hofteledd).

Deltakere:

Lars B. Engesæter (Prosjektleder, Uib/Haukeland), Ingvild Øvstebø Engesæter (PhD-kandidat, Haukeland), Lene Bjerke Laborie (PhD-kandidat, Uib), Trude Gundersen Lehmann (PhD-kandidat, Haukeland), Karen Rosendahl (Hovedveileder, Haukeland), Jonas Meling Fevang (Medveileder, Haukeland/Uib), Stein Atle Lie (Medveileder, Uni/Uib)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	7	-	1
2012	3	6	-
2011	5	8	-
2010	-	4	-
Sum	15	18	1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17841>

Vitenskapelige artikler i pubmed (7)

Engesæter I Ø, Laborie L B, Lehmann T G, Fevang J M, Lie S A, Engesæter L B, Rosendahl K
Prevalence of radiographic findings associated with hip dysplasia in a population-based cohort of 2081 19-year-old Norwegians.
Bone Joint J 2013 Feb;95-B(2):279-85.
PMID: 23365042
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Lehmann T G, Engesæter I Ø, Laborie L B, Lie S A, Rosendahl K, Engesæter L B
Radiological findings that may indicate a prior silent slipped capital femoral epiphysis in a cohort of 2072 young adults.
Bone Joint J 2013 Apr;95-B(4):452-8.
PMID: 23539695

Laborie Lene Bjerke, Engesæter Ingvild Øvstebø, Lehmann Trude Gundersen, Sera Francesco, Dezateux Carol, Engesæter Lars Birger, Rosendahl Karen
Radiographic measurements of hip dysplasia at skeletal maturity--new reference intervals based on 2,038 19-year-old Norwegians.
Skeletal Radiol 2013 Jul;42(7):925-35. Epub 2013 jan 27
PMID: 23354528

Laborie Lene B, Lehmann Trude G, Engesæter Ingvild Ø, Engesæter Lars B, Rosendahl Karen
Is a positive femoroacetabular impingement test a common finding in healthy young adults?
Clin Orthop Relat Res 2013 Jul;471(7):2267-77. Epub 2013 feb 15
PMID: 23412733

Lehmann Trude G, Vetti Nils, Laborie Lene B, Engesæter Ingvild Ø, Engesæter Lars B, Rosendahl Karen
Intra- and inter-observer repeatability of radiographic measurements for previously slipped capital femoral epiphysis at skeletal maturity.
Acta Radiol 2013 Feb 23. Epub 2013 feb 23
PMID: 23436830

Laborie Lene B, Engesæter Ingvild Ø, Lehmann Trude G, Eastwood Deborah M, Engesæter Lars B, Rosendahl Karen
Screening strategies for hip dysplasia: long-term outcome of a randomized controlled trial.
Pediatrics 2013 Sep;132(3):492-501. Epub 2013 aug 19
PMID: 23958776

Laborie Lene Bjerke, Markestad Trond Jacob, Davidsen Henrik, Brurås Kari Røine, Aukland Stein Magnus, Bjørlykke John Asle, Reigstad Hallvard, Indrekvam Kari, Lehmann Trude Gundersen, Engesæter Ingvild Øvstebø, Engesæter Lars Birger, Rosendahl Karen
Selective ultrasound screening for developmental hip dysplasia: effect on management and late detected cases. A prospective survey during 1991-2006.
Pediatr Radiol 2013 Dec 13. Epub 2013 des 13
PMID: 24337789

Avlagte doktorgrader (1)

Ingvild Øvstebø Engesæter
Hip dysplasia in young adults
Disputert: November 2013
Hovedveileder: Karen Rosendahl

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Nasjonalt register for leddproteser
(Registeret er en vesentlig datakilde.)

Sluttrapport: Forskerutdanning - dr.grad 911540

Søvn, skiftarbeid og helse hos sykepleiere - en longitudinell studie

Prosjektansvarlig: **Elisabeth Flo** (elisabeth.flo@psykp.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for søvnsykdommer.

Sammendrag av oppnådde resultater

I 2013 fortsatte forskningsarbeidet på søvnproblemer relatert til ulike arbeidstidsordninger. Stipendiatperioden startet januar 2010 og disputasen for innlevert avhandling fant sted februar 2013. Avhandlingen er basert på data fra Sykepleierundersøkelsen om Skiftarbeid, Søvn og Helse (SUSSH) som har nå pågått i 5 år, med årlige surveyrunder til norske sykepleiere.

Det overordnede målet var å undersøke problemer med søvn og søvnighet i forhold til ulike skift (forskjellige arbeidstimer) og arbeidstidsordninger (forskjellig organisering av skift). Det var også av interesse å undersøke forholdet mellom disse arbeidsrelaterte søvn- og søvnighetsproblemer og helseparametere og individuelle forskjeller. Disse målene ble nådd med denne avhandlingens tre publiserte artikler og sammenfatning.

Avhandlingens første studie undersøkte søvnproblemer knyttet til arbeidstidsordningen – diagnosen skiftarbeidslidelse. Studien fant at forekomsten av skiftarbeidslidelse blant sykepleiere var høy (over 30 %). Skiftarbeidslidelse var forbundet med arbeidsforhold, helse og personlighet. Studien ble publisert i PLoS ONE i 2012.

Første artikkel viste en høy forekomst av skiftarbeidslidelse blant norske sykepleiere, og en assosiasjon mellom skiftarbeidslidelse og arbeidstidsordning. Imidlertid var det et behov for å bedre forstå konkrete søvn og søvnighetsproblemer blant arbeidstakere i ulike skift typer. For å få en slik oversikt var det nødvendig med et spørreskjema spesifikt tilpasset en skiftarbeidskontekst som systematisk vurderer søvn og søvnighet problemer i forhold til ulike skift. Dermed ble "Bergens Skiftarbeid Sleep Questionnaire" (BSWSQ) utviklet.

Avhandlingens andre arbeid, en valideringsstudie, undersøkte de psykometriske egenskapene til spørreskjemaet BSWSQ. BSWSQ måler problemer med søvn og tretthet/søvnighet i ulike skift (dagsvakt, kveldsvakt, nattevakt, fritid). Studien konkluderte med at BSWSQ demonstrerte gode psykometriske egenskaper. Studien ble publisert i Chronobiology International i 2012.

BSWSQ ble i den tredje studien i avhandlingen benyttet for å studere sammenhengen mellom sykepleieres arbeidstidsordninger (permanent dag eller nattevakt eller turnus) og problemer med søvn og tretthet/søvnighet i ulike skift. Studien viste assosiasjoner mellom arbeidstidsordning og skiftrelaterte søvnproblemer. Studien ble publisert i Occupational and Environmental Medicine i 2013.

Avhandlingens sammenfatning konkluderte med følgende:

- i) De tre symptombaserte spørsmålene som ble brukt for å vurdere skiftarbeidslidelse var egnet for bruk i epidemiologiske studier. Over en tredjedel av sykepleierne i studien viste symptomer på skiftarbeidslidelse. Det var høyere risiko for skiftarbeidslidelse blant dem med arbeidstidsordning som inkluderte nattarbeid. Skiftarbeidslidelse var assosiert med økt risiko for insomni og angst. Det var også sammenhenger mellom skiftarbeidslidelse og alder, kjønn og døgnpreferanser.
- ii) BSWSQ demonstrerte tilfredsstillende psykometriske egenskaper og er egnet til å evaluere variasjon i symptomer på søvn og søvnighet problemer knyttet til arbeidstidsordningen.
- iii) Både typen skift og arbeidstidsordning påvirket søvn og søvnighetsproblemer. Selv om nattevakter og roterende tidsplaner var mest problematisk, opplevde også sykepleiere som kun jobbet dagskift problemer med søvn og søvnighet. Skiftarbeid og arbeidsplaner viste klare assosiasjoner med søvn og søvnighet problemer blant norske sykepleiere.

Disputasen ble holdt 22.februar 2013. Den vitenskapelige avhandlingen ble godkjent og forsvaret av avhandlingen ble vurdert å være tilfredsstillende.

Konsekvenser for helsetjenesten

Skiftarbeidslidelse er lite utforsket og det var nødvendig å kartlegge utbredelsen av diagnosen blant norske sykepleiere. Den første artikkelen i avhandlingen gjorde nettopp dette, og disseminering av resultatene nådde ut i internasjonale kanaler (fagfelleverdert tidsskrift og konferanser), så vel som nasjonale kanaler (medieoppslag og populærvitenskapelig tekst i Sykepleien). Resultatene bidro til et fokus på en mindre kjent diagnose og en tilnærming til diagnostikk av denne tilstand i spørreskjemaformat. Målet med den andre artikkelen i avhandlingen var å validere BSWSQ. Arbeidet ble publisert i en internasjonal fagfelleverdert tidsskrift. Dette spørreskjemaet er tilgjengelig for bruk ved kartlegging av skiftrelaterte søvn og søvnighetsproblemer i studier eller ved arbeidsundersøkelser. Tredje artikkel hadde som mål å undersøke skift-relaterte søvn og søvnighet problemer mellom ulike typer av arbeidstidsordninger. Den tredje artikkelen nådde også ut både i internasjonale og nasjonale kanaler, med mediedekning og innlegg i Sykepleien. Alle disse arbeidene bidro til et fokus på konkrete elementer ved sykepleiernes arbeidstidsordning som er uheldig. Resultatene har nådd ut bredt i ulike kanaler og bidrar til å informere organisatoriske løsninger i helsetjenesten.

Deltakere:

Elisabeth Flo (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Bente Elisabeth Moen (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Nils Magerøy (Prosjektdeltaker, Haukeland), Bjørn Bjorvatn (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Ståle Pallesen (Hovedveileder, Uib), Inger Hilde Nordhus (Medveileder, Uib), Janne Grønli (Medveileder, Uib)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2013

Ar	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	3	-	1
2012	2	4	-
2011	-	5	-
2010	-	1	-
Sum	5	10	1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17835>

Vitenskapelige artikler i pubmed (3)

Eldevik Maria Fagerbakke, Flo Elisabeth, Moen Bente Elisabeth, Pallesen Ståle, Bjorvatn Bjørn
Insomnia, excessive sleepiness, excessive fatigue, anxiety, depression and shift work disorder in nurses having less than 11 hours in-between shifts.

PLoS One 2013;8(8):e70882. Epub 2013 aug 15
PMID: 23976964

Storemark Sunniva Straume, Fossum Ingrid Nesdal, Bjorvatn Bjørn, Moen Bente Elisabeth, Flo Elisabeth, Pallesen Ståle
Personality factors predict sleep-related shift work tolerance in different shifts at 2-year follow-up: a prospective study.

BMJ Open 2013;3(11):e003696. Epub 2013 nov 4
PMID: 24189084

Flo Elisabeth, Pallesen Ståle, Åkerstedt Torbjørn, Magerøy Nils, Moen Bente Elisabeth, Grønli Janne, Nordhus Inger Hilde, Bjorvatn Bjørn

Shift-related sleep problems vary according to work schedule.
Occup Environ Med 2013 Apr;70(4):238-45. Epub 2013 jan 23

PMID: 23343860

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Avlagte doktorgrader (1)

Elisabeth Flo

Sleep and Health in Shift Working Nurses

Disputert: Februar 2013

Hovedveileder: Bjørn Bjorvatn, Ståle Pallesen

Sluttrapport: Forskerutdanning - dr.grad 911639

NATs - deres betydning for tumorigenese og utvikling av inhibitorer

Prosjektansvarlig: **Håvard Foyn** (Havard.Foyn@mbi.uib.no), Helse Bergen HF

Sammendrag av oppnådde resultater

Med bakgrunn i undersøkelser av en vevsbank med skjoldkjerteltumorer på Haukeland Universitetssykehus, ble det identifisert et nytt gen som var oppregulert i tumorvev relativt til normalt vev i 2002. Videre undersøkelser viste at proteinet genet kodet for var en del av et enzymkompleks (NatA) som modifiserte nye proteiner idet de ble syntetisert. I tillegg viste det seg at fjerning av NatA hos kreftceller førte til celledød, nedsatt cellevekst og en økning i sensitivitet til kjemoterapi. Vi ønsket derfor i dette prosjektet å utvikle spesifikke hemmere mot NatA med tanke på kreftbehandling. Vi tror at hemming av NatA vil føre til tap av modifisering av enkelte nøkkelproteiner som igjen vil føre til celledød og nedsatt cellevekst. Vi tror også at slike hemmere kan være nyttige verktøy til å definere den nøyaktige mekanismen som ligger til grunn for de observerte effektene. Dette vil sette effektene i sammenheng med andre cellulære prosesser i kreftcellene noe som er viktig for å forstå NatA sin rolle i tumorigenese.

Tidlig i dette prosjektet ble det gjort undersøkelser om hvilke proteiner som ble modifisert av NatA (Van Damme et. al., MCP, 2011). Denne informasjonen ble så brukt til å designe og bisubstrat analoger til NatA som vil binde enzymet og hemme dens aktivitet. Et samarbeid med Paul Thompson ved The Scripps Research Institute i Florida ble innledet for å syntetisere disse hemmerene. Som en del av samarbeidet var stipendiat Foyn gjesteforsker hos Thompsons lab i 2012 og fikk syntetisert en rekke hemmere.

Hemmerene som ble syntetisert har blitt testet og viser ikke bare god hemmereffekt mot NatA in vitro. I tillegg viser forsøkene at hemmerene selektivt binder til og hemmer NatA, mens det har betydelig dårligere effekt mot andre lignende enzymer. Dette er viktig ettersom det er meget ønskelig med hemmere som kan gå inn i en celle og hemme akkurat NatA, mens det ikke påvirker andre komponenter i cellene. Dette er de aller første hemmerene av NatA og disse resultatene ble i fjor publisert i ACS chemical biology (Foyn et. al., ACS chem biol, 2013).

Selv om denne stipend perioden er over, vil dette prosjektet fortsette. Ettersom resultatene har vært såpass lovende har vi startet neste fase, hvor vi videreutvikler disse hemmerene til å inneha celle permeable egenskaper. I tillegg til potensialet disse hemmerene har i forhold til kreftbehandling har disse hemmerene bidratt til å løse strukturen til NatA komplekset (Liszcak et. al., Nat Struct Mol Biol, 2013). Denne strukturen vil i fremtiden bli viktig for å utvikle enda bedre hemmere mot NatA.

Konsekvenser for helsetjenesten

Målet til dette prosjektet var å utvikle hemmere til NatA. Og med støtten fra dette stipendet har de aller første hemmerene mot NatA blitt utviklet. Det gjenstår allikevel en del utvikling før dette får potensielle konsekvenser for helsetjenesten. Prosjektet vil bli videreført og vi håper at slike hemmere i fremtiden kan være et verdifullt verktøy i studien av NatA sin rolle i kreft i tillegg til en fremtidig rolle i bekjempelsen av kreft.

Deltakere:

Håvard Foyn (PhD-kandidat, Uib), Thomas Arnesen (Hovedveileder, Uib)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2011 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	3	-	1
2012	-	-	-
2011	1	-	-
Sum	4		1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17903>

Vitenskapelige artikler i pubmed (3)

Liszcak Glen, Goldberg Jacob M, Foyn Håvard, Petersson E James, Arnesen Thomas, Marmorstein Ronen
Molecular basis for N-terminal acetylation by the heterodimeric NatA complex.
Nat Struct Mol Biol 2013 Sep;20(9):1098-105. Epub 2013 aug 4
PMID: 23912279

Foyn Håvard, Jones Justin E, Lewallen Dan, Narawane Rashmi, Varhaug Jan Erik, Thompson Paul R, Arnesen Thomas
Design, Synthesis, and Kinetic Characterization of Protein N-Terminal Acetyltransferase Inhibitors.
ACS Chem Biol 2013 Apr 4. Epub 2013 apr 4
PMID: 23557624
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Foyn Håvard, Van Damme Petra, Støve Svein I, Glomnes Nina, Evjenth Rune, Gevaert Kris, Arnesen Thomas
Protein N-terminal acetyltransferases act as N-terminal propionyltransferases in vitro and in vivo.
Mol Cell Proteomics 2013 Jan;12(1):42-54. Epub 2012 okt 4
PMID: 23043182
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Avlagte doktorgrader (1)

Håvard Foyn
N-terminal Acetyltransferases: Activity and Inhibition
Disputert: August 2013
Hovedveileder: Thomas Arnesen

Sluttrapport: Forskerutdanning - dr.grad 911535

Betydning av de ulike promotorer samt promotor-polymorfismer for ekspresjon av ulike splice-varianter og hemning / stimulering av nedstrømsgener for MDM2

Prosjektansvarlig: Liv Beathe Gansmo (Liv.Gansmo@student.uib.no), Helse Bergen HF

Sammendrag av oppnådde resultater

MDM2 er et komplekst protein som interagerer og regulerer mange viktige komponenter i cellyklus, deriblant det viktige tumor suppressor genet p53. Siden forhøyete nivåer av MDM2 har blitt observert i mange svulster, blir MDM2 genet klassifisert som et proto-oncogen. Det kan være flere grunner til at MDM2 genet blir overuttrykt, og i de siste 10 årene er det fokusert mye på genetiske varianter i promotoren som fører til endret uttrykking av MDM2. MDM2 genet inneholder mange genetiske varianter, såkalte single nucleotide polymorphisms (SNPs). Tidligere forskning har vist at en slik variant i MDM2 genet, SNP309 T>G, fører til økt uttrykking av MDM2, og er assosiert med tidligere diagnose og økt kreftrisiko, mens en annen variant, SNP285 G>C, medfører redusert uttrykking av MDM2, og er assosiert med redusert kreftrisiko. Det har også blitt vist at det er store etniske forskjeller i distribusjonen av disse variantene.

I dette prosjektet har SNP309 og SNP285, i tillegg til to andre potensielt funksjonelle varianter i MDM2 promotoren blitt studert, både med tanke på MDM2 uttrykking, kreftrisiko og etnisk distribusjon. Vi fant ingen assosiasjon mellom SNP309 og kreftrisiko for bryst-, tarm- eller prostatakrefte, men vi observerte en redusert risiko for lungekreft hos kvinner som er heterozygote bærere av denne varianten. Som vi har vist tidligere, fant vi også i dette prosjektet en assosiasjon mellom SNP285C og redusert risiko for brystkreft. Vi har også tidligere vist at SNP285C varianten var begrenset til Nordeuropeere. Her fant vi at varianten er til stede over hele Europa, og har en minkende frekvens mot Midtøsten og østlige deler av Russland, mens den ikke er å finne hos Han-Kinesere, Mongoler eller Afrikanere. I tillegg estimerte vi at SNP285C har oppstått for 15000 år siden, og at den derfor har oppstått etter skillet mellom Europeere og Asiater i de store folkevandringene. Dette i tillegg til en invers korrelasjon mellom SNP285C og SNP309G indikerer at SNP285C er under positiv seleksjon. MDM2 del1518 er en indel variant på 40 basepar lokalisert i promotor P1. Del-allelet av denne varianten ble funnet assosiert med økt uttrykking av MDM2, og med økt risiko for tarmkreft, men ikke bryst-, lunge-, ovarie-, endometri- eller prostatakrefte. Distribusjonsanalyser viste at denne varianten fins i alle etniske grupper og at den også er bevart hos sjimpanser. MDM2 del1518 er derfor en svært gammel variant som muligens er under balansert seleksjon. For variant SNP344T>A fant vi ingen assosiasjon med verken endring i MDM2 uttrykking eller kreftrisiko. Alt i alt tyder våre funn på at MDM2, i tillegg til å ha en rolle i karsinogenese, også har/har hatt en viktig rolle i menneskets evolusjon.

Konsekvenser for helsetjenesten

Resultatene i dette prosjektet viser at bærere av MDM2 SNP285C allelet har en redusert risiko for brystkreft, og at denne varianten er en mulig konfunderende faktor i SNP309 kreftrisikoberegninger hos Europeere (Kauasiere). Videre er det vist at del allelet av den genetiske varianten MDM2 del1518 er en mulig biomarkør for økt risiko for tarmkreft. I tillegg viser de siste preliminaire resultatene at denne varianten også fører til økt risiko for ovariekreft hos BRCA1 mutasjonsbærere.

Deltakere:

Liv Beathe Gansmo (PhD-kandidat, Uib), Per Eystein Lønning (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Stian Knappskog (Medveileder, Uib)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	-	-	1
2012	1	-	-
2011	-	-	-
2010	-	-	-
Sum	1		1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17831>

Avlagte doktorgrader (1)

Liv Beathe Gansmo

MDM2 polymorphisms; the impact of four promoter variants on cancer risk

Disputert: Desember 2013

Hovedveileder: Per Eystein Lønning

Sluttrapport: Forskerutdanning - dr.grad 911450

Early breast cancer prognostication by genomics and proteomics

Prosjektansvarlig: **Kristin Jonsdottir** (kristin.jonsdottir@sus.no), Helse Stavanger HF

Sammendrag av oppnådde resultater

Brystkreft er den mest vanlige kreftformen for kvinner i den vestlige verden. I Norge får i underkant av 3000 kvinner diagnosen brystkreft hvert år. Av disse pasientene er ca. 70 % lymfeknute negative og de har en relativ god prognose. Primær behandling ved brystkreft er en operasjon. Tilleggsbehandling som stråling og medikamentell behandling benyttes for å redusere risikoen for tilbakefall. Det skal imidlertid sies at bare 15-25 % av alle lymfeknute negative pasienter får tilbakefall uten tilleggsbehandling, og bivirkningene av behandlingen kan ikke neglisjeres. Retningslinjer for tilleggsbehandling bestemmes ofte av mikroskopiske undersøkelser av svulsten og diverse biologiske markører. Korrekt prognose er viktig for å unngå under- og overbehandling av brystkreft pasientene.

Det overordnede målet med dr-grads studien er å finne biologiske markører som kan fortelle hvor aggressiv en lymfeknuten negativ svulst er. Dette med en enkel og reproducerbar metode, for å kunne redusere både over – og underbehandling av brystkreft pasienter.

Genetiske forandringer i celler er en viktig del av kreftutviklingen og kommersielle genespresjons tester for å klassifisere kreftsvulsten, er nå tilgjengelig. Disse testene er basert på mikromatrise teknologi (høykapasitetsanalyse) og fungerer best på RNA isolert fra frosset vev. Dette gjør testene både dyre og vanskelige å tilpasse for alle typer svulster. Flere gener som har betydning på proliferasjon er inkludert i testene. Det er derfor svært interessant å se om slike tester kan forutse tilbakefall bedre enn vår enkle og billige måte å telle proliferasjon på. Vi har utført mikromatriseanalyser på frosset vev fra 94 brystkreftpasienter for å svare på dette spørsmålet, og statistiske dataanalyser er utført i samarbeid med biostatistiker Jørg Assmus, PhD, fra Kompetansesenter for klinisk forskning, Helse Vest. Artikkelen ble sendt inn på nytt til tidsskriftet PlosOne desember 2013.

Myristoylated alanin-rich C kinase substrat Like-1 (MARCKSL1) er et membranbundet protein som er knyttet til spredning av celler, integrin aktivering og eksocytose. I en av våre studier ble 305 lymfeknute negative brystkreft pasienter undersøkt for MARCKSL1 uttrykk ved immunhistokjemi og kvantitativ real-time PCR. Resultatene ble sammenlignet med klassiske prognostiske markører som stadium, østrogen reseptor og proliferasjon, ved hjelp av enkle og multivarians overlevelsesanalyse. Pasienter med høyt uttrykk av MARCKSL1 proteinet (n = 23) viste en 44% overlevelse vs. 88% overlevelse i gruppen med lavt uttrykk av MARCKSL1 proteinet. Kombinasjonen av MARCKSL1 protein og PPH3 (en proliferasjonsmarkør) har den sterkeste uavhengige prognostisk verdi, sett ut i fra en multivarians analyse. Denne studien viste at MARCKSL1 har en sterk prognostisk verdi i lymfeknute negative brystkreft pasienter med høy proliferasjon. Artikkelen ble publisert i tidsskriftet Breast Cancer Research and Treatment i september 2012.

I 2010 publiserte vi en artikkel hvor vi presenterte ekspresjon av mikroRNA i lymfeknute negative brystkreftsvulster. Vi brukte mikroRNA mikromatrise teknologi for å undersøke profilen til 103 svulster. Hensikten med studien var å undersøke sammenhengen mellom uttrykk av mikroRNA i forhold til spredning av brystkreften og biologiske markører som i dag brukes til å definere type tilleggsbehandling. Resultatene viste at sammenhengen er sterkest mellom spesifikke mikroRNA og biologiske markører som østrogen reseptor-negative, cytokeratin 5/6-positive eller trippel negative svulster (negativ for østrogen reseptor, progesteron reseptor, vekstfaktor reseptor HER2). Disse funnene validerte vi med annen metode og i annet materiale (formalinfiksert parafin innstøpt vev), hvor 204 pasienter ble inkludert. Analysene bekrefter at blant annet miR-505 og miR-106b er sterkt assosiert til proliferasjon i lymfeknute negative brystkreft pasienter. Studien ble publisert i tidsskriftet PlosOne november 2012.

Konsekvenser for helsetjenesten

MikroRNA resultater fra dette doktorgradsarbeidet har ført til videre eksperimenter på cellelinjer, for å finne ut mer om funksjonen til de forskjellige mikroRNA. Vi har spesielt sett på hvilken effekt inhibitor for mikroRNA 505 har på cellekulturene når det gjelder celledeling. Resultatene så langt viser at med inhibitor for mikroRNA 505 reduseres proliferasjonen med ca. 20 %. For å se om denne effekten er

klinisk relevant, vil vi validere resultatene in vivo i musemodeller. For å gjennomføre dette forsøket har vi fått penger fra Prekubator. Musene vil bli injisert med tumorceller som har fått inhibitor for miR-505, mens kontroll musene får bare tumorceller. Resultatene fra dette forsøket vil kunne vise oss om mus som er injisert med tumorceller behandlet med inhibitor for miR-505, har en mindre invasiv og metastatisk tumor sammenlignet med tumor fra kontroll mus som bare får injisert tumorceller. Videre har doktorgradsarbeidet ført til nye samarbeidsprosjekter, med blant annet en forskningsgruppe ved Århus Universitet i Danmark. Hensikten med dette prosjektet er å identifisere prediktive mikroRNA som er knyttet til tamoxifen resistente og tamoxifen sensitive tumorer.

Deltakere:

Kristin Jonsdottir (PhD-kandidat, Uib/Sus), Emilius Adrianus Maria Janssen (Hovedveileder, Sus), Johannes Peter A Baak (Medveileder, Uib/Sus)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	-	-	1
2012	2	-	-
2011	-	-	-
2010	1	-	-
Sum	3		1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17796>

Avlagte doktorgrader (1)

Kristin Jonsdottir

Comparison of the prognostic value of microRNA, gene-expression signatures and proliferation in node- negative breast cancer

Disputert: Mars 2013

Hovedveileder: Emilius Adrianus Maria Janssen

Sluttrapport: Forskerutdanning - dr.grad 911457

Evidensbasert bruk og nytte av koagulasjonsanalyser

Prosjektansvarlig: **Ann-Helen Kristoffersen** (ann.kristoffersen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Sammendrag av oppnådde resultater

Doktorgradsprosjektet fokuserte på koagulasjonsanalyser og rekvirentenes tolkning og oppfølging av analyseresultater og mulige konsekvenser for pasientene. INR monitorering ved behandling med vitamin K antagonister (VKA) ble undersøkt i 2 artikler og en modell for tolkning av D-dimer endring i graviditeten ble foreslått i siste artikkel.

I første og andre artikkel i doktorgraden ble sykehistorier vedrørende pasienter som behandles med VKA brukt til å belyse ulike problemstillinger ved denne behandlingen. I den første studien ble to sykehistorier med påfølgende spørsmål sendt til leger i allmennpraksis i Norge, mens det i den andre studien ble sendt til leger i allmennpraksis i Norge og leger i allmennpraksis og spesialisthelsetjenesten i mange ulike land. Hovedkonklusjonen i studiene var at det er stor spredning i hvordan legene håndterer monitorering av INR hos pasienter som behandles med VKA og at dette kan skyldes liten kjennskap til anbefalinger, evt. at anbefalingene ikke er konkrete nok. Ytterligere standardisering er nødvendig for å øke kvaliteten på behandlingen. Manuelle doseringsalgoritmer og algoritmer basert på dataprogram som kunne bidratt til standardisering var svært lite brukt.

Som et resultat av det internasjonale samarbeidet i artikkel 2 deltar nå prosjektansvarlig, i en internasjonal arbeidsgruppe i the European Federation of Laboratory Medicine (EFLM), der man ser på ulike aspekter av hvordan laboratoriene håndterer prøveresultat for at de skal kunne tolkes riktig av rekvirentene (klinikerne), hvordan klinikerne tolker prøveresultat og hvilke konsekvenser tolkningen får for videre håndtering av pasientene. Gjennom et internasjonalt samarbeid i arbeidsgruppen er det samlet inn data til to artikler (1) D-dimer i akuttmottak ved mistanke om blodpropp (2) Håndtering av uventet forlenget APTT resultat. Disse artiklene sendes inn for fagfelleevaluering vår 2014. Flere prosjekt på nytteverdi og tolkning av koagulasjonsanalyser er under planlegging i denne gruppen.

Prosjektansvarlig deltar også i en europeisk arbeidsgruppe for koagulasjon i regi av den Europeiske organisasjonen for ekstern kvalitetskontroll (EQALM), og er faglig ansvarlig for et prosjekt der en ønsker å se på standardiseringen av prøvemateriale til rutine koagulasjonsanalysene APTT, INR og Fibrinogen for å sikre riktig resultat til pasientene. Datainnsamling startet høsten 2013 og forventes å føre til minst 2 artikler.

I tredje artikkel i doktorgraden ønsket vi å se på hvordan D-dimer endrer seg i løpet av svangerskapet, og lage en modell for hvordan man kan tolke laboratorieanalyser som øker utover i svangerskapet. D-dimer benyttes ved diagnostisering blodpropp (dyp venetrombose eller lungeemboli), men er vanskelig å tolke i graviditeten pga. den gradvise økningen man ser i graviditeten. Modellen kan benyttes til å vurdere om D-dimer øker unormalt mye hos en gravid, eller om økningen er som forventet i graviditeten. Vi ønsker å utføre ytterligere studier for å validere metoden med tanke på å eventuelt kunne bruke den hos gravide med mistanke om blodpropp. Det planlegges å validere metoden med allerede innsamlede data fra Danmark (samarbeid ved Gentofte Hospital) og på våre innsamlede data med annen D-dimer metode (i samarbeid med Stavanger Universitetssykehus). I tillegg har vi startet samtaler samarbeidspartner i utlandet angående å benytte D-dimer resultater som er samlet inn fra gravide med risikofaktorer for blodpropp.

Prosjektgruppen arbeider også videre med et manuskript på allerede analyserte koagulasjonsanalyser hos gravide, og forsøker å benytte samme modell som vi brukte for D-dimer på disse andre analysene.

Modellen vi har utarbeidet kan også være til nytte for tolkning av andre analytter som kan være vanskelige å tolke pga. at de endrer seg. Eksempel på slike analytter kan være CRP som øker etter operasjon, og derfor er vanskelig å tolke ved spørsmål om infeksjon.

Konsekvenser for helsetjenesten

Konsekvensene av de to første artiklene er at vi nå vet mer om hvordan legene tenker og handler når de følger opp pasienter som behandles med vitamin K antagonister (e.g. warfarin) og at vi dermed kan

sette i verk tiltak for å bedre behandlingen, f.eks. bidra til ytterligere standardisering i form av å informere om og implementere standardiserte doseringsalgoritmer eller dataprogram for dosering. Alle deltagerne i studiene fikk tilbakemelding i form av rapporter om hvordan de andre legene i eget land svarte sammenlignet med eget svar. Tilslutt i rapporten som ble sendt til legene var det et informasjonsskriv med anbefalinger angående håndtering av ulike problemstillinger hos pasienter som behandles med vitamin K antagonister. Vi arbeider videre med denne problemstillingen i Noklus både i form av en warfarinrapport som leger i primærhelsetjenesten kan hente ut basert på data fra egne pasienter og i form av opplæring av pasientene selv i egenmåling og egendosering (egenkontroll) av warfarin.

Informasjonen i den tredje artikkelen må valideres i flere studier før den evt. kan benyttes i klinisk praksis. Betydningen av å kunne implementere modellen hos gravide med mistanke om venøs tromboembolisme (blodpropp) er usikker inntil nytte eventuelt er vist i kliniske studier. Vi ønsker å jobbe videre med denne problemstillingen som nevnt i avsnittet over, og håper å få til et godt internasjonalt samarbeid angående prosjektet.

Deltakere:

Ann-Helen Kristoffersen (PhD-kandidat, Haukeland), Sverre Sandberg (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Geir Thue (Medveileder, Uni/Uib), Per Hyltoft Petersen (Medveileder, Uib)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2009 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	-	1	1
2012	2	-	-
2011	-	1	-
2010	-	-	-
2009	-	-	-
Sum	2	2	1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17800>

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Kristoffersen AH, Stavelin A, Johansen PW, Henriksson CE
Laboratorieanalyser ved behandling med nye perorale antikoagulasjonsmidler
Klinisk Biokemi i Norden

Avlagte doktorgrader (1)

Ann-Helen Kristoffersen
Aspects of the use and interpretation of INR and D-dimer in primary and secondary care.
Disputert: September 2013
Hovedveileder: Sverre Sandberg

Sluttrapport: 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** (lenebj80@hotmail.com), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd.

Sammendrag av oppnådde resultater

Hofteledds dysplasi (HD) ses hos 2-4 % av alle nyfødte. Tilstanden er vanligst hos jenter og innebærer en grunn hofteskål, ofte kombinert med et ustabil leddhode. HD oppdages vanligvis i nyfødtp perioden, ved klinisk undersøkelse og/eller ultralyd. Ved tidlig diagnose vil en "hoftepute" kalt Frejka's pute ofte være tilstrekkelig behandling. Ved senoppdagede tilfeller kan gips eller operativ behandling være aktuelt.

Alle nyfødte med økt risiko for HD (seteleie, familiehistorie eller klinisk ustabile hofte) født ved KK i Bergen er siden 1990 blitt undersøkt med ultralyd i tillegg til kliniske tester. Ett av phd-arbeidene (artikkel 1) tar utgangspunkt i alle nyfødte fom 1991 tom 2006 (til sammen 81 564 barn), hvorav 14,1 % ble henvist til nyfødt ultralyd screening. Behandlingsandelen på 3,0 % av alle nyfødte er litt høyere sammenliknet med klinisk testing alene, men antall barn som følges opp er betydelig redusert. Bare 0,32 per 1000 barn ble behandlet for senoppdaget sublukserte eller lukserte hofte. Arbeidet viser at denne form for screening bedrer diagnostikken i form av langt færre senoppdagede tilfeller. Laborie og kolleger mener nyfødt screening med selektiv ultralyd kan anbefales videre.

Som ledd i PhD-arbeidet undersøkte Laborie og kolleger hofte hos 2081 unge voksne født i 1989. Alle hadde deltatt i en hoftestudie som nyfødt, der effekten av tre ulike screeningstrategier for HD ble evaluert. Til tross for at ultralyd var nyttig i tidligdiagnostikken, ble det ikke påvist forskjeller i langtidsutkomme av strategiene, dvs. forskjell i forekomst av røntgenologisk HD hos unge voksne (artikkel 2).

I tillegg til hofteledds dysplasi-studiene som omfatter data både fra barneår og 19-årsalderen, omfatter også phd-arbeidet studier på Femoroacetabular impingement i hofte ved 19 årsalder. Dette konseptet innebærer økt kontakt mellom hofteskålkanten og hoftekulen/lårhalsen grunnet mekaniske og anatomiske forhold. Diagnosen baseres på symptomer, kliniske tester og bildediagnostikk. Oppdaterte normalmaterialer for røntgenmål tilknyttet HD (artikkel 3) og impingement (artikkel 4 og 6) hos unge kvinner og menn er blitt utarbeidet basert på 1989-årskullet. Forekomsten av ulike subjektivt bedømte røntgenfunn som antas å være assosiert med impingement synes å være overraskende vanlig hos unge friske, særlig menn (artikkel 4). I tillegg tyder våre funn på at alpha-vinkelen, som er mye brukt som et kvantitativt mål for såkalt cam-type impingement, ofte er høyere enn tidligere antatt hos friske individer (artikkel 6). Også en klinisk test tilknyttet impingement er blitt undersøkt, og synes å være relativt vanlig, særlig blant unge menn (artikkel 5). Kunnskap om utbredelse av røntgenfunn tilknyttet impingement og hofteledds dysplasi i en generelt frisk, ung befolkning kan være nyttig for videre retningslinjer for behandling og oppfølging.

Konsekvenser for helsetjenesten

Nyfødtscreening for hofteledds dysplasi med selektiv ultralyd kan anbefales videre, basert på funnene i vår studie. Kunnskap om utbredelse av røntgenfunn tilknyttet femoroacetabular impingement og hofteledds dysplasi i en generelt frisk, ung befolkning kan være nyttig for videre retningslinjer for behandling og oppfølging.

Deltakere:

Karen Rosendahl (Leder av forskningsgruppe, Haukeland), Lars B. Engesæter (Leder av forskningsgruppe, Uib/Haukeland), Ingvild Øvstebø Engesæter (PhD-kandidat, Haukeland), Lene Bjerke Laborie (PhD-kandidat, Uib), Trude Gundersen Lehmann (PhD-kandidat, Haukeland)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2009 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	7	-	1
2012	-	1	-
2011	4	5	-
2010	-	2	-
2009	-	4	-
Sum	11	12	1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17795>

Vitenskapelige artikler i pubmed (7)

Engesæter I Ø, Laborie L B, Lehmann T G, Fevang J M, Lie S A, Engesæter L B, Rosendahl K
Prevalence of radiographic findings associated with hip dysplasia in a population-based cohort of 2081 19-year-old Norwegians.
Bone Joint J 2013 Feb;95-B(2):279-85.
PMID: 23365042

Lehmann Trude G, Vetti Nils, Laborie Lene B, Engesæter Ingvild Ø, Engesæter Lars B, Rosendahl Karen
Intra- and inter-observer repeatability of radiographic measurements for previously slipped capital femoral epiphysis at skeletal maturity.
Acta Radiol 2013 Feb 23. Epub 2013 feb 23
PMID: 23436830

Lehmann T G, Engesæter I Ø, Laborie L B, Lie S A, Rosendahl K, Engesæter L B
Radiological findings that may indicate a prior silent slipped capital femoral epiphysis in a cohort of 2072 young adults.
Bone Joint J 2013 Apr;95-B(4):452-8.
PMID: 23539695

Laborie Lene Bjerke, Markestad Trond Jacob, Davidsen Henrik, Brurås Kari Røine, Aukland Stein Magnus, Bjørlykke John Asle, Reigstad Hallvard, Indrekvam Kari, Lehmann Trude Gundersen, Engesæter Ingvild Øvstebø, Engesæter Lars Birger, Rosendahl Karen
Selective ultrasound screening for developmental hip dysplasia: effect on management and late detected cases. A prospective survey during 1991-2006.
Pediatr Radiol 2013 Dec 13. Epub 2013 des 13
PMID: 24337789
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Laborie Lene B, Engesæter Ingvild Ø, Lehmann Trude G, Eastwood Deborah M, Engesæter Lars B, Rosendahl Karen
Screening strategies for hip dysplasia: long-term outcome of a randomized controlled trial.
Pediatrics 2013 Sep;132(3):492-501. Epub 2013 aug 19
PMID: 23958776
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Laborie Lene B, Lehmann Trude G, Engesæter Ingvild Ø, Engesæter Lars B, Rosendahl Karen
Is a positive femoroacetabular impingement test a common finding in healthy young adults?
Clin Orthop Relat Res 2013 Jul;471(7):2267-77. Epub 2013 feb 15
PMID: 23412733
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Laborie Lene Bjerke, Engesæter Ingvild Øvstebø, Lehmann Trude Gundersen, Sera Francesco, Dezateux Carol, Engesæter Lars Birger, Rosendahl Karen
Radiographic measurements of hip dysplasia at skeletal maturity--new reference intervals based on 2,038 19-year-old Norwegians.
Skeletal Radiol 2013 Jul;42(7):925-35. Epub 2013 jan 27
PMID: 23354528
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Avlagte doktorgrader (1)

Lene Bjerke Laborie
Hip Dysplasia and Femoroacetabular Impingement. Studies in newborns and young adults with focus on Radiology
Disputert: September 2013
Hovedveileder: Karen Rosendahl

Sluttrapport: Forskerutdanning - dr.grad 911533

Safe & Sound - Output settings in obstetric ultrasound

Prosjektansvarlig: **Ragnar Kvie Sande** (ragnar.sande@gmail.com), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Sammendrag av oppnådde resultater

The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG), the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB), the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) samt fleire andre beslekta organisasjonar har alle publisert retningslinjer for trygg bruk av ultralyd(5). Der tidlegare retningslinjer har anbefalt at ein held seg under Termisk Index (TI, eit mål på ultralyd energieksposering) 1,0 for mesteparten av ei obstetrisk ultralydundersøking, tilrår ein no å bruke den lågaste intensiteten som gjev fullgode undersøkingar.

Kva er det beste nivået for ultralyd intensitet og TI som gjev oss gode undersøkingar utan å eksponere fosteret for unødig mykje ultralyd? Dette har vi forsøkt å svare på i Safe and Sound studien. I ein serie på tre artiklar såg vi på om redusert ultralyd intensitet førte til endringar i klinisk relevante ultralydmålingar.

Vi fann at det å redusere ultralyd energieksposeringa frå det som gjev TI 1,0 til TI 0,1 ikkje hadde nokon klinisk relevant effekt på lengdemålingar i eit 2D gråskalabilde eller på blodstrømsmålingar med Doppler. Ut frå dette tilrådde vi at TI 0,1 vert brukt som utgangspunkt for ultralydundersøkingar.

Konsekvenser for helsetjenesten

Ultralyd er ein viktig del av moderne spesialisert svangerskapsomsorg, det er godt dokumentert at ultralydovervaking av risikosvangerskap betrar fødselsutcome. Ingen alvorlege skadelege effektar av ultralyd er påvist i studie på menneske, og det er ingen grunn til å råde frå ultralyd i dei tilfella der dette er klinisk indisert. Av hensyn til trygghet bør vi likevel ha eit bevisst forhold til ultralyd intensitet, og bruke den minste intensiteten som gjev oss den informasjonen vi treng til å ta våre kliniske avgjerder.

Høgare intensitet vil gje eit sterkare reflektert ultralydsignal, eit meir hensiktsmessig høve mellom signal og støy og potensielt eit betre ultralydopptak. Denne gevinsten er imidlertid mindre enn ein kunne tenke seg; utrekningar gjort i forkant av auken i tillaten intensitet i 1991 tydde på at ein auke i intensitet på 100% ville kunne gje ei maksimal betring på 5% i bildekvalitet. Det er ingen motsetnad mellom å ha eit aktivt forhold til ultralyd intensitet og å gjere gode ultralydopptak. Tvert i mot kan eit aktivt forhold til innstillingane på ultralydmaskina resultere i at ein får utnytta potensialet i denne betre. Ut frå resultatata i vår studie ser det ut til at ein i dei fleste tilfella kan gjere fullgode målingar med intensiteten redusert til ein tidel av det som er vanleg i dag. Vi anbefaler at ein brukar dette som utgangspunkt, og skruer opp når det er nødvendig på grunn av særleg vanskelege undersøkingsforhold.

Deltakere:

Ragnar Sande (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Torvid Kiserud (Hovedveileder, Haukeland/Uib)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	2	-	1
2012	-	2	-
2011	1	-	-
2010	-	-	-
Sum	3	2	1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17829>

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Sande Ragnar K, Matre Knut, Eide Geir E, Kiserud Torvid

The effects of reducing the thermal index for bone from 1.0 to 0.5 and 0.1 on common obstetric pulsed wave Doppler measurements in the second half of pregnancy.

Acta Obstet Gynecol Scand 2013 Jul;92(7):790-6. Epub 2013 mar 21

PMID: 23418900

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Sande Ragnar Kvie, Matre Knut, Eide Geir Egil, Kiserud Torvid

The effect of ultrasound output level on obstetric biometric measurements.

Ultrasound Med Biol 2013 Jan;39(1):37-43. Epub 2012 okt 15

PMID: 23078999

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Avlagte doktorgrader (1)

Ragnar Kvie Sande

Safe and Sound – the effect of ultrasound power on foetal measurements

Disputert: Juni 2013

Hovedveileder: Torvid Kiserud

Sluttrapport: 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.

Sammendrag av oppnådde resultater

Bukspyttkjertelen har to funksjoner. Den danner hormoner som skilles ut i blodbanen, og som er viktige i blodsukkerregulering. I tillegg danner den bukspytt som skilles ut i tolvfingertarmen, og som bidrar i fordøyelse av maten vi spiser. Det er kjent at pasienter med diabetes kan få svikt i produksjon av bukspytt. Vi har utviklet nye metoder for å undersøke pasienter med mistenkt svikt i bukspyttproduksjon. Med disse metodene har vi undersøkt pasienter med to sjeldne former for arvelig diabetes, såkalt MODY, der også bukspyttproduksjonen svikter. Undersøkellesmetodene baserer seg på å undersøke bukspyttproduksjon etter stimulering av bukspyttkjertelen med hormonet sekretin. Den ene metoden baserer seg på å samle opp prøver av bukspytt med en slangekikkert (gastroskop), og analysere salter og enzymer. Den andre metoden baserer seg på å bruke magnettomografiteknikker for å se mengden av bukspytt som skilles ut etter stimulering med sekretin. Begge metodene har vist seg å skille MODY pasienter fra friske kontroller. I tillegg har gastroskopiteknikken vist seg å være et verdifullt hjelpemiddel til å diagnostisere pasienter med kronisk bukspyttkjertelbetennelse, en diagnose som kan være svært vanskelig å stille.

Vi har benyttet disse to metodene til å karakterisere svikt i bukspyttproduksjon hos pasienter med to sjeldne arvelige former for diabetes: CEL-MODY og HNF1B-MODY. Pasienter med CEL-MODY får svikt i bukspyttproduksjon fra barnealder, og mange utvikler diabetes fra ung voksen alder. Vi har ved hjelp av metodene kunnet påvise en alvorlig svikt i produksjon av fordøyelsesenzymer og moderat svikt i produksjon av salter og vann fra bukspyttkjertelen. Videre har vi vist at denne svikten får konsekvenser for fordøyelsesfunksjonen hos disse pasientene. Dette ser ut til å føre til svikt i opptak av fettløselige vitaminer. Ellers ser det ut til at pasientene kompenserer bemerkelsesverdig godt for denne svikten i fordøyelsesfunksjon. Pasienter med HNF1B-MODY utvikler ofte diabetes i tenårene eller ung voksen alder. De har også en liten bukspyttkjertel. Man har ikke vært sikker på om kjertelen er liten fordi den har skrumpet inn (atrofi), eller om den blir dannet som en liten kjertel helt fra fosterlivet (hypoplasia). Vi fant en moderat redusert funksjon i bukspytt, både når det gjaldt enzymer, salter og væske. Bukspyttproduksjonen var korrelert til størrelsen på kjertelen, og svikten var så vidt lite uttalt at det neppe får betydning for fordøyelsesfunksjon, med mulig unntak for opptak av fettløselige vitaminer. Vi fant videre at den lille bukspyttkjertelen hos disse pasientene så ut til å produsere mer bukspytt per kubikkcentimeter enn hos friske kontroller. Denne hypersekresjonen taler for evne til å kompensere for liten kjertelstørrelse, og er et sterkt indisium på at bukspyttkjertelen er hypoplastisk og ikke atrofisk ved HNF1B-MODY.

Prøver av bukspytt har også vært brukt til å lete etter markører for sykdomsmekanisme ved CEL-MODY. For å lete etter dette, har vi brukt proteomikkmetodikk. Vi har funnet oppregulerte proteiner blant annet i MAP kinase signaleringsveien ved CEL-MODY. Undersøkelsen av pasienter med kronisk bukspyttkjertelbetennelse er publisert i år. Videre er det kommet ut en teknisk artikkel som beskriver magnettomografimetoden. Artiklene om bukspyttproduksjon ved CEL-MODY og HNF1B-MODY er også publisert i år. Disse fire artiklene danner grunnlaget for min doktoravhandling som ble godkjent og forsvart 15. november 2013. I tillegg har vi fått publisert en artikkel om proteomikkresultatene fra bukspyttprøvene. Vi har bygget opp en betydelig biobank med bukspyttprøver fra pasienter med forskjellige sykdomstilstander i bukspyttkjertelen som danner grunnlag for mange flere, spennende prosjekter. Videre jobbes det videre med å videreutvikle og forbedre undersøkelsesmetodene beskrevet over.

Konsekvenser for helsetjenesten

Begge metodene vi har brukt kan vise seg å være verdifulle supplementer i diagnostikk av svikt i bukspyttproduksjon. De er enkle å gjennomføre, og skaper betydelig mindre ubehag for pasienten enn tidligere metoder som har vært brukt. Gastroskopimetoden er allerede på vei til å bli implementert i klinisk virksomhet. MR-metoden har også et slikt potensiale, og vil da kunne kombinere en noninvasiv metode som både beskriver morfologi og funksjon i en undersøkelse.

Studiene har økt vår forståelse for behandling og prognose ved CEL-MODY og HNF1B-MODY, og vil ha konsekvenser for oppfølging av disse pasientene. Indirekte har de også økt vår forståelse av bukspyttkjertelfunksjon, og konsekvenser av svikt i bukspyttproduksjon generelt.

Deltakere:

Erling Tjora (PhD-kandidat, Haukeland), Pål Rasmus Njølstad (Hovedveileder, Haukeland/Uib)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2009 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	5	-	1
2012	-	-	-
2011	-	1	-
2010	-	-	-
2009	-	1	-
Sum	5	2	1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17798>

Vitenskapelige artikler i pubmed (5)

Erchinger Friedemann, Engjom Trond, Tjora Erling, Hoem Dag, Hausken Trygve, Gilja Odd Helge, Dimcevski Georg
Quantification of pancreatic function using a clinically feasible short endoscopic secretin test.

Pancreas 2013 Oct;42(7):1101-6.

PMID: 23921960

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Tjora Erling, Wathle Gaute, Engjom Trond, Erchinger Friedemann, Molven Anders, Aksnes Lage, Haldorsen Ingfrid Salvesen, Dimcevski Georg, Njølstad Pål Rasmus, Ræder Helge

Severe pancreatic dysfunction but compensated nutritional status in monogenic pancreatic disease caused by carboxyl-ester lipase mutations.

Pancreas 2013 Oct;42(7):1078-84.

PMID: 23770712

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Wathle Gaute K, Tjora Erling, Erslund Lars, Dimcevski Georg, Salvesen Oyvind O, Molven Anders, Njølstad Pål R, Haldorsen Ingfrid S

Assessment of exocrine pancreatic function by secretin-stimulated magnetic resonance cholangiopancreatography and diffusion-weighted imaging in healthy controls.

J Magn Reson Imaging 2013 May 6. Epub 2013 mai 6

PMID: 23649590

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Tjora E, Wathle G, Erchinger F, Engjom T, Molven A, Aksnes L, Haldorsen I S, Dimcevski G, Raeder H, Njølstad P R
Exocrine pancreatic function in hepatocyte nuclear factor 1 β -maturity-onset diabetes of the young (HNF1B-MODY) is only moderately reduced: compensatory hypersecretion from a hypoplastic pancreas.

Diabet Med 2013 Aug;30(8):946-55. Epub 2013 apr 19

PMID: 23600988

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Teo Adrian K K, Windmueller Rebecca, Johansson Bente B, Dirice Ercument, Njølstad Pål R, Tjora Erling, Raeder Helge, Kulkarni Rohit N

Derivation of human induced pluripotent stem cells from patients with maturity onset diabetes of the young.

J Biol Chem 2013 Feb 22;288(8):5353-6. Epub 2013 jan 10

PMID: 23306198

Avlagte doktorgrader (1)

Erling Tjora

Novel endoscopic and MRI-based methods for evaluating exocrine pancreatic function in pancreatitis and monogenic forms of diabetes

Disputert: November 2013

Hovedveileder: Pål Rasmus Njølstad

Sluttrapport: 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

Sammendrag av oppnådde resultater

Epilepsi hos mor forekommer i 1 % av alle svangerskap. Epileptiske krampeanfall i svangerskap øker risiko for komplikasjoner hos mor og barn. Antiepileptiske medikamenter kan forhindre anfall i svangerskapet, men kan også teoretisk skade fosterutvikling. Hovedformål med prosjektet er å undersøke svangerskap, fødselsutfall og barnets utvikling når mor har epilepsi. Avhandlingen er basert på store datasett fra Medisinsk fødselsregister og Den norske mor og barn studien.

Avhandlingen viser at kvinner med epilepsi har økt forekomst av svangerskapsforgiftning, blødning i siste del av svangerskapet, og forløsning med elektivt og akutt keisersnitt. Bruk av antiepileptika i svangerskap medfører lett økt risiko for medfødte misdannelser hos barnet, særlig knyttet til medikamentet valproat. Barn av mødre som bruker antiepileptika har også økt risiko for lav fødselsvekt og lav hodeomkrets, spesielt knyttet til medikamentet topiaramat. Videre har barn av mødre som bruker antiepileptika i svangerskapet høyere risiko for forsinket utvikling av motoriske funksjoner og språk i tidlige barneår, samt høyere forekomst av autistiske trekk. Tilsvarende risiko kan ikke påvises for barn der mor har epilepsi men ikke bruker antiepileptika i svangerskapet, eller for barn av fedre med epilepsi. Studien viser også at amming hos mødre som behandles med antiepileptika ikke er assosiert med negativ effekt på barnets utvikling.

Konsekvenser for helsetjenesten

Avhandlingen viser at risiko for fosterskadelige effekter av antiepileptika nøye må veies opp mot risiko for anfall i svangerskapet. Svangerskap hos kvinner med epilepsi bør planlegges på forhånd, slik at risikoen for fosteret kan reduseres. Kvinner med epilepsi bør ha forsterket oppfølging i svangerskapet, og barn som har vært eksponert for antiepileptika i fosterlivet bør vurderes med tanke på forsinket utvikling i barneår. Kvinner med epilepsi bør oppfordres til å amme også når de bruker antiepileptika.

Deltakere:

Gyri Veiby (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Nils Erik Gilhus (Hovedveileder, Uib/Haukeland), Anne Kjersti Daltveit (Medveileder, Fhi/Uib), Bernt Engelsen (Medveileder, Haukeland/Uib)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2007 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	3	1	1
2012	-	-	-
2010	-	-	-
2009	2	-	-
2008	-	-	-
2007	1	-	-
Sum	6	1	1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17782>

Vitenskapelige artikler i pubmed (3)

Reiter Simone Frizell, Veiby Gyri, Daltveit Anne-Kjersti, Engelsen Bernt A, Gilhus Nils Erik
 Psychiatric comorbidity and social aspects in pregnant women with epilepsy - the Norwegian Mother and Child Cohort Study.
 Epilepsy Behav 2013 Nov;29(2):379-85. Epub 2013 sep 26
 PMID: 24074883

Veiby Gyri, Engelsen Bernt A, Gilhus Nils Erik

Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: a prospective cohort study on children of women with epilepsy.

JAMA Neurol 2013 Nov;70(11):1367-74.

PMID: 24061295

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Veiby Gyri, Daltveit Anne K, Schjølberg Synnve, Stoltenberg Camilla, Øyen Anne-Siri, Vollset Stein E, Engelsen Bernt A, Gilhus Nils E

Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study.

Epilepsia 2013 Aug;54(8):1462-72. Epub 2013 jul 19

PMID: 23865818

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE

Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy

Journal of Neurology, In press

Avlagte doktorgrader (1)

Gyri Veiby

Outcome in children born to mothers with epilepsy. Register-based studies on the teratogenicity of antiepileptic drugs

Disputert: November 2013

Hovedveileder: Nils Erik Gilhus

Sluttrapport: Forskerutdanning - dr.grad 911532

Role of the extracellular microenvironment and lymphatics in disease development and progression

Prosjektansvarlig: **Marek Wagner** (marek.wagner@biomed.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Sammendrag av oppnådde resultater

Lymphatic vasculature plays crucial role in tissue fluid homeostasis, immune response and fat metabolism. By international collaboration we have access to and are breeding K14-VEGFR3-Ig mice, strain that have limited capacity for lymphangiogenesis and thus have lymphoedema, which enables us to study the role of lymphatic vessels in tumor growth. Lymphatic vessels also play a role in the pathogenesis of various diseases including cancer. Although non-functional within tumor stroma, peritumoral lymphatics are considered to be an important route for metastatic spread of cancer cells. However, lymphatic vasculature plays an important, yet still neglected, cancer immune surveillance role. Lymphatic vessels transport various antigens and activated antigen-presenting cells into the lymph nodes in order to trigger an immune response. We found that lack of peritumoral lymphatics accelerates tumor growth and decreases survival due to the higher tumor load. We studied highly metastatic murine melanoma in a syngeneic mouse model of primary lymphedema, K14-VEGFR3-Ig mice. Tumors implanted intradermally into K14-VEGFR3-Ig mice, resulted in an accelerated growth of tumor when compared to WT littermates. Upon autopsy, 2 of 6 WT littermates had lung metastases, but none were detected in K14-VEGFR3-Ig mice. Histological examination showed that tumors from WT littermates were infiltrated with melanophages, macrophages exhibiting high phagocytic activity towards melanoma cells in vivo. DNA microarray analysis revealed decreased expression of genes related to the immune function including *Igtp*, *Ifi47*, *ligp1* and *Ifi203* linked to interferon γ activity in tumors from K14-VEGFR3-Ig mice. Moreover western blot analysis of tumors from K14-VEGFR3-Ig mice revealed decreased protein level of interferon γ together with decreased level of iNOS, TNF α , IL1 β , MCP-1, GM-CSF indicative of decreased number of tumor suppressive, M1 polarized macrophages. In vitro interferon γ activated macrophages revealed increased cytotoxic activity towards melanoma cells.

The possibility to modulate recruitment and/or reorientate macrophage polarization into M1, tumor suppressive phenotype could theoretically slow or reverse tumor progression. Since lymphatic vessels play crucial role in tissue fluid homeostasis, and drain lymph into lymph nodes, which are typically ensheated by adipocytes, we found it interesting to study the role of adipose tissue in tumorigenesis. Briefly, we have found that tumor-associated adipose tissue also contributes to the tumor growth. Tumor-associated adipose tissue exhibited reduced adipocyte size, extensive fibrosis, high vasculature and a dense macrophage infiltrate – characteristics of inflammation. Moreover, macrophages within tumor-associated adipose tissue were found overexpressing markers of M2 phenotype although were capable of proinflammatory cytokine production. Tumor cells implanted into one of the subcutaneous adipose tissue depots grew more rapidly, were more vascularized and had higher macrophage load than those implanted in place devoid of adipose tissue. Thus, inflamed adipose tissue by serving as a depot for vascular endothelium and macrophages fuels the growth of cancer cells. We further investigated the nature of adipocyte-derived chemoattractant signals involved in macrophage accumulation and polarization. We found that adipocyte necrosis and lipid release might exacerbate chronic inflammation by stimulating macrophage recruitment and their polarization. Thus, not only presence of macrophages, but also their localization might provide new prognostic and/or predictive tools in clinical practice.

Konsekvenser for helsetjenesten

While now recognized for their tumor promoting role, tumor protective function of macrophages should not be neglected. Selective inhibition of macrophage tumor promoting function while enhancing their tumor protective role might prove useful in the development of therapeutic strategies.

Deltakere:

Marek Wagner (PhD-kandidat, Uib), Rolf Bjerkvig (Hovedveileder, Uib), Hans Petter Eikesdal (Medveileder, Haukeland/Uib), Helge Wiig (Medveileder, Uib)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	4	-	1
2012	1	-	-
2011	-	-	-
2010	-	-	-
Sum	5		1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17828>

Vitenskapelige artikler i pubmed (4)

Wagner Marek, Bjerkvig Rolf, Wiig Helge, Dudley Andrew C

Loss of adipocyte specification and necrosis augment tumor-associated inflammation.

Adipocyte 2013 Jul;2(3):176-83. Epub 2013 apr 19

PMID: 23991365

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Wagner Marek, Dudley Andrew C

A three-party alliance in solid tumors: Adipocytes, macrophages and vascular endothelial cells.

Adipocyte 2013 Apr 1;2(2):67-73.

PMID: 23805401

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Markhus C E, Karlsten T V, Wagner Marek, Wagner M, Svendsen Ø S, Tenstad O, Alitalo K, Wiig H

Increased interstitial protein because of impaired lymph drainage does not induce fibrosis and inflammation in lymphedema.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 2013 Feb;33(2):266-74. Epub 2013 jan 3

PMID: 23288156

Johannessen Tor-Christian Aase, Wagner Marek, Straume Oddbjorn, Bjerkvig Rolf, Eikesdal Hans Petter

Tumor vasculature: the Achilles' heel of cancer?

Expert Opin Ther Targets 2013 Jan;17(1):7-20. Epub 2012 nov 2

PMID: 23121690

Avlagte doktorgrader (1)

Marek Wagner

Functional heterogeneity and plasticity of macrophages in murine tumor models

Disputert: August 2013

Hovedveileder: Rolf Bjerkvig

Sluttrapport: Forskerutdanning - dr.grad 911541

Measurements of Radiation Dose outside the Treatment Volume in Radiation Therapy with Photons, Protons and Ions

Prosjektansvarlig: **Kristian Ytre-Hauge** (Kristian.Ytre-Hauge@Helse-Bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Sammendrag av oppnådde resultater

Kristian Smeland Ytre-Hauge har i sitt doktorgradsarbeid undersøkt stråledosen fra nøytron til kreftpasienter som får strålebehandling. Nøytronstråling er eit biprodukt av den strålinga som skal kurere pasienten. Prosjektet har blant anna omfatta eksperimentelle målingar i proton- og karbonionstråler ved ei rekkje europeiske forskingslaboratorium (CERN, PTB Braunschweig, IFE Kjeller, Uppsala, GSI Darmstadt). Strålebehandling med proton og karbonion (partikkelterapi) er ein type strålebehandling med potensiale for reduserte biverknader samanlikna med tradisjonell strålebehandling tilgjengelig i Noreg i dag.

Smeland Ytre-Hauge har også kartlagt nøytronstråling frå lineærakseleratorane som blir nytta i strålebehandling ved Haukeland Universitetssjukehus i Bergen. I dette målearbeidet har han teke i bruk lokalt utvikla SRAM-detektorar, bobledetektorar og TLD-brikker spesielt tilrettelagt for måling av nøytronstråling. Han har også gjennomført datasimuleringar (Monte Carlo Simuleringar) av dei nytta eksperimentelle oppstillingane.

Resultata frå arbeidet til Smeland Ytre-Hauge er eit bidrag til den kontinuerlege prosessen som pågår for å betre kunnskapen om strålebehandling av kreft. Arbeidet har gitt informasjon om den uønska strålinga til friskt vev ved strålebehandling med foton (gammastråling), proton og karbonion.

Konsekvenser for helsetjenesten

Arbeidet i denne doktorgraden er med på å auke kompetansen innan partikkelterapi i Helse Bergen. Med eit mål om å innføre strålebehandling med proton og tyngre ion i Bergen vil det vere viktig å kjenne til skilnadar og likskapar mellom konvensjonell strålebehandling og partikkelterapi. Dette doktorgradsarbeidet kan gje nyttig informasjon i så måte, spesielt med tanke på dei såkalla lavdoseområda utanfor målvoluma.

Deltakere:

Kristian Ytre-Hauge (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Dieter Røhrich (Hovedveileder, Uib)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	-	-	1
2012	-	1	-
2011	-	-	-
2010	-	-	-
Sum		1	1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17836>

Avlagte doktorgrader (1)

Kristian Smeland Ytre-Hauge
Measurements and Monte Carlo Simulations of Neutron Doses from Radiation Therapy with Photons, Protons and Carbon Ions
Disputert: Desember 2013
Hovedveileder: Dieter Røhrich

Sluttrapport: 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.

Sammenheng av oppnådde resultater

Glukokinase er et nøkkelenzym i leverens regulering av blodsukkernivået (normalt 4-8 mmol/l) og i reguleringen av beta-cellenes frisetting av insulin ("glukose sensor funksjon"). Dette er årsak til at glukokinase er ansett som et viktig målprotein i behandling av type 2 diabetes, hvor man prøver å finne molekyler som ved binding til glukokinasen kan aktivere enzymet og således senke blodsukkernivået.

Det er kjent mer enn 600 mutasjoner i genet som koder for glukokinase. Nedarving av en kopi (heterozygot) av en inaktiverende mutasjon fører til en mild form for diabetes (MODY type 2 - Maturity-Onset Diabetes of the Young, også kalt GCK-MODY). Nedarving av to kopier (homozygot) av slike inaktiverende mutasjoner fører til en mer alvorlig form for spedbarnsdiabetes, permanent neonatal diabetes. De fleste GCK-MODY mutasjoner forårsaker diabetes fordi glukokinasen hos disse pasientene har en redusert aktivitet, og glukose vil da ikke lenger brytes ned effektivt. For andre GCK-MODY pasienter fører mutasjonen til diabetes med ukjent mekanisme. Derfor leter vi etter nye, alternative mekanismer for hvordan glukokinasen er regulert i cellen og undersøker om disse er feilregulert hos pasientene og kan således belyse årsaksmekanismen ved GCK-MODY.

I dette studiet, har vi funnet en ny mekanisme for hvordan enzymet glukokinase er regulert v.h.a. den posttranslasjonelle modifikasjonen som kalles SUMOylering. Dette arbeidet ble publisert i JBC i januar 2013 og oppfylder dermed et av prosjektets delmål: "identifisere posttranslasjonelle modifikasjoner og dens regulatoriske egenskaper av glukokinase". Vi har vist at SUMOylering stabiliserer og aktiverer pankreas isoformen av enzymet, men har mindre innvirkning på lever isoformen. Dermed oppfylder dette studiet også et av delmålene for prosjektet som var beskrevet som "komparative studier av de regulatoriske egenskapene til lever og pankreas isoformen av glukokinase". SUMOylering kan dermed se ut til å være en endogen aktiveringsform for pankreas glukokinase, noe som i seg selv kan være interessant m.h.t. behandling av type 2 diabetes (oppfylder da også delmålet: "fortsettelse av søk etter og karakterisering av endogene glukokinase aktivatorer").

I prosjektperioden har jeg også vært med på 3 andre relevante studier, som ble publisert i FEBS J i 2011, BBA i 2012 og Mol. Cell. Endocrinol i januar 2014. Arbeidet i FEBS J viser at binding av liganden ATP til glukokinase fører til en konformasjonsendring i enzymet og gir bedre mekanistisk forståelse av hvordan enzymet fungerer (oppfylder da delmålet: "videre karakterisering av katalytiske egenskaper av glukokinase"). I arbeidene i BBA og Mol. Cell. Endocrinol. har vi vist at noen GCK-MODY mutasjoner (S263P, G264S og R275C) fører til protein misfolding, noe som gir nedsatt stabilisering av de mutante proteinene og aggregering i celler. Økt nedbryting av mutert glukokinase enzym kan derfor bli utfallet og kan dermed være årsak til GCK-MODY i disse familiene.

Konklusjon: I dette prosjektet har vi funnet nye mekanismer for hvordan glukokinase reguleres (SUMOylering), noe som fortrinnsvis skjer med pankreas isoformen. Videre studier trengs for å finne ut hvordan SUMOylering påvirker glukokinasens regulering av sukker metabolismen og insulin sekresjon. I tillegg har vi vist nye mekanismer for hvordan enkelte GCK-MODY mutasjoner gir sykdom, nemlig at sykdommen skyldes protein misfolding og aggregering. Samlet kan vi konkludere med at dette studiet gir oss økt forståelse for et meget sentralt enzym som er involvert i diabetes og også nye forklaringer for hvorfor noen pasienter blir syke.

Konsekvenser for helsetjenesten

Diabetes er en sykdom som er en helseutfordring og som forventes å øke i omfang årene fremover. I henhold til verdens helseorganisasjon, så led i år 2000 171 millioner mennesker av diabetes verden rundt, et antall man forventer vil stige til 366 millioner i 2030. Glukokinase har lenge vært et attraktivt mål for type 2 diabetes terapi, hvor man leter etter forbindelser/molekyl som kan aktivere glukokinasen, og på denne måten få redusert glukose-nivået i pasienten. Vi har funnet en slik

aktiverende mekanisme i form av SUMOylering, noe som på sikt kan ha betydning for pasienter med type 2 diabetes. Videre studier blir viktig for å se hvordan SUMOylering reguleres og hvordan man spesifikt kan målrette behandlingen mot glukokinase. Dette studiet er også viktig fordi det har gitt en ny forståelse for mekanismene for sykdom for noen av formene for GCK-MODY diabetes og dette kan også gi ståsted for utvikling av videre medikamenter. Kan man for eksempel finne molekyler som kan hindre aggregering av glukokinase mutanter sett i disse pasientene, kan dette være en vei å gå videre i behandlingen av disse. Funnene kan også være relevant for behandling av generell type 2 diabetes, hvor man tenke seg målrettet behandling som går spesifikt mot å øke GK løselighet/protein stabilitet.

Deltakere:

Pål Rasmus Njølstad (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/Uib), Maria Negahdar (PhD-kandidat, Uib), Ingvild Aukrust (Postdoktor, Uib), Janne Molnes (Prosjektdeltaker, Uib), Lise Bj. Gundersen (Prosjektdeltaker, Uib), Oddmund Søvik (Prosjektdeltaker, Uib), Torgeir Flatmark (Prosjektdeltaker, Uib)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2008 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	1	3	-
2012	1	1	2
2011	1	2	-
2010	-	3	-
2009	-	2	-
2008	2	-	-
Sum	5	11	2

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17790>

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Aukrust Ingvild, Bjørkhaug Lise, Negahdar Maria, Molnes Janne, Johansson Bente B, Müller Yvonne, Haas Wilhelm, Gygi Steven P, Søvik Oddmund, Flatmark Torgeir, Kulkarni Rohit N, Njølstad Pål R
SUMOylation of pancreatic glucokinase regulates its cellular stability and activity.
J Biol Chem 2013 Feb 22;288(8):5951-62. Epub 2013 jan 7
PMID: 23297408

Øvrige vitenskapelige artikler (3)

Najmi Laeya A., Aukrust Ingvild, Müller Yvonne, Grevle Louise, Molnes Janne, Irgens Henrik, Ræder Helge, Molven Anders, Njølstad Pål R., and Bjørkhaug Lise
Functional characterization of two HNF-1A mutations associated with early or late onset diabetes
Fourth Meeting of the EASD Study Group on Genetics of Diabetes (EASD-SGGD), mai 2013

Negahdar Maria, Aukrust Ingvild, Johansson Bente B., Molnes Janne, Sagen Jørn V., Molven Anders, Matschinsky Franz M., Kulkarni Rohit N., Søvik Oddmund, Flatmark Torgeir, Njølstad Pål R., and Bjørkhaug Lise
GCK-MODY due to protein misfolding, cellular self-association and degradation
Keystone Symposia, Colorado, januar 2013

Aukrust Ingvild, Bjørkhaug Lise, Negahdar Maria, Molnes Janne, Johansson Bente B., Müller Yvonne, Haas Wilhelm, Gygi Steven P., Søvik Oddmund, Flatmark Torgeir, Kulkarni Rohit N., and Njølstad Pål R.
SUMOylation of Pancreatic Glucokinase Regulates its Cellular Stability and Activity.
Keystone Symposia, Colorado, januar 2013

Slutrapport: Forskerutdanning - postdoc 911584

Role of integrins in epithelial mesenchymal transition in cancer

Prosjektansvarlig: **Malgorzata Barczyk** (matyldamb@gmail.com), Helse Bergen HF

Sammendrag av oppnådde resultater

In this project we have explored the role of collagen-binding integrins with major focus on alpha11 integrin in carcinoma derived cells and normal epithelial cells that have undergone epithelial to mesenchymal transition (EMT) and acquired mesenchymal phenotype. Collagen has been inferred as an EMT-stimulating factor [1] and classical collagen receptor alpha2 beta1 integrin [2, 3] has been shown to regulate EMT by mechanism involving secretion of TGF-beta3. Integrin alpha11 is a collagen-binding mesenchymal integrin subunit, which we previously have shown to be upregulated in the lung cancer stroma [4]. The expressions levels of alpha11 integrin is sensitive to the mechanical stiffness of the environment in a mechanosensing mechanism which involves an autocrine loop with Activin A [5]. By a so far uncharacterized mechanism alpha11beta1 integrin appears to regulate myofibroblast differentiation on collagen substrates. Preliminary data suggest that levels of integrin alpha11 increase during EMT in cancer but its role in EMT context is still unknown. Our goal was to determine if alpha11 integrin-collagen interaction can induce and/or regulate EMT.

As a model to examine integrins role in EMT we chose human lung carcinoma cell line-A549 and mouse mammary gland epithelial cells-NMuMG. Both cell lines were reported before to undergo EMT when stimulated with TGF-beta1 [6, 7], a major regulator of EMT. The levels of integrin alpha11 protein remain low in epithelial cells when cultured in vitro. Culture of A549 and MNuMG cells in presence of TGF-beta1 induced levels of integrin alpha11. TGF beta1-treated cells or alpha11-overexpressing cells showed changes in the expression levels of genes characteristic for EMT and the cell morphology switched to similar to mesenchymal cells.

Further, we sought to determine if the alpha11 expressed on cells that have undergone EMT can stabilize the myofibroblast phenotype. Overexpression of alpha11 in A549 cells and prolonged treatment of NMuMG cells with TGF-beta1 induced not only EMT but also further differentiation into myofibroblasts in an alpha11- and JNK-dependent manner whereas FGF-2 treatment prevented myofibroblasts differentiation and failed to maintain alpha11 levels.

Functional analysis of cells that had undergone EMT indicated that alpha11-positive cells have less migratory capacity but an increased ability to contract collagen lattices, supporting a role for alpha11beta1 integrin in facilitating EMT and stabilizing the contractile myofibroblastic phenotype. The manuscript entitled "alpha11beta1 integrin is induced during epithelial-mesenchymal transition events and stabilizes a myofibroblastic contractile phenotype" by Barczyk, M, Navab, R, Tsao, M-T, Gullberg, D is in preparation.

References:

1. Egeblad, M., L.E. Littlepage, and Z. Werb, The fibroblastic coconspirator in cancer progression. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2005. 70: p. 383-8.
2. Shintani, Y., et al., Collagen I-mediated up-regulation of N-cadherin requires cooperative signals from integrins and discoidin domain receptor 1. *J Cell Biol*, 2008. 180(6): p. 1277-89.
3. Shintani, Y., et al., Collagen I promotes epithelial-to-mesenchymal transition in lung cancer cells via transforming growth factor-beta signaling. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008. 38(1): p. 95-104.
4. Zhu, C.Q., et al., Integrin alpha 11 regulates IGF2 expression in fibroblasts to enhance tumorigenicity of human non-small-cell lung cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007. 104(28): p. 11754-9.
5. Carracedo, S., et al., The fibroblast integrin alpha11beta1 is induced in a mechanosensitive manner involving activin A and regulates myofibroblast differentiation. *J Biol Chem*, 2010. 285(14): p. 10434-45.
6. Kasai, H., et al., TGF-beta1 induces human alveolar epithelial to mesenchymal cell transition (EMT). *Respir Res*, 2005. 6: p. 56.
7. Shirakihara, T., et al., TGF-beta regulates isoform switching of FGF receptors and epithelial-mesenchymal transition. *EMBO J*, 2011. 30(4): p. 783-95.

Konsekvenser for helsetjenesten

We predict that blocking of particular integrins might prevent induction of EMT, which may be a strategy to prevent metastatic spread.

Deltakere:

Malgorzata Barczyk (Postdoktor, Uib), Donald Gullberg (Hovedveileder, Uib)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	2	1	-
2012	-	-	-
2011	-	-	-
2010	-	-	-
Sum	2	1	

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17861>

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Barczyk Malgorzata M, Lu Ning, Popova Svetlana N, Bolstad Anne Isine, Gullberg Donald
 a11b1 integrin-mediated MMP-13-dependent collagen lattice contraction by fibroblasts: evidence for integrin-coordinated collagen proteolysis.

J Cell Physiol 2013 May;228(5):1108-19.

PMID: 23065814

Barczyk Malgorzata, Bolstad Anne Isine, Gullberg Donald

Role of integrins in the periodontal ligament: organizers and facilitators.

Periodontol 2000 2013 Oct;63(1):29-47.

PMID: 23931052

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Barczyk MM, Navab R, Tsao M-T, Gullberg D.

alpha11beta1 integrin is induced during EMT events and stabilizes a myofibroblastic contractile phenotype.

Manuscript, 2014

Sluttrapport: Forskerutdanning - postdoc 911575

Characterization of protein complexes in brains from patients with Parkinson's disease - a functional analysis of neuronal death and development of clinical biomarkers of the disease

Prosjektansvarlig: **Benny Bjørkblom** (benny.bjorkblom@uis.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

Sammendrag av oppnådde resultater

Postdoktorstipend "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" har som hovedfokus å finne ny kunnskap om de cellulære mekanismer som resulterer i nervecelledød ved Parkinson's sykdom.

Parkinson's sykdom er en neurodegenerativ sykdom som rammer ca. 1 % av befolkningen over 65 års alder samt øker med alderen. Sykdommen kjennetegnes primært av bevegelsesforstyrrelser, men omtrent 30 % av PD pasientene utvikler også tidlig demens. Botemiddel mot sykdommen savnes ennå pga. årsaken til nervecelledød hos disse pasientene er ukjent. Forskningsprosjektet fokuserer på å finne informasjon om de intracellulære mekanismer som resulterer i nervecelledød og videre anvende denne kunnskap for identifisering av sykdomsspesifikke biomarkører samt utvikle metoder for detektering av disse markører i kliniske material. Prosjektet utføres i samarbeid mellom forskningsgrupper ved Nasjonalt Kompetansesenter for Bevegelsesforstyrrelser ved Stavanger Universitetssjukehus og Centre for Organelle Research ved Universitetet i Stavanger.

Den eksperimentelle delen av prosjektet endte som planlagt i april 2013. Det er kjent at mutasjoner i PARK7 genot gir opphav til tidlig Parkinsons sykdom. PARK7 genot koder for DJ-1, et protein som fungerer som en antioxidant og kan beskytte nerveceller fra celledød. Med hjelp av vår protein mekanistiske studier i cellemodellssystem har vi kunnet identifisere en helt ny molekylær mekanisme relevant for celleoverlevelse ved eksponering av ytre risikofaktorer. Prosjektet har vist at kobber og kvikksølv interagerer med DJ-1 og at dette har en effekt på DJ-1 aktivitet og videre celleoverlevelse. Vi har og med hjelp av ett spesielt utviklet cellemodellssystem kunnet vise at denne molekylære mekanisme for DJ-1 er satt ut spel ved mutasjoner i PARK7 genot som forekommer i Parkinsons sykdom. Resultatene viser og at dopamin behandling ved kobber- og kvikksølvtoksisitet leder til økt celledød, pga. forhøyet intracellulær oxidativ stressaktivitet. Resultatene for denne oppdagelse har i 2013 puliserts i Journal of Biological Chemistry og videre oppmerksammets i oktoberutgaven av journalen Chemical Research in Toxicology.

I tillegg til dette har prosjektet som mål å utvikle metoder for å oppdage prosesser der DJ-1 proteinet aktiveres og kan brukes som en markør for cellostress. Våre resultat viser at ett spesifikk proteinmønster samt protein modifikasjoner relaterte til Parkinsons sykdom kan observeres og knyttes til oksidativ nervecellestress. Aktivering av intracellulær oxidativ stress resulterer i DJ-1 monomerisering og DJ-1 translokering til cellekjernen. Denne aktivering kan nå detekteres og følges med en av oss utviklet antistoff. Resultatene av denne protein mekanistiske studie har og submiterets for publisering i 2014. I tillegg kommer ytterligere to DJ-1 relaterte studier å publiseres inneværende år.

Forskningsarbeidet er blitt utført ved forskningslaboratoriet ved Stavanger Universitetssjukehus, Centre for Organelle Research og ved samarbeidslaboratorier i Norge og utenlands.

Konsekvenser for helsetjenesten

-

Deltakere:

Benny Bjørkblom (Prosjektleder, Uis/Sus)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	1	1	-
2012	2	2	-
2011	2	-	-
2010	1	-	-
Sum	6	3	

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17852>

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Björkblom Benny, Adilbayeva Altnai, Maple-Grødem Jodi, Piston Dominik, Ökvist Mats, Xu Xiang Ming, Brede Cato, Larsen Jan Petter, Møller Simon Geir

Parkinson disease protein DJ-1 binds metals and protects against metal-induced cytotoxicity.

J Biol Chem 2013 Aug 2;288(31):22809-20. Epub 2013 jun 21

PMID: 23792957

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Björkblom B.

SPOTLIGHT: The Parkinson's disease protein DJ-1 binds metals and protects against metal induced cytotoxicity

Chem. Res. Toxicol. 2013, 26, 1419-1420

Sluttrapport: 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

Sammendrag av oppnådde resultater

Leveren er et sentralt metabolsk organ gjennom hele livet og mye tyder på at rammer for leverens funksjon allerede blir satt i fosterlivet.

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 overvåkingen 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. Vi fant at barn som var store ved fødsel hadde en betydelig økt venøs blodtilførsel til leveren, spesielt fra morkaken. Mens barn med normal fødselsvekt vokset til tross for manglende økning av leverblodstrømmen de siste ukene av svangerskapet var økte leverblodstrømmen kraftig helt fram til termin hos barn med høy fødselsvekt. I motsetning til normale vektige barn, som nær termin gradvis sender mer portveneblood til leveren, er hurtig fostervekst forbundet med en kontinuerlig høy tilførsel av oksygenrikt blod fra morkaken gjennom hele svangerskapet. Vår studie støtter konseptet at blodforsyningen til fosterets lever - i tillegg til tilførsel av oksygen og næring - har betydning for fostervekst.

Den økende forekomst av diabetes er en av de store helseutfordringene i moderne tid. Sykelighet og dødelighet er fortsatt økt for fostre og nyfødte av mødre med forbestående diabetes, til tross for tilsynelatende god blodsukkerregulering og tett oppfølging i svangerskapet. Det tyder på at dagens overvåkningsredskap er mangelfulle. Vi har derfor satt i gang et prosjekt om "Nye overvåkningsmetoder i diabetiske svangerskap". Femti gravide med forbestående diabetes og femti gravide med svangerskapsutløst diabetes vil bli rekruttert til en longitudinell observasjonsstudie. Vi ønsker spesielt å studere vekst og sirkulasjonstilpasning hos diabetiske fostre og vil relatere våre funn til den gravides metabolske tilstand, blodsukkerregulering gjennom svangerskapet, utfall ved fødsel, morkakesykdom og utvikling i nyfødtp perioden.

Konsekvenser for helsetjenesten

Prosjektet har brakt frem ny viten om sirkulasjonsendringer ved veksthemning hos fosteret. Studien viste at en enkel blodstømsmåling i fosterets lever kan bli et nyttig verktøy i overvåkingen. Flere studier med blant annet longitudinell design vil være påkrevd før metoden tas i klinisk bruk.

Prosjektet har også munnet ut i planlegging og igangsettelse av en studie om gravide med diabetes, en av de store helseutfordringene i vår tid. Metodene for kartlegging av sirkulasjonsendringer ved hurtig fostervekst og veksthemning vil bli applisert på en pasientgruppe med høy risiko for komplikasjoner i svangerskap og fødsel og forhåpentlig bidra til en bedret og mer målrettet overvåking.

Deltakere:

Jørg Kessler (Postdoktor, Haukeland/Uib)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2008 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	2	1	-
2012	1	5	-
2011	1	-	-
2010	-	1	-
2009	1	-	-
2008	-	-	-
Sum	5	7	

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17789>

Vitenskapelige artikler i pubmed (2)

Kessler Jörg, Moster Dag, Albrechtsen Susanne

Delay in intervention increases neonatal morbidity in births monitored with cardiotocography and ST-waveform analysis.

Acta Obstet Gynecol Scand 2013 Nov 19. Epub 2013 nov 19

PMID: 24251909

Kessler Jörg, Moster Dag, Albrechtsen Susanne

Intrapartum monitoring of high-risk deliveries with ST analysis of the fetal electrocardiogram: an observational study of 6010 deliveries.

Acta Obstet Gynecol Scand 2013 Jan;92(1):75-84.

PMID: 22897758

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Kessler, Moster, Albrechtsen

Intrapartum monitoring with CTG and ST analysis in breech presentation: an observational study

European Congress on Intrapartum Care, 2013

Sluttrapport: 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.

Sammendrag av oppnådde resultater

Psykomotorisk utviklingshemming forekommer i en stor gruppe individer i vårt samfunn. Dette prosjektet har gått 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 genetik 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 til grunnleggende kromosomfeil eller genfeil ikke kan detekteres. Videre er det behov for mer viten om den genetiske sammenheng ved utvikling av utviklingshemming. Dette betyr at pr i dag er det kun ca. 40 % i denne pasientgruppen 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 årsaks diagnose.

På bakgrunn av dette ble dette postdoktorprosjektet startet opp desember 2009 med følgende tittel: "Epigenetisk dysregulering og mosaisisme som årsak til medfødte utviklingsavvik". Hovedformålet var å finne flere genetiske årsaker til utviklingshemming, slik at det diagnostiske tilbudet til denne pasientgruppen kan forbedres.

I postdoktorprosjektet har vi anvendt detaljert genomskala undersøkelse av kopiantallsvariasjon (delesjoner og duplikasjoner av kromosomområder), samt mer målrettede undersøkelser av områder med endret genespresjon pga. epigenetiske (gen regulatoriske) forstyrrelser utløst av kromosomale rearrangement. I perioden september 2010 – september 2011 blev et forskningsopphold gjennomført på avdeling for medisinsk genetik ved universitetssykehuset i Nijmegen, Nederland (Department of Human Genetics, Radboud University Nijmegen Medical Centre, The Netherlands). Formålet ved oppholdet var videre å undersøke den epigenetiske regulering av et kandidat gen som vi tidligere har funnet involvert i utvikling av autisme [1].

Dette forskningsprosjektet har inntil videre resultert i en publikasjon [2] og vi er for tiden ved å ferdigstille to andre manuskripter generert av dette arbeidet. På bakgrunn av de oppnådde resultater i prosjektet har vi fått tildelt forskningsmidler fra Helse-Vest til et flerårig prosjekt med tittelen: «Epigenetisk dysfunksjon og genomisk ubalanse ved autisme og utviklingshemming» ved Professor Gunnar Houge, Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin, HUS.

[1] D.R.H. de Bruijn, A.H.A. van Dijk, R. Pfundt, A. Hoischen, G.F.M. Merx, G.A. Gradek, H. Lybæk, A. Stray-Pedersen, H.G. Brunner, G. Houge: "Severe progressive autism associated with two de novo changes: "A 2.6-Mb 2q31.1 deletion and a balanced t(14;21)(q21.1;p11.2) translocation with long-range epigenetic silencing of LRFN5 expression." *Molecular Syndromology* 2010;1:46-57.

[2] H. Lybæk, D.R.H. de Bruijn, A.H.A. van Dijk, D. Vanichkina, C. Nepal, A. Brendehaug, G. Houge. «RevSex duplication-induced and sex-related differences in the SOX9 regulatory region chromatin landscape in human fibroblasts." *Epigenetics*. 2013 Dec 18:9(3).

Konsekvenser for helsetjenesten

I prosjektet har benyttet ny teknologi for gen regulatoriske undersøkelser som vil kunne frembringe ny kunnskap om årsaker til mental retardasjon og adferds avvik hvilket har betydelig klinisk nytteverdi: 1) Kunnskapen kan bidra til å optimalisere ressurskrevende behandling og oppfølging av individer som faller inn under habiliteringstjenesten for barn og voksne, og 2) Påvisning av en spesifikk årsaksdiagnose kan frata foreldre uberettiget skyldfølelse. Rasjonelle biologiske forklaringer på hvorfor

en utviklingsforstyrrelse har inntruffet, har vist seg å ha stor betydning for familien og andre omsorgspersoner som har med pasienten å gjøre. I noen tilfeller er også pasienten selv takknemlig for å få en forklaring på sine problemer.

I løpet av våren 2014 vil denne nye epigenetiske teknologien, som ble tillært ved utenlandsoppholdet, bli implementert på Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, HUS. Derved vil vi fremover på avdelingen ha et nytt verktøy tilgjengelig for bedre forskningsmessig- og diagnostisk forståelse for hvordan kritiske gener blir epigenetisk regulert og få en bedre innsikt i mekanismene bak utviklingshemming. Det er vårt håp at vi med denne nye teknologien -og viten- i årene fremover vil kunne gi flere pasienter i denne pasientgruppen en årsaksforklaring.

Deltakere:

Helle Lybæk (Postdoktor), Gunnar Houge (Hovedveileder, Uib/Haukeland)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2009 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	1	-	-
2012	-	-	-
2011	1	-	-
2010	1	-	-
2009	3	-	1
Sum	6		1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17801>

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Lybæk Helle, de Bruijn Diederik, den Engelsman-van Dijk Anke Ha, Vanichkina Darya, Nepal Chirag, Brendehaug Atle, Houge Gunnar

RevSex duplication-induced and sex-related differences in the SOX9 regulatory region chromatin landscape in human fibroblasts.

Epigenetics 2013 Dec 18;9(3):. Epub 2013 des 18

PMID: 24351654

Sluttrapport: Forskerutdanning - postdoc 911327

Angiogenese og tumor-vaskulære interaksjoner ved endometriecancer

Prosjektansvarlig: **Ingunn Stefansson** (ingunn.stefansson@gades.uib.no), Helse Bergen HF

Sammendrag av oppnådde resultater

Bakgrunn: Kreft i livmorslimhinnen har vist en økende forekomst. Tidlig identifikasjon av høyrisiko pasienter er særlig viktig ved svulster begrenset til selve livmoren. Hensikten med studiet har vært å identifisere nye markører, særlig knyttet til angiogenese og tumor-stromainteraksjoner som kan identifisere høy- og lavrisikogrupper. Vi har fokusert på:

1. Tumor-stroma: Samspillet mellom tumor og stroma er relatert til svulsters evne til å spre seg, danne nye kar og invadere allerede eksisterende blodkar. Vi har undersøkt serien for ekspresjon av ulike EMT-markører.
2. Vaskulær proliferasjon: Vi har særlig fokusert på vaskulær proliferasjon i en prospektiv innsamlet endometrierieserie, og funnet at svulster med høy karproliferasjon er knyttet til dårligere prognose.
3. Ved hjelp av DNA microarray-analyser har vi sett på forskjell i genuttrykk mellom svulster med høy vs. Lav karproliferasjon. Basert på disse analysene har vi utarbeidet en gensignatur som inneholder flere potensielt interessante gener som kan gi ny informasjon om angiogenese og kreftutvikling.

Konsekvenser for helsetjenesten

Funnene i har gitt ny kunnskap om angiogenese og ulike genetiske endringer knyttet til høy og lav karproliferasjon. Videre er det funnet nye, potensielt interessante gener som kan åpne for nye studier av målrettet terapi.

Deltakere:

Ingunn Marie Stefansson (Postdoktor, Uib/Haukeland), Lars A. Akslen (Hovedveileder, Haukeland/Uib), Helga Birgitte Salvesen (Medveileder, Haukeland/Uib)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2007 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	6	-	-
2012	4	-	-
2011	5	-	1
2010	1	1	-
2009	5	-	-
2008	4	-	-
2007	-	-	-
Sum	25	1	1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17783>

Vitenskapelige artikler i pubmed (6)

Krüger K, Stefansson I M, Collett K, Arnes J B, Aas T, Akslen L A

Microvessel proliferation by co-expression of endothelial nestin and Ki-67 is associated with a basal-like phenotype and aggressive features in breast cancer.

Breast 2013 Jun;22(3):282-8. Epub 2012 jul 26

PMID: 22840462

Raeder Maria B, Birkeland Even, Trovik Jone, Krakstad Camilla, Shehata Shyemaa, Schumacher Steven, Zack Travis I, Krohn Antje, Werner Henrica Mj, Moody Susan E, Wik Elisabeth, Stefansson Ingunn M, Holst Frederik, Oyan Anne M, Tamayo Pablo, Mesirov Jill P, Kalland Karl H, Akslen Lars A, Simon Ronald, Beroukheim Rameen, Salvesen Helga B
Integrated genomic analysis of the 8q24 amplification in endometrial cancers identifies ATAD2 as essential to MYC-dependent cancers.

PLoS One 2013;8(2):e54873. Epub 2013 feb 5
PMID: 23393560

Wik Elisabeth, Birkeland Even, Trovik Jone, Werner Henrica M J, Hoivik Erling A, Mjos Siv, Krakstad Camilla, Kusunmano Kanthida, Mauland Karen, Stefansson Ingunn M, Holst Frederik, Petersen Kjell, Oyan Anne M, Simon Ronald, Kalland Karl H, Ricketts William, Akslen Lars A, Salvesen Helga B
High phospho-Stathmin(Serine38) expression identifies aggressive endometrial cancer and suggests an association with PI3K inhibition.

Clin Cancer Res 2013 May 1;19(9):2331-41. Epub 2013 mar 28
PMID: 23538402

Klingen Tor A, Chen Ying, Suhrke Pål, Stefansson Ingunn M, Gundersen Marian D, Akslen Lars A
Expression of thyroid transcription factor-1 is associated with a basal-like phenotype in breast carcinomas.

Diagn Pathol 2013;8():80. Epub 2013 mai 15
PMID: 23675755

Haldorsen Ingfrid S, Grüner Renate, Husby Jenny A, Magnussen Inger J, Werner Henrica M J, Salvesen Oyvind O, Bjørge Line, Stefansson Ingunn, Akslen Lars A, Trovik Jone, Taxt Torfinn, Salvesen Helga B

Dynamic contrast-enhanced MRI in endometrial carcinoma identifies patients at increased risk of recurrence.
Eur Radiol 2013 Oct;23(10):2916-25. Epub 2013 jun 4

PMID: 23732687

Trovik Jone, Wik Elisabeth, Werner Henrica M J, Krakstad Camilla, Helland Harald, Vandenput Ingrid, Njolstad Tormund S, Stefansson Ingunn M, Marcickiewicz Janusz, Tingulstad Solveig, Staff Anne C, MoMaTEC study group, Amant Frederic, Akslen Lars A, Salvesen Helga B

Hormone receptor loss in endometrial carcinoma curettage predicts lymph node metastasis and poor outcome in prospective multicentre trial.

Eur J Cancer 2013 Nov;49(16):3431-41. Epub 2013 aug 8
PMID: 23932335

Sluttrapport: Forskerutdanning - postdoc 911650

Studies of polymerase-gamma (POLG) disease: investigating mechanisms & designing treatments

Prosjektansvarlig: **Charalampos Tzoulis** (tzou@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Sammendrag av oppnådde resultater

Mitokondriene er cellenes energifabrikker. Forstyrrelser i mitokondriene kan ramme kroppens evne til å produsere energi og føre til sykdommer som kollektivt blir betegnet mitokondriesykdommer. Mitokondriesykdommer affiserer en betydelig andel av befolkningen og studier viser at minimumsprevalens er 1:5000. Jeg har jobbet med mitokondriesykdom siden 2005. Mitt arbeid har blant annet definert og beskrevet en av de hyppigste mitokondriesykdommer i Norge, som vi kalte Mitochondrial Spinocerebellar Ataxia and Epilepsy (MSCAE). MSCAE er forårsaket av arvelige mutasjoner i polymerase-gamma (POLG), proteinet som er ansvarlig for vedlikehold av mitokondrie DNA som er nødvendig for energiproduksjon i cellene. MSCAE debuterer i barndommen, eller tenårene og er kjennetegnet av tiltagende ustøhet pga. lillehjerne og ryggmargssykdom (spinocerebellar ataksi), alvorlig epilepsi og slag-lignende episoder med akutt forverring og ~50 % dødelighet. Leversvikt kan også forekomme.

Mitt arbeid i 2013 har fokusert på å belyse patogenesen til MSCAE, dvs. hvorfor og hvordan sykdommen oppstår og utvikler seg. For å studere dette har jeg brukt pasientvev fra biopsi og obduksjon og kliniske undersøkelser inklusivt strukturell og funksjonell avbildning.

Funnene våre belyser for første gang den komplette patomekanismen til POLG encephalopati. Vi avslører at POLG mutasjoner fører til sekundær skade i mitokondrie arvestoffet (mitokondrie DNA, mtDNA). Mitokondrieskaden varierer i type og mengde mellom forskjellige organer og ser ut til å være mest uttalt i nervesystemet og leveren, som er organene som blir mest affisert av sykdommen. Videre viser vi at mtDNA skaden er gradvis progressiv og forårsaker økende svikt i cellenes respirasjonsskjede (spesielt respiratorisk kompleks I), fulgt av energisvikt og celledødd. Denne skaden er mest uttalt i hjerneregioner assosiert med balanse og koordinasjon (olivo- og rubro-cerebellært system) og i substantia nigra.

I tillegg viser vi at POLG mutasjoner fører til alvorlig degenerasjon av substantia nigra – det samme område som forfaller ved Parkinson sykdom – som er raskt progressiv og bekreftes ved både patologiske studier og funksjonell avbildning med DAT-scan. Til tross for uttalt nigrostriatal degenerasjon, har våre pasienter ikke parkinsonistiske trekk noe som tyder på at uidentifiserte kompensatoriske mekanismer er i spill.

Resultatene er av stor betydning fordi de belyser mekanismen bak organaffeksjon ved mitokondriesykdom og dette bidrar til design av behandlingsstrategier og metoder i fremtiden. I tillegg viser vi at mitokondriedysfunksjon er sterkt tilknyttet degenerasjon i substantia nigra som er årsaken til Parkinson sykdom. Dette kaster nytt lys i patogenesen av Parkinson sykdom og tyder på at mitokondriene kan fungere som nye behandlingsmål ved denne vanlige aldersrelatert nevrologisk sykdom. Fem (5) vitenskapelige publikasjoner ble publisert i 2013 og tre til er submittert og under vurdering.

Konsekvenser for helsetjenesten

Resultatene er av stor betydning fordi de belyser mekanismen bak organaffeksjon ved mitokondriesykdom og dette bidrar til design av behandlingsstrategier og metoder i fremtiden. I tillegg viser vi at mitokondriedysfunksjon er sterkt tilknyttet degenerasjon i substantia nigra som er årsaken til Parkinson sykdom. Dette kaster nytt lys i patogenesen av Parkinson sykdom og tyder på at mitokondriene kan fungere som nye behandlingsmål ved denne vanlige aldersrelatert nevrologisk sykdom. Syv (7) vitenskapelige publikasjoner ble publisert i 2013 og tre til er submittert og under vurdering.

Deltakere:

Laurence Bindoff (Leder av forskningsgruppe, Uib/Haukeland), Charalampos Tzoulis (Postdoktor, Uib/Haukeland)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2011 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	5	-	-
2012	4	-	-
2011	1	1	-
Sum	10	1	

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17913>

Vitenskapelige artikler i pubmed (5)

Haugarvoll Kristoffer, Johansson Stefan, Tzoulis Charalampos, Haukanes Bjørn Ivar, Bredrup Cecilie, Neckelmann Gesche, Boman Helge, Knappskog Per Morten, Bindoff Laurence A
MRI characterisation of adult onset alpha-methylacyl-coA racemase deficiency diagnosed by exome sequencing. Orphanet J Rare Dis 2013;8():1. Epub 2013 jan 3
PMID: 23286897

Tzoulis Charalampos, Tran Gia Tuong, Schwarzmüller Thomas, Specht Karsten, Haugarvoll Kristoffer, Balafkan Novin, Lilleng Peer K, Miletic Hrvoje, Biermann Martin, Bindoff Laurence A
Severe nigrostriatal degeneration without clinical parkinsonism in patients with polymerase gamma mutations. Brain 2013 Aug;136(Pt 8):2393-404. Epub 2013 apr 26
PMID: 23625061

Tzoulis Charalampos, Vedeler Christian, Haugen Mette, Storstein Anette, Tran Gia Tuong, Gjerde Ivar Otto, Biermann Martin, Schwarzmüller Thomas, Bindoff Laurence A
Progressive striatal necrosis associated with anti-NMDA receptor antibodies. BMC Neurol 2013;13():55. Epub 2013 mai 31
PMID: 23725534

Tzoulis Charalampos, Johansson Stefan, Haukanes Bjørn Ivar, Boman Helge, Knappskog Per Morten, Bindoff Laurence A
Novel SACS mutations identified by whole exome sequencing in a norwegian family with autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. PLoS One 2013;8(6):e66145. Epub 2013 jun 13
PMID: 23785480

Haugarvoll Kristoffer, Tzoulis Charalampos, Tran Gia T, Karlsen Bjørn, Engelsen Bernt A, Knappskog Per M, Bindoff Laurence A
Myoclonus-dystonia and epilepsy in a family with a novel epsilon-sarcoglycan mutation. J Neurol 2013 Dec 3. Epub 2013 des 3
PMID: 24297365

Sluttrapport: Forskerutdanning - postdoc 911654

Functional characterization of iron-sulfur clusters in brain iron homeostasis and its impact on Parkinson's Disease

Prosjektansvarlig: **Xiang Ming Xu** (xiang.m.xu@uis.no), Helse Stavanger HF

Sammendrag av oppnådde resultater

SNCA (alpha-synuclein) is a protein whose function in the healthy brain is currently unknown. It is of great interest to Parkinson's researchers because it is a major constituent of Lewy bodies, protein clumps that are the pathological hallmark of Parkinson's disease. To help clarify its function, I make use of *Arabidopsis thaliana* as a novel platform to confine this human PD (Parkinson's disease) related protein in a completely new environment to observe its behavior in order to obtain some new clue for analyzing its function. Some new results were obtained in the last stage of funding.

1. For *Arabidopsis* seeds which contain SNCA-ox (overexpression of SNCA), their germination are inhibited on media which contains high concentration of sucrose. This is some interesting discovery as no such observation was reported before. In the beginning, I thought that it is because of the osmotic stress resulting from high concentration of sucrose. However, same concentration of sorbitol in place of sucrose in the media did not produce similar phenomena. It looks like that high concentration of sucrose together with high amount of SNCA, inhibit seeds germination. At the moment, I cannot explain the mechanism of inhibition. But this experiment will be repeated again to find out the threshold of sucrose concentration for germination inhibition. Considering the expression difference between different strains of transgenic plants, it might be difficult. I will also check whether the inhibited seeds can recover its germination once they are transferred to normal growth media.

2. In some transgenic *Arabidopsis* plants which produce high expression of SNCA-EYFP, massive aggregations of SNCA-EYFP are observed just like the aggregation formed in PD patients' brain and these plants are therefore named PD plants. As mentioned before, the seeds were collected from these PD plants, their germinated seedlings have been observed and similar aggregation can be found in seedlings as young as five days of germination. I further turned back to check the seeds and little aggregation can be detected in the cotyledon cells. Aggregation, in general, is FIRST observed in old tissues especially in old leaves and it is rarely found in young tissue. I reasoned that the very few aggregations formed in some old tissues would act as an induction factor (or seeds) that caused universal aggregation in whole plants including seeds. To confirm this speculation, I tried to extract some SNCA-EYFP aggregations from plants and to inject them into plants which also express high concentration of SNCA-EYFP but do not have aggregation, expecting to observe induced aggregation. Because of limitation of technology of injection, I have not observed this kind of induction yet. I will try to find an alternative method to import aggregated SNCA-EYFP in future.

3. I have extracted some SNCA-EYFP aggregations. I am considering finding a collaboration to use these pathological proteins in animal models to test whether this aggregated protein can cause PD. If it is so, the biological security of these transgenic plants should be taken into account. Manuscripts for two publications are in preparation.

Konsekvenser for helsetjenesten

Scientists have known for many years that alpha-synuclein and the aggregations it forms, Lewy bodies are a pathological hallmark of PD. The question is aroused: is alpha-synuclein accumulation a result of neurodegeneration in PD, or is it the cause of PD? If alpha-synuclein accumulation causes or enhances PD progression, how does it play a role in PD?

Using *Arabidopsis* as a naive model which does not contain endogenous SNCA, I have collected several interesting results which are helpful for answering these questions. High expression of SNCA does have harm effect on plant growth and germination. High concentration of sucrose seems to promote the negative effect of SNCA on germination inhibition. The mechanism is unclear but it is not because of the osmotic stress caused by high concentration as same concentration of sorbitol does not have the similar effect. To find out the mechanism that SNCA plus sucrose inhibits germination which help understand the role of SNCA in this process.

Can SNCA aggregation function as pathogen? From my experiment, the answer should be yes. I will improve the inject technology and try to clarify that aggregations of SNCA from one plants will work as in another plant to cause new aggregation.

Deltakere:

Xiang Ming Xu (Prosjektleder, Uis)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2011 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	1	-	-
2012	-	-	-
2011	2	-	-
Sum	3		

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17917>

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Bjørkblom Benny, Adilbayeva Altynai, Maple-Grødem Jodi, Piston Dominik, Ökvist Mats, Xu Xiang Ming, Brede Cato, Larsen Jan Petter, Møller Simon Geir

Parkinson disease protein DJ-1 binds metals and protects against metal-induced cytotoxicity.

J Biol Chem 2013 Aug 2;288(31):22809-20. Epub 2013 jun 21

PMID: 23792957

Sluttrapport: Forskningsprosjekt 911560

Clinical proteomics studies of multiple sclerosis

Prosjektansvarlig: **Frode S. Berven** (frode.berven@biomed.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for Multipel sklerose.

Sammendrag av oppnådde resultater

During this project, the discovery of biomarker candidates in multiple sclerosis has been the main focus. We published two papers in 2012/13 where important parts of the obtained results are described.

In the first paper, "Cerebrospinal fluid proteome comparison between multiple sclerosis patients and controls" we compared the amount of more than 200 CSF proteins between 17 MS patients and 17 controls and found that 32 proteins were significantly changed (p -value < 0.05). Among these were proteins that could be related to various CNS functions and MS pathology including neuronal pentraxin receptor (NPR), apolipoprotein D (apo D), vitamin D-binding protein (VDB), kallikrein-6 and contactin-1. Identification of decreased abundance of VDB was particularly interesting as low levels of vitamin D have been associated with increased risk of developing MS. In addition it has been suggested that low levels of VDB causes an up-regulated inflammatory reaction.

In the second paper ("Discovery and initial verification of differentially abundant proteins between multiple sclerosis patients and controls using iTRAQ and SID-SRM") we compared the amount of 600 CSF proteins between five early MS patients and five controls and found five proteins with significant abundance difference between the patients and controls. Targeted mass spectrometry based quantitative assays were developed for two of these proteins, as well as 18 other CSF proteins found to be affected by MS from other studies (found from literature searches). The levels of these proteins were monitored in a cohort containing 132 patients and controls. Eleven of the proteins were verified to be altered in the MS patients, and in particular highlights Alpha-1-antichymotrypsin, apolipoprotein D, and contactin-1 as especially interesting as a concentration reduction was observed already at an early stage of MS. For contactin-1 the effect vanished in the more progressed MS patients indicating a potential as prognostic marker. Some of the proteins have also been detected in human plasma (manuscript in preparation). In a similar study we also found that the level of Secretogranin-1 (sg1) was significantly increased in CSF of patients with early MS compared to neurological controls (manuscript in preparation). Sg1 should therefore be included in further studies to elucidate its role in the MS pathogenesis and its potential as a biomarker for this neurodegenerative disease.

On top of these interesting biological findings, we have through this project established several important quantitative proteomics pipelines at the Proteomics Unit at UiB (PROBE) which was also a subgoal of the project. Both global quantification methods like iTRAQ and targeted quantification like SRM/MRM have been established through this project and later used by many other projects and research groups. This has been of great importance for the research community both locally and nationally.

In summary, we have through this project found a number of proteins in CSF that appear to be affected by MS and have potential as both early diagnostic and prognostic biomarker candidates. Even larger follow-up studies must be conducted to determine any clinical relevance for these proteins. We have through this project also contributed greatly to the development of clinical proteomics at PROBE and Haukeland University Hospital.

Konsekvenser for helsetjenesten

Diagnosis of MS is based on evaluation of the history of neurological symptoms and clinical examination, supported by magnetic resonance imaging (MRI) and cerebrospinal fluid (CSF) analysis. However, diagnosis is challenging since neither white matter CNS lesions nor oligoclonal CSF banding is specific for the disease, and patients with normal MRI and CSF may later on develop MS. Irreversible axonal damage may occur before the first clinical symptoms, which emphasizes the importance for sensitive and specific diagnostic markers. Such markers can allow early treatment to slow down or even prevent disease progression. Prognostic markers would be a tool to use in the selection of treatment strategy. In addition, proteins affected by the disease could help in understanding more of the MS pathogenesis, which again may help in the development of new

therapeutic strategies. Our results in this project is a contribution to the field of disease marker discovery in MS, but further follow up studies are needed to determine if these biomarker candidates have clinical value.

Deltakere:

Frode Berven (Leder av forskningsgruppe, Uib), Harald Barsnes (Postdoktor, Uib), Jill Anette Opsahl (Postdoktor, Uib), Ann Cathrine Kroksveen (Prosjektdeltaker, Uib), Astrid Guldbrandsen (Prosjektdeltaker, Uib), Elise Aasebø (Prosjektdeltaker, Uib), Heidrun Vetthe (Prosjektdeltaker, Uib), Kjell-Morten Myhr (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland), Rune Johan Ulvik (Prosjektdeltaker, Uib/Haukeland)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	1	-	-
2012	3	-	1
2011	5	-	-
2010	5	-	-
Sum	14		1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17845>

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Kroksveen Ann C, Aasebø Elise, Vetthe Heidrun, Van Pesch Vincent, Franciotta Diego, Teunissen Charlotte E, Ulvik Rune J, Vedeler Christian, Myhr Kjell-Morten, Barsnes Harald, Berven Frode S

Discovery and initial verification of differentially abundant proteins between multiple sclerosis patients and controls using iTRAQ and SID-SRM.

J Proteomics 2013 Jan 14;78():312-25. Epub 2012 okt 8

PMID: 23059536

Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

Norsk MS-register og biobank
(Registeret gir kun supplerende opplysninger.)

Sluttrapport: Forskningsprosjekt 911683

Targeting metabolic pathways in malignant brain tumours

Prosjektansvarlig: **Rolf Bjerkvig** (rolf.bjerkvig@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

Sammendrag av oppnådde resultater

I tidsperioden 2010-2014 har prosjektet ført til 35 publikasjoner alle publisert i internasjonale tidsskrift. Dette prosjektet har fremdeles et hovedfokus i vår gruppe. Hovedresultater oppnådd:

1. Vi har vist at bevacizumab behandling fører til en adaptiv response i gliomer, hvor svulstene forandrer metabolismen mot glycolyse (Publisert i PNAS 2011)
2. Vi har utviklet i samarbeid med MD. Anderson Cancer Center, nye hemmere for glykolyse som nå går inn i preklinisk utprøving.
3. Vi har som noen av de første kartlagt metabolismen i 15 humane hjernesvulster (samarbeid med Nevrokirurgisk avdeling). Dette er blitt gjort ved å infusere ¹³C-merket glucose i pasiene
1. 120 min. før kirurgi. Ved hjelp av LC-MS har vi nå utført en komplett kartlegging av ¹³C merkede metabolitter (flere hundre) som for øyeblikket blir analysert.
4. Vi har identifisert mulige hemmere (derivater av 2-deoxy.glucose og en HK2 hemmer) som i de nærmeste årene vil gå inn i klinisk utprøving.
5. Prosjektet har vært viktig for at vi nå har fått et Kristian Gerhard Jebsen Brain Tumour Research Center.

Kommentar: Vi søkte Helse Vest om videre støtte til prosjektet men søknaden ble avslått administrativ på grunn av mangel på riktig forankringsdokumentasjon. Vi vil komme tilbake med ny søknad til Helse Vest i år.

Konsekvenser for helsetjenesten

Vi forventer at forskningen som er utført vil føre til klinisk utprøving av nye medikamenter for hjernesvulst. Vi vil se på innovasjonsaspektene rundt medikamentene som er utviklet/ beskrevet.

Deltakere:

Rolf Bjerkvig (Prosjektleder, Uib)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2011 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	14	-	-
2012	10	-	2
2011	8	-	1
Sum	32		3

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17932>

Vitenskapelige artikler i pubmed (14)

Johannessen Tor-Christian Aase, Wagner Marek, Straume Oddbjorn, Bjerkvig Rolf, Eikesdal Hans Petter
Tumor vasculature: the Achilles' heel of cancer?
Expert Opin Ther Targets 2013 Jan;17(1):7-20. Epub 2012 nov 2
PMID: 23121690

Johannessen Tor-Christian Aase, Prestegarden Lars, Grudic Amra, Hegi Monika E, Tysnes Berit Bølge, Bjerkvig Rolf
The DNA repair protein ALKBH2 mediates temozolomide resistance in human glioblastoma cells.
Neuro Oncol 2013 Mar;15(3):269-78. Epub 2012 des 20
PMID: 23258843

Sundstrøm Terje, Daphu Inderjit, Wendelbo Ingvild, Hodneland Erlend, Lundervold Arvid, Immervoll Heike, Skaftnesmo Kai Ove, Babic Michal, Jendelova Pavla, Sykova Eva, Lund-Johansen Morten, Bjerkvig Rolf, Thorsen Frits
Automated tracking of nanoparticle-labeled melanoma cells improves the predictive power of a brain metastasis model.
Cancer Res 2013 Apr 15;73(8):2445-56. Epub 2013 feb 19
PMID: 23423977

Talasila Krishna M, Soentgerath Anke, Euskirchen Philipp, Rosland Gro V, Wang Jian, Huszthy Peter C, Prestegarden Lars, Skaftnesmo Kai Ove, Sakariassen Per Øystein, Eskilsson Eskil, Stieber Daniel, Keunen Olivier, Brekka Narve, Moen Ingrid, Nigro Janice M, Vintermyr Olav K, Lund-Johansen Morten, Niclou Simone, Mørk Sverre J, Enger Per Oyvind, Bjerkvig Rolf, Miletic Hrvoje
EGFR wild-type amplification and activation promote invasion and development of glioblastoma independent of angiogenesis.
Acta Neuropathol 2013 May;125(5):683-98. Epub 2013 feb 22
PMID: 23429996

Golebiewska Anna, Bougnaud Sébastien, Stieber Daniel, Brons Nicolaas H C, Vallar Laurent, Hertel Frank, Klink Barbara, Schröck Evelin, Bjerkvig Rolf, Niclou Simone P
Side population in human glioblastoma is non-tumorigenic and characterizes brain endothelial cells.
Brain 2013 May;136(Pt 5):1462-75. Epub 2013 mar 4
PMID: 23460667

Jarzabek Monika A, Huszthy Peter C, Skaftnesmo Kai O, McCormack Emmet, Dicker Patrick, Prehn Jochen H M, Bjerkvig Rolf, Byrne Annette T
In vivo bioluminescence imaging validation of a human biopsy-derived orthotopic mouse model of glioblastoma multiforme.
Mol Imaging 2013 May;12(3):161-72.
PMID: 23490442

Klink Barbara, Miletic Hrvoje, Stieber Daniel, Huszthy Peter C, Valenzuela Jaime Alberto Campos, Balss Jörg, Wang Jian, Schubert Manja, Sakariassen Per Øystein, Sundstrøm Terje, Torsvik Anja, Aarhus Mads, Mahesparan Rupavathana, von Deimling Andreas, Kaderali Lars, Niclou Simone P, Schröck Evelin, Bjerkvig Rolf, Nigro Janice M
A novel, diffusely infiltrative xenograft model of human anaplastic oligodendroglioma with mutations in FUBP1, CIC, and IDH1.
PLoS One 2013;8(3):e59773. Epub 2013 mar 19
PMID: 23527265

Petersen Kjell, Rajcevic Uros, Abdul Rahim Siti Aminah, Jonassen Inge, Kalland Karl-Henning, Jimenez Connie R, Bjerkvig Rolf, Niclou Simone P
Gene set based integrated data analysis reveals phenotypic differences in a brain cancer model.
PLoS One 2013;8(7):e68288. Epub 2013 jul 9
PMID: 23874576

Primon Monika, Huszthy Peter C, Motaln Helena, Talasila Krishna M, Torkar Ana, Bjerkvig Rolf, Lah Turnšek Tamara
Cathepsin L silencing enhances arsenic trioxide mediated in vitro cytotoxicity and apoptosis in glioblastoma U87MG spheroids.
Exp Cell Res 2013 Oct;319(17):2637-48. Epub 2013 aug 19
PMID: 23968587

Wagner Marek, Bjerkvig Rolf, Wiig Helge, Dudley Andrew C
Loss of adipocyte specification and necrosis augment tumor-associated inflammation.
Adipocyte 2013 Jul;2(3):176-83. Epub 2013 apr 19
PMID: 23991365

Eisenreich Sophie, Abou-El-Ardat Khalil, Szafranski Karol, Campos Valenzuela Jaime A, Rump Andreas, Nigro Janice M, Bjerkvig Rolf, Gerlach Eva-Maria, Hackmann Karl, Schröck Evelin, Krex Dietmar, Kaderali Lars, Schackert Gabriele, Platzer Matthias, Klink Barbara
Novel CIC point mutations and an exon-spanning, homozygous deletion identified in oligodendroglial tumors by a comprehensive genomic approach including transcriptome sequencing.
PLoS One 2013;8(9):e76623. Epub 2013 sep 27
PMID: 24086756

Stieber Daniel, Golebiewska Anna, Evers Lisa, Lenkiewicz Elizabeth, Brons Nicolaas H C, Nicot Nathalie, Oudin Anaïs, Bougnaud Sébastien, Hertel Frank, Bjerkvig Rolf, Vallar Laurent, Barrett Michael T, Niclou Simone P
Glioblastomas are composed of genetically divergent clones with distinct tumorigenic potential and variable stem cell-associated phenotypes.
Acta Neuropathol 2013 Oct. Epub 2013 okt 24
PMID: 24154962

Podergajs Neza, Brekka Narve, Radlwimmer Bernhard, Herold-Mende Christel, Talasila Krishna M, Tiemann Katja, Rajcevic Uros, Lah Tamara T, Bjerkvig Rolf, Miletic Hrvoje
Expansive growth of two glioblastoma stem-like cell lines is mediated by bFGF and not by EGF.
Radiol Oncol 2013;47(4):330-7. Epub 2013 okt 8
PMID: 24294177

Talasila Krishna M, Brekka Narve, Mangseth Kjersti, Stieber Daniel, Evensen Lasse, Rosland Gro V, Torsvik Anja, Wagner Marek, Niclou Simone P, Mahesparan Rupavathana, Vintermyr Olav K, Bjerkvig Rolf, Nigro Janice M, Miletic Hrvoje
Tumor versus Stromal Cells in Culture-Survival of the Fittest?
PLoS One 2013;8(12):e81183. Epub 2013 des 2
PMID: 24349039

Sluttrapport: Forskningsprosjekt 911505

Kjernefasilitet for væskestrømscytometri og celle-sortering

Prosjektansvarlig: **Bjørn Tore Gjertsen** (bjorn.gjertsen@med.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon.

Sammendrag av oppnådde resultater

Kjernefasilitet for flowcytometri UiB/HUS. The flow cytometry core facility has now been organized as a formal technology platform at the Faculty of medicine and dentistry, University of Bergen, for two years. An advisory board with members from Helse Bergen and the university is formed, and this board had two meetings in 2013. In general the interest for flow cytometry, use of instruments and activity are still increasing. Scientific supervisor is Bjørn Tore Gjertsen with co-supervisor Einar Kristoffersen.

In 2013 the core facility had 1116 hours of cell sorting (1086 in 2012). Model: BD FACS Aria, acquired 2007, upgrade 2011) including training of new users and maintenance.

The advanced analyser had 1140 hours (1152 in 2012) of use including training of new users and maintenance. Model: BD Fortessa, acquired 2011, upgrade 2012 with one lasers and detectors.

The entrance level/beginner analyser had 748 hours (668 hours in 2012) including training of new users and maintenance. Model: Accuri C6 acquired 2009.

All instruments have a full service contract.

A new cell counter instrument for sample pre-preparation was purchased in 2013, Merck Millipore Muse. This is a kit based cell counter with the ability to analyse cell cycle and apoptosis in different stages. Different groups at the Dept. of Clinical Science and Dept. of Biomedicine have tested different kits and are very satisfied. The instrument is routinely used as a cell counter.

Three new licenses of the analysis software FlowJo are acquired in 2013 due to great interest among the users of the platform.

The core facility is involved in teaching introduction to flow cytometry at BMED320 and MEDMET 1 and is involved in organizing two new flow cytometry hands-on courses for masterstudents at the University of Bergen (HUIMM307/HUIMM308). The daily manager was involved as a chair for the flowcytometry meeting organized by BBB Junior Scientist Mini-Symposium and she is also doing a master degree project and will finish 1st March 2014.

Budget 2013:

Rental proceeds kr. 600.000,-

Expences inclung service contracts instruments kr. 400.000,-

Balance end 2013: kr. 200.000,-

Konsekvenser for helsetjenesten

Kjernefasiliteten har vært med å trekke til seg kliniske studier ved Helse Bergen. Pasienter har fått mulighet til å delta i klinisk utprøving som man ellers ikke ville få mulighet til.

I fremtiden vil kjernefasiliteten være med på å overføre teknologi for diagnostikk for autoimmune sykdommer, infeksjoner og blodkreft med nye og mer følsomme målemetoder.

Deltakere:

Andre Sulen (PhD-kandidat, Uib), Jørn Skavland (Postdoktor, Uib), Einar Klæboe Kristoffersen (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), James Lorens (Prosjektdeltaker, Uib), Marianne Enger (Prosjektdeltaker, Uib), Silke Appel (Prosjektdeltaker, Uib), Sten Ture Roland Jonsson (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Yenan Bryceson (Prosjektdeltaker, Uib)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2009 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	29	-	1
2012	11	-	-
2011	14	1	-
2010	10	-	-
2009	7	-	-
Sum	71	1	1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17808>

Vitenskapelige artikler i pubmed (29)

Mørch Kristine, Hanevik Kurt, Rivenes Ann C, Bødtker Jørn E, Næss Halvor, Stubhaug Bjarte, Wensaas Knut-Arne, Rortveit Guri, Eide Geir E, Hausken Trygve, Langeland Nina
Chronic fatigue syndrome 5 years after giardiasis: differential diagnoses, characteristics and natural course.
BMC Gastroenterol 2013;13():28. Epub 2013 feb 12
PMID: 23399438

Talasila Krishna M, Soentgerath Anke, Euskirchen Philipp, Rosland Gro V, Wang Jian, Huszthy Peter C, Prestegarden Lars, Skaftnesmo Kai Ove, Sakariassen Per Øystein, Eskilsson Eskil, Stieber Daniel, Keunen Olivier, Brekka Narve, Moen Ingrid, Nigro Janice M, Vintermyr Olav K, Lund-Johansen Morten, Niclou Simone, Mørk Sverre J, Enger Per Øyvind, Bjerkvig Rolf, Miletic Hrvoje
EGFR wild-type amplification and activation promote invasion and development of glioblastoma independent of angiogenesis.
Acta Neuropathol 2013 May;125(5):683-98. Epub 2013 feb 22
PMID: 23429996

Jacobsen Hege Karine, Sleire Linda, Wang Jian, Netland Inger Anne, Mutlu Ercan, Førde Hilde, Pedersen Paal-Henning, Gullberg Donald, Enger Per Øyvind
Establishment of a novel dsRed NOD/Scid mouse strain to investigate the host and tumor cell compartments.
Cancer Invest 2013 May;31(4):221-30. Epub 2013 mar 22
PMID: 23521006

Kmieciak Justyna, Poli Aurélie, Brons Nicolaas H C, Waha Andreas, Eide Geir Egil, Enger Per Øyvind, Zimmer Jacques, Chekenya Martha
Elevated CD3+ and CD8+ tumor-infiltrating immune cells correlate with prolonged survival in glioblastoma patients despite integrated immunosuppressive mechanisms in the tumor microenvironment and at the systemic level.
J Neuroimmunol 2013 Nov 15;264(1-2):71-83. Epub 2013 aug 31
PMID: 24045166

Poli Aurélie, Wang Jian, Domingues Olivia, Planagumà Jesús, Yan Tao, Rygh Cecilie Brekke, Skaftnesmo Kai Ove, Thorsen Frits, McCormack Emmet, Hentges François, Pedersen Paal Henning, Zimmer Jacques, Enger Per Øyvind, Chekenya Martha
Targeting glioblastoma with NK cells and mAb against NG2/CSPG4 prolongs animal survival.
Oncotarget 2013 Sep;4(9):1527-46.
PMID: 24127551

Hagland Hanne R, Nilsson Linn I H, Burri Lena, Nikolaisen Julie, Berge Rolf K, Tronstad Karl J
Induction of mitochondrial biogenesis and respiration is associated with mTOR regulation in hepatocytes of rats treated with the pan-PPAR activator tetradecylthioacetic acid (TTA).
Biochem Biophys Res Commun 2013 Jan 11;430(2):573-8. Epub 2012 des 7
PMID: 23228666

Volchenkov Roman, Brun Johan G, Jonsson Roland, Appel Silke
In vitro suppression of immune responses using monocyte-derived tolerogenic dendritic cells from patients with primary Sjögren's syndrome.
Arthritis Res Ther 2013;15(5):R114.
PMID: 24025795

Sandvik L F, Volchenkov R, Jonsson R, Appel S
Characterization of monocyte-derived dendritic cells from immunosuppressed renal transplant recipients with and without squamous cell carcinomas.
Scand J Immunol 2013 Sep;78(3):291-7.
PMID: 23790073

Haldorsen K, Appel S, Le Hellard S, Bruland O, Brun J G, Omdal R, Kristjansdottir G, Theander E, Fernandes C P D, Kvarnström M, Eriksson P, Rönnblom L, Herlenius M W, Nordmark G, Jonsson R, Bolstad A I
No association of primary Sjögren's syndrome with Fc γ receptor gene variants.
Genes Immun 2013 Jun;14(4):234-7. Epub 2013 apr 4
PMID: 23552400

Volchenkov R, Karlsen M, Jonsson R, Appel S
Type 1 regulatory T cells and regulatory B cells induced by tolerogenic dendritic cells.
Scand J Immunol 2013 Apr;77(4):246-54.
PMID: 23442246

Abrahamsen Iren, Lorens James B
Evaluating extracellular matrix influence on adherent cell signaling by cold trypsin phosphorylation-specific flow cytometry.
BMC Cell Biol 2013;14(1):36. Epub 2013 aug 19
PMID: 23957395

Olsen Jan Roger, Oyan Anne Margrete, Rostad Kari, Hellem Margrete R, Liu Jie, Li Lisha, Micklem David R, Haugen Hallvard, Lorens James B, Rotter Varda, Ke Xi-Song, Lin Biaoyang, Kalland Karl-Henning
p63 attenuates epithelial to mesenchymal potential in an experimental prostate cell model.
PLoS One 2013;8(5):e62547. Epub 2013 mai 1
PMID: 23658742

Ben-Batalla Isabel, Schultze Alexander, Wroblewski Mark, Erdmann Robert, Heuser Michael, Waizenegger Jonas S, Riecken Kristoffer, Binder Mascha, Schewe Denis, Sawall Stefanie, Witzke Victoria, Cubas-Cordova Miguel, Janning Melanie, Wellbrock Jasmin, Fehse Boris, Hagel Christian, Krauter Jürgen, Ganser Arnold, Lorens James B, Fiedler Walter, Carmeliet Peter, Pantel Klaus, Bokemeyer Carsten, Loges Sonja
Axl, a prognostic and therapeutic target in acute myeloid leukemia mediates paracrine crosstalk of leukemia cells with bone marrow stroma.
Blood 2013 Oct 3;122(14):2443-52. Epub 2013 aug 27
PMID: 23982172

Pemovska Tea, Kontro Mika, Yadav Bhagwan, Edgren Henrik, Eldfors Samuli, Sz wajda Agnieszka, Almusa Henriikki, Bepalov Maxim M, Ellonen Pekka, Elonen Erkki, Gjertsen Bjørn T, Karjalainen Riikka, Kuleskiy Evgeny, Lagström Sonja, Lehto Anna, Lepistö Maija, Lundán Tuija, Majumder Muntasir Mamun, Marti Jesus M Lopez, Mattila Pirkko, Murumägi Astrid, Mustjoki Satu, Palva Aino, Parsons Alun, Pirttinen Tero, Rämetsä Maria E, Suvela Minna, Turunen Laura, Västriik Imre, Wolf Maija, Knowles Jonathan, Aittokallio Tero, Heckman Caroline A, Porkka Kimmo, Kallioniemi Olli, Wennerberg Krister
Individualized systems medicine strategy to tailor treatments for patients with chemorefractory acute myeloid leukemia.
Cancer Discov 2013 Dec;3(12):1416-29. Epub 2013 sep 20
PMID: 24056683

Fredly Hanne, Ersvær Elisabeth, Kittang Astrid Olsnes, Tsykunova Galina, Gjertsen Bjørn Tore, Bruserud Oystein
The combination of valproic acid, all-trans retinoic acid and low-dose cytarabine as disease-stabilizing treatment in acute myeloid leukemia.
Clin Epigenetics 2013;5(1):13. Epub 2013 aug 1
PMID: 23915396

Fredly Hanne, Gjertsen Bjørn Tore, Bruserud Oystein
Histone deacetylase inhibition in the treatment of acute myeloid leukemia: the effects of valproic acid on leukemic cells, and the clinical and experimental evidence for combining valproic acid with other antileukemic agents.
Clin Epigenetics 2013;5(1):12. Epub 2013 jul 30
PMID: 23898968

Bredholt Therese, Ersvær Elisabeth, Erikstein Bjarte Skoe, Sulen André, Reikvam Håkon, Aarstad Hans Jørgen, Johannessen Anne Christine, Vintermyr Olav Karsten, Bruserud Øystein, Gjertsen Bjørn Tore
Distinct single cell signal transduction signatures in leukocyte subsets stimulated with khat extract, amphetamine-like cathinone, cathine or norephedrine.
BMC Pharmacol Toxicol 2013;14(1):35. Epub 2013 jul 11
PMID: 23845085

Herfindal Lars, Myhren Lene, Gjertsen Bjørn Tore, Døskeland Stein Ove, Gausdal Gro
Functional p53 is required for rapid restoration of daunorubicin-induced lesions of the spleen.
BMC Cancer 2013;13(1):341. Epub 2013 jul 11
PMID: 23841896

Øye Ola Kristoffer, Jørgensen Katarina M, Hjelle Sigrun M, Sulen André, Ulvang Dag Magne, Gjertsen Bjørn Tore
Gel2DE - a software tool for correlation analysis of 2D gel electrophoresis data.
BMC Bioinformatics 2013;14(1):215. Epub 2013 jul 6
PMID: 23829206

Andresen V, Wang X, Ghimire S, Omsland M, Gjertsen B T, Gerdes H H
Tunneling nanotube (TNT) formation is independent of p53 expression.
Cell Death Differ 2013 Aug;20(8):1124. Epub 2013 jun 14
PMID: 23764777

Reikvam Håkon, Nepstad Ina, Sulen André, Gjertsen Bjørn Tore, Hatfield Kimberley Joanne, Bruserud Øystein
Increased antileukemic effects in human acute myeloid leukemia by combining HSP70 and HSP90 inhibitors.
Expert Opin Investig Drugs 2013 May;22(5):551-63.
PMID: 23586877

Kloster Martine Müller, Naderi Elin Hallan, Haaland Ingvild, Gjertsen Bjørn Tore, Blomhoff Heidi Kiil, Naderi Soheil
cAMP signalling inhibits p53 acetylation and apoptosis via HDAC and SIRT deacetylases.
Int J Oncol 2013 May;42(5):1815-21. Epub 2013 mar 8
PMID: 23483263

Gausdal G, Wergeland A, Skavland J, Nguyen E, Pendino F, Rouhee N, McCormack E, Herfindal L, Kleppe R, Havemann U, Schwede F, Bruserud O, Gjertsen B T, Lanotte M, Ségal-Bendirdjian E, Døskeland S O
Cyclic AMP can promote APL progression and protect myeloid leukemia cells against anthracycline-induced apoptosis.
Cell Death Dis 2013;4():e516. Epub 2013 feb 28
PMID: 23449452

Silden Elisabeth, Hjelle Sigrun M, Wergeland Line, Sulen André, Andresen Vibeke, Bourdon Jean-Christophe, Micklem David R, McCormack Emmet, Gjertsen Bjørn Tore
Expression of TP53 isoforms p53 β or p53 γ enhances chemosensitivity in TP53(null) cell lines.
PLoS One 2013;8(2):e56276. Epub 2013 feb 11
PMID: 23409163

Mustjoki S, Richter J, Barbany G, Ehrencrona H, Fioretos T, Gedde-Dahl T, Gjertsen B T, Hovland R, Hernesniemi S, Josefsen D, Koskenvesa P, Dybedal I, Markevårn B, Olofsson T, Olsson-Strömberg U, Rapakko K, Thunberg S, Stenke L, Simonsson B, Porkka K, Hjorth-Hansen H, Nordic CML Study Group (NCMLSG)
Impact of malignant stem cell burden on therapy outcome in newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients.
Leukemia 2013 Jul;27(7):1520-6. Epub 2013 jan 18
PMID: 23328954

McCormack Emmet, Adams Katherine J, Hassan Namir J, Kotian Akhil, Lissin Nikolai M, Sami Malkit, Mujic Maja, Osdal Tereza, Gjertsen Bjørn Tore, Baker Deborah, Powlesland Alex S, Aleksic Milos, Vuidepot Annelise, Morteau Olivier, Sutton Deborah H, June Carl H, Kalos Michael, Ashfield Rebecca, Jakobsen Bent K
Bi-specific TCR-anti CD3 redirected T-cell targeting of NY-ESO-1- and LAGE-1-positive tumors.
Cancer Immunol Immunother 2013 Apr;62(4):773-85. Epub 2012 des 22
PMID: 23263452

McCormack Emmet, Mujic Maja, Osdal Tereza, Bruserud Øystein, Gjertsen Bjørn Tore
Multiplexed mAbs: a new strategy in preclinical time-domain imaging of acute myeloid leukemia.
Blood 2013 Feb 14;121(7):e34-42. Epub 2012 des 12
PMID: 23243270

McCormack Emmet, Silden Elisabeth, West Richard M, Pavlin Tina, Micklem David R, Lorens James B, Haug Bengt Erik, Cooper Michael E, Gjertsen Bjørn Tore
Nitroreductase, a near-infrared reporter platform for in vivo time-domain optical imaging of metastatic cancer.
Cancer Res 2013 Feb 15;73(4):1276-86. Epub 2012 des 10
PMID: 23233739

Reikvam Håkon, Kittang Astrid Olsnes, Melve Guro, Mosevoll Knut Anders, Bentsen Pål Tore, Ersvær Elisabeth, Gjertsen Bjørn Tore, Bruserud Øystein
Targeted anti-leukemic therapy as disease-stabilizing treatment for acute myeloid leukemia relapse after allogeneic stem cell transplantation: Will it be possible to combine these strategies with retransplantation or donor lymphocyte infusions?
Curr Cancer Drug Targets 2013 Jan;13(1):30-47.
PMID: 22873213

Avlagte doktorgrader (1)

Jørn Skavland
Risk stratification and therapy response monitoring by phosphoprotein profiles in acute myeloid leukaemia
Disputert: August 2013
Hovedveileder: Bjørn Tore Gjertsen

Sluttrapport: Forskningsprosjekt 911572

A translational approach to targeted treatment of diabetes: a node on structural and functional aspects of diabetes-associated proteins

Prosjektansvarlig: **Lise Bjørkhaug Gundersen** (mpelb@pedi.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Sammendrag av oppnådde resultater

Hovedmål med prosjektet har vært å utvikle en node for funksjonelle analyser av diabetes-assosierte proteiner. Delmål har vært 1) å karakterisere alvorlighet av mutasjoner i de mest vanlige MODY genene HNF1A, GCK og HNF4A funnet i norske MODY pasienter, ved å ta i bruk funksjonelle proteinanalyser. Delmål har også vært 2) å identifisere nye protein-targets i beta-celle for mulig ny behandling av diabetes.

Den funksjonelle diabetesnoden har blitt etablert i KG Jebsen senter for diabetesforskning. Her utføres strukturelle og funksjonelle analyser av flere diabetes-assosierte proteiner og deres mange mutante former, studert på grunnlag av mutasjoner funnet hos pasienter i det norske MODY-Registeret (Sagen et al., *Pediatr Diabetes* 2008, Sagen et al., *Diabetes* 2006, Ræder et al., 2006, Ræder et al., *Nat Genet* 2006). Analyser er tilrettelagt for de tre mest vanlige formene for MODY; HNF1A-MODY, HNF4A-MODY (forårsaket av mutasjoner i henholdsvis transkripsjonsfaktorene HNF4A og HNF1A) og GCK-MODY (mutasjoner i glukosesensoren glukokinase). I tillegg utføres analyser på den mer sjeldne CEL-MODY (Johansson et al., *J Biol Chem* 2011). Stor-skala proteinanalyser har i 2013 også blitt etablert for transkripsjonsfaktoren HNF1A, for å studere effekten av et stort antall sjeldne HNF1A genvarianter på transkripsjonsfaktor funksjon, og som mulig risiko/årsak til type 2 diabetes (samarbeid med Broad Institute, Boston).

Ettersom enzymet glukokinase ansees som et attraktivt behandlingsmål for type 2 diabetes, så har det vært nødvendig å karakterisere enzymets normale funksjon i mer detalj for å kunne forstå hvordan pasientmutasjoner påvirker enzymets aktivitet, stabilitet, lokalisering og modifisering (Negahdar et al., *Biochim Biophys Acta* 2012, Negahdar et al., *Mol Cell Endo* 2013, Molnes et al., *FEBS J* 2011, Molnes et al., *FEBS J* 2008, Bjørkhaug et al., *J Biol Chem* 2007). Forskningsnoden publiserte i den forbindelse, i 2013, ny årsak til GCK-MODY der proteininstabilitet og proteinaggregering var underliggende årsak til diabetes i en familie (Negahdar et al., *Mol Cell Endo* 2013). I tillegg rapporterte gruppen identifisering av ytterligere en ny reguleringsmekanisme av glukokinase. Denne involverer posttranslasjonell modifiseringer av glukokinase og kalles SUMOylering. SUMOylering har vist seg å påvirke aktiviteten og stabiliteten til glukokinase enzymet og kan således spille en viktig rolle i reguleringen av cellens insulinsekresjon (Aukrust et al., *J Biol Chem* 2013). Slik informasjon kan være nyttig i forskning rettet mot glukokinase som behandlingsmål for diabetes generelt (type 2 diabetes).

Prosjektrelaterte forskningspublikasjoner i 2013:

GCK-MODY diabetes as a protein misfolding disease: The mutation R275C promotes protein misfolding, self-association and cellular degradation.

Negahdar M, Aukrust I, Molnes J, Solheim MH, Johansson BB, Sagen JV, Dahl-Jørgensen K, Kulkarni RN, Søvik O, Flatmark T, Njølstad PR, Bjørkhaug L. *Mol Cell Endocrinol.* 2014, 382(1):55-65.

SUMOylation of pancreatic glucokinase regulates its cellular stability and activity.

Aukrust I*, Bjørkhaug L*, Negahdar M, Molnes J, Johansson BB, Müller Y, Haas W, Gygi SP, Søvik O, Flatmark T, Kulkarni RN, Njølstad PR. *J Biol Chem.* 2013, 288(8):5951-62.

*Delt førsteforfattere

Søvik, O., Irgens, H.U., Molnes, J., Sagen, J.V., Bjørkhaug, L., Ræder, H., Molven, A., Njølstad, P.R. (2013). Monogenic diabetes mellitus in Norway. *Norsk Epidemiologi*, 23:55-60.

Prosjektrelaterte abstrakter i 2013:

The nuclear localization of glucokinase is affected by SUMO and RanBP2
Keystone Symposia, Vancouver, januar 2014.

Using transactivation analysis to enhance bioinformatics in assessing effect of rare HNF1A variants in the general population.

American Diabetes Association (ADA), San Fransisco, juni 2014.

GCK-MODY associated with protein misfolding, self-association and cellular degradation
Keystone Symposia, Colorado, januar 2013.

SUMOylation of pancreatic glucokinase regulates its cellular stability and activity
Keystone Symposia, Colorado, januar 2013.

Konsekvenser for helsetjenesten

Diabetes er en vanlig sykdom og med sterk global økning i forekomst. Der finnes mange typer diabetes, inkludert monogen diabetes, hvor MODY (maturity-onset diabetes of the young) er mest utbredt. En genetisk diagnose er viktig både for bekreftelse av en klinisk diagnose og for målrettet behandling av sykdom. Hvorvidt en variant/mutasjon hos en pasient er patogen (sykdomsfremkallende) kan noen ganger være vanskelig å evaluere. Likeså kan effekten av sjeldne varianter i kjente diabetesgener for risiko for type 2 diabetes. Det er derfor viktig å undersøke om mutasjonen endrer funksjonen til proteinet (funksjonelle studier) og dermed kunne identifisere den molekylære årsak til diabetes sykdom hos pasienten. Slike funksjonelle studier kan også gi meget verdifull informasjon vedrørende nye områder/targets for målrettet behandling.

Deltakere:

Lise Bj. Gundersen (Prosjektleder, Uib), Pål Rasmus Njølstad (Leder av forskningsgruppe, Haukeland/Uib), Maria Negahdar (PhD-kandidat, Uib), Ingvild Aukrust (Prosjektdeltaker, Uib), Janne Molnes (Prosjektdeltaker, Uib), Oddmund Søvik (Prosjektdeltaker, Uib), Torgeir Flatmark (Prosjektdeltaker, Uib)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	1	1	-
2012	1	-	2
2011	2	-	-
2010	-	-	-
Sum	4	1	2

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17851>

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Aukrust Ingvild, Bjørkhaug Lise, Negahdar Maria, Molnes Janne, Johansson Bente B, Müller Yvonne, Haas Wilhelm, Gygi Steven P, Søvik Oddmund, Flatmark Torgeir, Kulkarni Rohit N, Njølstad Pål R

SUMOylation of pancreatic glucokinase regulates its cellular stability and activity.

J Biol Chem 2013 Feb 22;288(8):5951-62. Epub 2013 jan 7

PMID: 23297408

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Søvik, O., Irgens, H.U., Molnes, J., Sagen, J.V., Bjørkhaug, L., Ræder, H., Molven, A.,

Monogenic diabetes mellitus in Norway

Norsk Epidemiologi 2013

Sluttrapport: Forskningsprosjekt 911686

Clinical and translational studies on impulsivity related disorders with emphasis on persistent ADHD

Prosjektansvarlig: **Jan Haavik** (jan.haavik@biomed.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Sammendrag av oppnådde resultater

I perioden 2011-2013 har vi gjort betydelige framskritt innen alle våre delprosjekter:

1. Rekruttering og klinisk karakterisering av ADHD-pasienter og kontrollpersoner fra hele Norge.
2. Kartlegging av pre- og perinatale riskofaktorer for ADHD.
3. Molekylærgenetiske studier (kandidatgen assosiasjons-studier, helgenomiske assosiasjons-studier i store pasient/kontrollgrupper og eksom-sekvensering hos familier).
4. Funksjonell betydning av utvalgte genetiske markører.
5. Hvordan påvirker ADHD på hjernens struktur og funksjon, inkludert sammenhengen mellom genetiske varianter og strukturell/funksjonelle hjerneavbildning (MRI).

Vi har påvist nye risikofaktorer for nevropsykiatriske lidelser, inkludert ADHD og vist at disse tilstandene ofte er assosiert med andre problemer og sykdommer. Vi har publisert en metaanalyse av farmakologisk behandling av ADHD og studert molekylære mekanismer vedrørende syntesen av neurotransmittere og hvordan denne kan være endret ved ADHD. Sammen med ny innsikt i basale hjernefunksjoner, utgjør dette et godt grunnlag for bedret sykdomsforståelse og behandlingsmuligheter i årene som kommer.

I 2011 opprettet vi KGJebsen-senter for studier av nevropsykiatriske lidelser og dette senteret har gitt oss nye muligheter. Tre PhD kandidater har disputert, HV stipendiat Thegna Mavroconstanti vil disputere 11.4.2014. I 2014 vil ytterligere 2-3 PhD-kandidater disputere og flere artikler vil bli publisert.

Konsekvenser for helsetjenesten

ADHD (hyperkinetisk forstyrrelse) er en vanlig diagnose innen barne- og ungdomspsykiatrien. Nyere studier har vist at mange ADHD-pasienter fortsatt har problemer i voksenlivet. Det er et stort behov for mer kunnskap om årsaker og biologiske mekanismer ved denne tilstanden, både hos barn og voksne. Vårt prosjekt har bidratt til mer kunnskap om symptomer, komorbide tilstander og langtids forløp av ADHD. Dette er publisert i mange vitenskapelig kanaler, inkludert artikler og på kongresser. I tillegg har prosjektmedarbeidere formidlet våre resultater og holdt en rekke kurs om diagnostikk og behandling av ADHD på mange steder i landet for klinikere innen psykisk helsevern. Dette har helt sikkert allerede bidratt til harmonisering økt kvalitet av behandlingen av denne pasientgruppen i Norge. På lenger sikt, vil vår nye kunnskap om biomarkører og sykdoms mekanismer kunne gi en helt ny og mer målrettet behandling av pasientene.

Deltakere:

Jan Haavik (Prosjektleder, Haukeland/Uib)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2011 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	5	2	1
2012	9	4	-
2011	13	5	2
Sum	27	11	3

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17935>

Vitenskapelige artikler i pubmed (5)

Bratland Eirik, Magitta Ng'weina Francis, Bøe Wolff Anette Susanne, Ekern Trude, Knappskog Per Morten, Kämpe Olle, Haavik Jan, Husebye Eystein Sverre

Autoantibodies against aromatic amino acid hydroxylases in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1 target multiple antigenic determinants and reveal regulatory regions crucial for enzymatic activity.

Immunobiology 2013 Jun;218(6):899-909. Epub 2012 okt 26

PMID: 23182718

Fredriksen Mats, Halmøy Anne, Faraone Stephen V, Haavik Jan

Long-term efficacy and safety of treatment with stimulants and atomoxetine in adult ADHD: a review of controlled and naturalistic studies.

Eur Neuropsychopharmacol 2013 Jun;23(6):508-27. Epub 2012 aug 20

PMID: 22917983

Jacobsen Kaya K, Halmøy Anne, Sánchez-Mora Cristina, Ramos-Quiroga Josep Antoni, Cormand Bru, Haavik Jan, Johansson Stefan

DISC1 in adult ADHD patients: an association study in two European samples.

Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2013 Apr;162B(3):227-34. Epub 2013 feb 6

PMID: 23389941

Hegvik Tor-Arne, Husebye Eystein S, Haavik Jan

Autoantibodies targeting neurotransmitter biosynthetic enzymes in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD).

Eur Child Adolesc Psychiatry 2013 May. Epub 2013 mai 28

PMID: 23712861

Instanes Johanne Telnes, Haavik Jan, Halmøy Anne

Personality Traits and Comorbidity in Adults With ADHD.

J Atten Disord 2013 Nov. Epub 2013 nov 22

PMID: 24271945

Øvrige vitenskapelige artikler (2)

Kleppe Rune, Ghorbani Sadaf, Martinez Aurora, Haavik Jan

Modelling cellular signal communication mediated by phosphorylation dependent interaction with 14-3-3 proteins.

FEBS Lett 2014 Jan;588(1):92-8. Epub 2013 nov 20

Fossbakk, A. Kleppe, R. Martinez, A. Haavik J.

Biochemical properties of missense variants found in tyrosine hydroxylase

Catecholamine Research in the 21st Century. (2013) ISBN: 978-0-12-800044-1

Avlagte doktorgrader (1)

Elisabeth Toverud Landaas

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in adults – Mood instability and genetic risk factors

Disputert: August 2013

Hovedveileder: Jan Haavik

Sluttrapport: Forskningsprosjekt 911567

Cellular immunological functions in patients with myelodysplasia

Prosjektansvarlig: **Astrid Olsnes Kittang** (Astrid.Olsnes@med.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon.

Sammendrag av oppnådde resultater

Vi har siden prosjektet startet i 2009 bygget opp den første regionale MDS-biobank i Norge. Det er lagret serum, DNA, RNA, biopsier og vitalfrosne celler fra perifert blod og benmarg fra om lag 50 MDS pasienter. Prosjektet har muliggjort å etablere nye metoder for undersøkelse av cellulære immunologiske mekanismer i myeloide maligniteter (bl.a. kjemokinreseptoranalyse, immuncellulære suppressjonsassays, cytotoxistetsassays og flow cytometri-baserte proliferasjonsassays).

En forskerlinjestudentoppgave har tatt utgangspunkt i biobanken og to PhD-stipendiater (startet hhv. i 2013 og 2014) har sine prosjekt basert på materiale fra biobanken.

Foreløpig er en artikkel publisert i et PubMed-registrert tidsskrift, hvor vi beskriver endret uttrykk av kjemokinreseptorer på overflaten av T-lymfocytter hos pasienter med MDS. Dette uttrykket kan ha betydning for svekket immunologisk respons mot den maligne klonen hos høy-risiko MDS. Det forventes å publisere ytterligere to artikler i år, en om myeloid-deriverte suppressor celler i MDS og en der vi har gått videre med funnene om kjemokinreseptoruttrykket hos en undergruppe T-celler i MDS. Begge disse arbeidene belyser cellulærimmunologiske mekanismer ved MDS. Vi arbeider nå også med en artikkel med data om kjemokiner og andre løselige immunmediatorer hos MDS-pasienter. Alle arbeidene er alene basert på data samlet inn i det aktuelle prosjektet.

Konsekvenser for helsetjenesten

I forbindelse med oppbygging av biobank har pasientene blitt samlet i en poliklinikk og fått ensrettet diagnostikk og behandling. Ny behandling har blitt tatt i bruk og pasientene har blitt tilbudt deltagelse i kliniske studier gjennom samarbeid med den nordiske MDS-gruppen. Prosjektet har medført økt interesse for og fokus på den voksende gruppen av MDS-pasienter. Prosjektet har også ført til økt oppmerksomhet omkring immunologisk og cytogenetisk diagnostikk av MDS-pasienter lokalt. Det er opprettet nye samarbeid både lokalt og internasjonalt (med de største nordiske sykehusene, med Universitetet i Kobe, Japan og med King's College London, UK).

Deltakere: Astrid Olsnes Kittang (Prosjektleder, Haukeland/Uib), Kristoffer Enebø Sand (PhD-kandidat, Uib), Øystein Bruserud (Hovedveileder, Haukeland)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	1	-	-
2012	-	-	-
2011	-	2	-
2010	4	1	-
Sum	5	3	

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17848>

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Sand Kristoffer Enebø, Rye Kristin Paulsen, Mannsåker Bård, Bruserud Oystein, Kittang Astrid Olsnes
Expression patterns of chemokine receptors on circulating T cells from myelodysplastic syndrome patients.
Oncoimmunology 2013 Feb 1;2(2):e23138.
PMID: 23525654

Sluttrapport: Forskningsprosjekt 911571

Human immune response to *Giardia lamblia* infection and its implications for development of long term sequelae

Prosjektansvarlig: **Nina Langeland** (nila@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for tropiske infeksjonssykdommer.

Sammendrag av oppnådde resultater

Prosjektet har gitt ny kunnskap om komplikasjoner til og senfølger etter akutt giardiasis. Både klinisk karakterisering av pasienter, immunresponser og genetisk karakterisering av parasitten har vært vesentlig for forståelsen av langtidsvirkninger av akutt infeksjon. Mellom 40 % og 50 % av de akutt syke hadde fremdeles symptomer som kunne klassifiseres som kronisk utmattelse 2 og 3 år etter akutt infeksjon. Etter 6 år hadde andelen med kronisk utmattelse falt til omlag 30 %. Risikoen for senfølger var like blant kvinner og menn, i motsetning til kronisk utmattelse av ukjent årsak. Våre funn tyder således på at mekanismene ved infeksjonsutløst kronisk utmattelse kan være ulik de hos pasienter med samme symptomer av annen årsak. Forskingen har videre påvist at den cellulære immunresponsen etter *Giardia* vedvarer i minst 5 år, og er noe ulik hos pasienter med langvarige symptomer i forhold til de som blir raskt friske.

Behandling av pasienter med akutt sykdom som ikke lot seg kurere med konvensjonell antibiotikabehandling i form av metronidazol, lot seg effektivt gjennomføre etter et behandlingsalgoritme som ble utviklet, og det gjensto etter dette ikke noen refraktære tilfeller. Videre viste en delstudie at vedvarende symptomer sannsynligvis ikke skyldtes kronisk infeksjon som ikke lot seg behandle, da pasienter som fikk behandling uten at rest-parasitt kunne påvises, ikke hadde bedring i langtidssymptomer i forhold til de som ikke fikk slik behandling. Dette ble gjennomført som en randomisert studie.

Konsekvenser for helsetjenesten

Studiene har gitt ny kunnskap om prognose etter giardiasis, noe som er nyttig for oppfølging av pasienter. Videre er det som ledd i arbeidet utviklet molekylær diagnostikk av giardiasis. Det er også utviklet et behandlingsalgoritme som benyttes klinisk ved Haukeland.

Deltakere:

Kurt Hanevik (Postdoktor, Uib/Haukeland), Guri Rørtveit (Prosjektdeltaker, Uni/Uib), Knut-Arne Wensaas (Prosjektdeltaker, Uni), Kristine Mørch (Prosjektdeltaker, Haukeland)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	1	-	-
2012	3	-	1
2010	3	-	1
Sum	7		2

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17850>

Vitenskapelige artikler i pubmed (1)

Mørch Kristine, Hanevik Kurt, Rivenes Ann C, Bødtker Jørn E, Næss Halvor, Stubhaug Bjarte, Wensaas Knut-Arne, Rørtveit Guri, Eide Geir E, Hausken Trygve, Langeland Nina
Chronic fatigue syndrome 5 years after giardiasis: differential diagnoses, characteristics and natural course.
BMC Gastroenterol 2013;13():28. Epub 2013 feb 12
PMID: 23399438

Sluttrapport: Forskningsprosjekt 911568

Growth factor signalling and nuclear receptor coactivators in breast cancer

Prosjektansvarlig: **Gunnar Mellgren** (gunnar.mellgren@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Sammendrag av oppnådde resultater

Økt kunnskap om faktorer som påvirker virkningen av østrogenreseptor er viktig for å forstå hvordan østrogen stimulerer vekst av brystkreftceller. Vi har studert hvordan brystkreftceller påvirkes ved anti-hormonell behandling og ved utvikling av behandlingsresistens.

Hovedmålet med prosjektet har vært å øke kunnskapen om østrogen-regulerte prosesser i brystkreftceller med fokus på østrogenreseptor og ulike østrogen-reseptor-bindende proteiner, såkalte koaktivatorer. I tillegg har vi studert hvordan østrogen-medierte signaler interagerer med vekstfaktor-reseptorer. Siktemålet har vært å fremskaffe mer kunnskap om hvordan disse prosessene påvirkes under anti-hormonell behandling. Vi har gjennom flere publikasjoner kartlagt hvordan ulike koaktivatorer som påvirker østrogenreseptor-aktivitet reguleres i brystkreftceller. Blant annet har vi studert mekanismer for inaktivering og degradering av en koaktivator og hvordan dette påvirker gener som er viktige for vekst av brystkreftceller gjennom binding til østrogen-reseptor. Vi har også kartlagt et nytt koaktivator-bindende protein som påvirker østrogen-reseptor aktivitet og som regulerer cellevekst.

Videre har vi har kartlagt sammenhenger mellom østrogen-nivåer, koaktivatorer og ulike vekstfaktor-signaler hos pasienter med brystkreft. Vi har studert molekylære endringer i svulstvev til pasienter som får anti-hormonell behandling med tamoksifen eller aromatasehemmer. Disse endringene representerer en cellulær respons på behandlingen, men det kan også være ledd i utvikling av behandlingsresistens. Vi har dessuten påvist endringer i nivået av enkelte vekstfaktor-reseptorer (HER2/neu med flere) under behandling med aromatasehemmer. Deler av dette prosjektet har vært knyttet til internasjonalt samarbeid hvor vi studerer svulstvev fra pasienter som har fått ulike former for anti-hormonell behandling. Med utgangspunkt i funn i svulstvev fra pasienter er det startet eksperimentelle studier av brystkreftceller som blir dyrket i kultur for å forstå de molekylære mekanismene bedre.

Konsekvenser for helsetjenesten

Flere kreftsykdommer påvirkes av hormoner og anti-hormonell/endokrin terapi som påvirker østrogen-nivået eller østrogenreseptor er en viktig del av behandlingen av brystkreft. Selv om dette er effektivt hos mange pasienter, er resistens mot behandlingen fortsatt vanlig. Økt kunnskap om faktorer som påvirker østrogenreseptor er derfor viktig for å forstå hvordan østrogen stimulerer vekst av brystkreftceller og videre hvordan pasienter utvikler behandlingsresistens. I tillegg til økt kunnskap om hvordan østrogenreseptor påvirkes av ulike signaler, har prosjektet avdekket konkrete molekylære endringer som respons på behandling av brystkreft. Dette kan være endringer som er involvert i utvikling av behandlingsresistens. Hormonreseptor-positiv brystkreft er en av de vanligste kreftformene og mange pasienter får endokrin behandling. Helsetjenesten trenger derfor økt kunnskap om dette slik at en kan oppnå bedre og mer målrettet behandling i fremtiden.

Deltakere:

Gunnar Mellgren (Prosjektleder, Haukeland/Uib), Ingvild Sveinsgjerd Fenne (Postdoktor, Uib), Marianne Flågeng (Postdoktor, Uib), Ernst Asbjørn Lien (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Per Eystein Lønning (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	4	-	-
2012	2	1	1
2011	1	4	1
2010	3	2	-
Sum	10	7	2

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17849>

Vitenskapelige artikler i pubmed (4)

Flågeng Marianne Hauglid, Knappskog Stian, Haynes Ben P, Lønning Per Eystein, Mellgren Gunnar
Inverse regulation of EGFR/HER1 and HER2-4 in normal and malignant human breast tissue.
PLoS One 2013;8(8):e74618. Epub 2013 aug 22
PMID: 23991224

Fenne Ingvild S, Helland Thomas, Flågeng Marianne H, Dankel Simon N, Mellgren Gunnar, Sagen Jørn V
Downregulation of steroid receptor coactivator-2 modulates estrogen-responsive genes and stimulates proliferation of mcf-7 breast cancer cells.
PLoS One 2013;8(7):e70096. Epub 2013 jul 30
PMID: 23936147

Hoang Tuyen, Fenne Ingvild S, Madsen Andre, Bozickovic Olivera, Johannessen Mona, Bergsvåg Mari, Lien Ernst Asbjørn, Stallcup Michael R, Sagen Jørn V, Moens Ugo, Mellgren Gunnar
cAMP response element-binding protein interacts with and stimulates the proteasomal degradation of the nuclear receptor coactivator GRIP1.
Endocrinology 2013 Apr;154(4):1513-27. Epub 2013 mar 5
PMID: 23462962

Lien Ernst A, Søyland Håvard, Lundgren Steinar, Aas Turid, Steen Vidar M, Mellgren Gunnar, Gjerde Jennifer
Serum concentrations of tamoxifen and its metabolites increase with age during steady-state treatment.
Breast Cancer Res Treat 2013 Sep;141(2):243-8. Epub 2013 sep 1
PMID: 23996142

Sluttrapport: Forskningsprosjekt 911631

KOLS, astma og allergi i tre generasjoner; arv, miljø og livsstil

Prosjektansvarlig: **Cecilie Svanes** (cecilie.svanes@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.

Sammendrag av oppnådde resultater

I perioden 2011-13 har vi utført den tredje oppfølgingen av to store befolkningsstudier. 13499 personer fra syv senter har deltatt i Respiratory Health In Northern Europe (RHINE), inkl. >2500 personer fra Bergen. Vi har undersøkt 570 personer med intervju og måling av lungefunksjon, allergi, fettmasse, NO i utåndingsluft mm som ledd i European Community Respiratory Health Survey (ECRHS III), nå gjennomført ved 30 senter.

Vi undersøker «barna» (0-50 år) til deltakere i RHINE og ECRHS ved de senter der dette er mulig (Respiratory Health In Northern Europe, Spain, Switzerland and Australia, RHINESSA). Ledet fra Bergen, har studien etablert et internasjonalt styre, hjemmeside (www.rhinessa.net), elektroniske kommunikasjonssystem, biobank, ulike protokoller for undersøkelse av barn og voksne, og web-baserte løsninger for datainnsamling. I Bergen har vi identifisert studiedeltakerne fra familierregister; og undersøkt klinisk >210 voksne barn, og sendt ut spørreskjema til 3300 (521 svar første uke). I Sveits er >300 unge ferdig undersøkt. Medarbeidende sentre er i ulike faser av søknad til etiske komiteer og om finansiering, identifisering av barna, oversettelse av hjemmeside og div. skjema og datainnsamling.

Jeg har deltatt ved publisering av funn fra RHINE og ECRHS i 21 vitenskapelige artikler og ett doktorgradsarbeid i perioden 2011-13; utvalgte funn oppsummeres nedenfor.

Ang delmål 1, finner vi at foreldres røyking tidlig i livet er vesentlig for luftveissymptomer og lungefunksjon i voksen alder. Alder for røykestart under lungevekst i ungdomsårene er også vesentlig, særlig for kvinner. For kvinner er det også slik at den skadelige effekten av hver sigarett er større enn for menn. Vi finner videre at både KOLS, høysnue og neseallergier, og allergisk sensibilisering i voksen alder er knyttet til påvirkning tidlig i livet. Ulike astma fenotyper er forbundet med ulike mønster av tidliglivsfaktorer. Vi viser at det å ha katt i barndommen ikke gir risiko for allergi, selv for barn fra allergifamilier; internasjonale anbefalinger mot kjæledyrhold for å unngå allergier er nå fjernet.

Ang delmål 2, arbeider vi med analyse av virkninger av besteforeldres røyking og foreldres røyking før konsepsjon, for astma, høysnue og eksem hos barn. Våre funn er enda ikke publisert.

Ang delmål 3, finner vi at tidlig menarke er forbundet med mer lungesykdom senere i livet, og at voksne kvinner har mer ikke-allergisk astma enn menn. Vanlige luftveissymptomer hos kvinner med eller uten astma varierte betydelig med menstruasjonssyklus; astma-medikasjon bør kanskje tilpasses syklusvariasjon i astma. Vi finner at både besteforeldres og foreldres metabolske sykdom (overvekt, høyt blodtrykk, hjertesykdom og slag) predisponerer for astma og høysnue hos barn; særlig ser bestefars sykdom ut til å være av betydning.

Ang delmål 4, har vi vist at sårbarheten for mors røyking tidlig i livet er større hos personer med bestemte astma gener, at reaksjonen på endotoksiner varierer med genetisk utrustning, og at lungefunksjonsfall knyttet til eksponering for fuktskade i bygninger er større hos kvinner. Videre har vi funnet at mors røyking, alvorlige infeksjoner tidlig i livet, høyere mors alder og det å være født i vintermånedene var forbundet med raskere fall i lungefunksjon i voksen alder, men dette gjaldt nesten utelukkende de som selv røykte. Altså øker disse utviklingsmessige forholdene sårbarheten for egen røyking. Vi ser lignende tendenser for andre skadelige påvirkninger, dette er enda ikke publisert.

Ang delmål 5, finner vi arvelighet av astma i tre generasjoner, der særlig bestemors astma er forbundet med astma hos barnebarn uavhengig av astma hos foreldre. Foreldres lungefunksjon, hyperreaktivitet i luftveiene og allergi gir økt risiko for astma og høysnue hos barna; den allergiske sykdomsaktiviteten før konsepsjon ser ut til å være av særlig betydning.

Konsekvenser for helsetjenesten

Prosjektet har gitt kunnskap som direkte åpner for bedret behandlingseffektivitet og – sikkerhet ved individuell tilpasning av astmabehandling etter menstruasjonssyklus hos kvinner; dette er formidlet vitenskapelig, blant kollegaer og gjennom mediene, og er aktuelt i primær- og spesialist-

helsetjenesten. Prosjektet har gitt nærmere samarbeid mellom Kvinneklinikken, Lungeavdelingen og Yrkesmedisinsk avdeling; og er utgangspunkt for samarbeid om nytt prosjekt (2 lungehelseprosjekt lagt til PregMet ved KK). Dette vil bidra til bla bedret svangerskapsomsorg. På-gående analyser om astma hos renholdere og sårbarhet i yrket knyttet til uheldig tidliglivsutvikling har gitt kunnskap som Arbeidstilsynet nå bruker i sitt arbeid for å sikre arbeidsmiljøet. Funn fra våre befolkningsstudier er formidlet til eksperimentelle forskere, som nå setter opp musemodeller for å teste mekanismene bak våre funn. Vi har også etablert translasjonelt samarbeid med Kjernefasilitet for metabolomikk ved Universitetet i Bergen som nå skal analysere bl.a. hormoner i serumprøver fra hele Europa og fra Australia. Prosjektet gjelder populasjonsbasert studie av de hyppig forekommende befolkningssykdommene astma, KOLS og allergisk sykdom; prosjektet benytter registerdata i kombinasjon med data fra befolkningsstudier for å etablere et unikt datamateriale; vi har også etablert en unik biobank med biomateriale før og etter konsepsjon og fra to generasjoner. Prosjektet har ikke ført til innovasjonsrealisering enda, men gir grunnlag for innovativ behandlingsplan for astma hos kvinner i reproduktiv alder, og har i noen grad bidratt til utvikling av web-løsning for internasjonale forskningsprosjekt i samarbeid med eHelse.

Deltakere:

Cecilie Svanes (Prosjektleder, Uib/Haukeland), Øistein Svanes (PhD-kandidat, Haukeland/Uib), Ane Johannessen (Postdoktor, Haukeland/Uib), Francisco Gomez Real (Postdoktor, Haukeland/Uib), Randi Jacobsen Bertelsen (Postdoktor, Fhi), Svein Magne Skulstad (Postdoktor, Uib/Haukeland), Eirunn Waatevik Saure (Prosjektdeltaker, Uib), Ernst Omenaas (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Ferenc Macsali (Prosjektdeltaker, Haukeland/Uib), Torgeir Storaas (Prosjektdeltaker, Haukeland), Trude Duellien Skorge (Prosjektdeltaker, Haukeland)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2011 til 2013

Ar	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	6	-	1
2012	12	-	-
2011	5	-	-
Sum	23		1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskingsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17897>

Vitenskapelige artikler i pubmed (6)

Norbäck Dan, Zock Jan-Paul, Plana Estel, Heinrich Joachim, Svanes Cecilie, Sunyer Jordi, Künzli Nino, Villani Simona, Olivieri Mario, Soon Argo, Jarvis Deborah

Mould and dampness in dwelling places, and onset of asthma: the population-based cohort ECRHS.

Occup Environ Med 2013 May;70(5):325-31. Epub 2013 feb 8

PMID: 23396522

Lillienberg Linnéa, Andersson Eva, Janson Christer, Dahlman-Höglund Anna, Forsberg Bertil, Holm Mathias, Gislason

Thorarinn, Jögi Rain, Omenaas Ernst, Schlünssen Vivi, Sigsgaard Torben, Svanes Cecilie, Torén Kjell

Occupational exposure and new-onset asthma in a population-based study in Northern Europe (RHINE).

Ann Occup Hyg 2013 May;57(4):482-92. Epub 2012 des 1

PMID: 23204511

Macsali Ferenc, Svanes Cecilie, Sothorn Robert B, Benediktsdottir Bryndis, Bjørge Line, Dratva Julia, Franklin Karl A, Holm Mathias, Janson Christer, Johannessen Ane, Lindberg Eva, Omenaas Ernst R, Schlünssen Vivi, Zemp Elizabeth, Real Francisco Gómez

Menstrual cycle and respiratory symptoms in a general Nordic-Baltic population.

Am J Respir Crit Care Med 2013 Feb 15;187(4):366-73. Epub 2012 nov 29

PMID: 23204251

Canova Cristina, Heinrich Joachim, Anto Josep Maria, Leynaert Benedicte, Smith Matthew, Kuenzli Nino, Zock Jan-Paul, Janson Christer, Cerveri Isa, de Marco Roberto, Toren Kjell, Gislason Thorarinn, Nowak Dennis, Pin Isabelle, Wjst Matthias, Manfreda Jure, Svanes Cecilie, Crane Julian, Abramson Michael, Burr Michael, Burney Peter, Jarvis Deborah

The influence of sensitisation to pollens and moulds on seasonal variations in asthma attacks.
Eur Respir J 2013 Oct;42(4):935-45. Epub 2013 mar 7
PMID: 23471350

Lodge Caroline J, Zaloumis Sophie, Lowe Adrian J, Gurrin Lyle C, Matheson Melanie C, Axelrad Christine, Bennett Catherine M, Hill David J, Hosking Clifford S, Svanes Cecilie, Abramson Michael J, Allen Katrina J, Dharmage Shyamali C
Early-Life Risk Factors for Childhood Wheeze Phenotypes in a High-Risk Birth Cohort.
J Pediatr 2013 Nov 14. Epub 2013 nov 14
PMID: 24238860

Scholtens Salome, Postma Dirkje S, Moffatt Miriam F, Panasevich Sviatlana, Granell Raquel, Henderson A John, Melén Erik, Nyberg Fredrik, Pershagen Göran, Jarvis Deborah, Ramasamy Adaikalavan, Wjst Matthias, Svanes Cecilie, Bouzigon Emmanuelle, Demenais Florence, Kauffmann Francine, Siroux Valérie, von Mutius Erika, Ege Markus Johannes, Braun-Fahrländer Charlotte, Genuneit Jon, GABRIELA study group, Brunekreef Bert, Smit Henriette A, Wijga Alet H, Kerkhof Marjan, Curjuric Ivan, Imboden Medea, Thun Gian A, Probst-Hensch Nicole, Freidin Maxim B, Bragina Elena Iu, Deev I A, Puzyrev V P, Daley Denise, Park Julie, Becker Allan, Chan-Yeung Moira, Kozyrskyj Anita L, Pare Peter, Marenholm Ingo, Lau Susanne, Keil Thomas, Lee Young-Ae, Kabesch Michael, Wijmenga Cisca, Franke Lude, Nolte Ilya M, Vonk Judith, Kumar Ashish, Farrall Martin, Cookson William O C M, Strachan David P, Koppelman Gerard H, Boezen H Marika
Novel childhood asthma genes interact with in utero and early-life tobacco smoke exposure.
J Allergy Clin Immunol 2013 Dec 5. Epub 2013 des 5
PMID: 24315450

Avlagte doktorgrader (1)

Ferenc Macsali
Hormonal and metabolic determinants of women's respiratory health
Disputert: Juni 2013
Hovedveileder: Francisco Gomez Real

Sluttrapport: Strategiske midler - helsefag 911510

Regional helsefaglig forskningsatsing

Prosjektansvarlig: **Monica W Nortvedt** (Monica.Wammen.Nortvedt@hib.no), Helse Bergen HF

Sammendrag av oppnådde resultater

Regional helsefaglig forskningsatsing har fra høsten 2009 og ut 2013 vært en av Helse Vests strategiske satsinger. Satsingen har vært tematisk og har hatt som hovedmål å styrke omfang og kvalitet på helsefaglig forskning i Helse Vest gjennom kompetanseheving og nettverksbygging. Professor Monica W. Nortvedt har vært leder for satsingen. Styringsgruppen for satsingen har vært Anne Sissel Faugstad, viseadministrerende direktør i Helse Bergen (leder), Marit Solheim, forskningsleder for Senter for helseforskning i Sogn og Fjordane, Kirsten Lode, fagsjef i Helse Stavanger og Astrid Bårdgard, forskningsdirektør ved Høgskolen i Bergen.

Økt forskningsaktivitet og produktivitet

Det er etablert et regionalt forskningsnettverk mellom forskere og stipendiater med en kontaktperson i hvert av helseforetakene. Det har vært samarbeid mellom helsefagmiljøene tilknyttet foretakene i Helse Vest, Høgskolen i Bergen, Høgskulen Sogn og Fjordane, Høgskolen Stord/Haugesund og Universitetet i Bergen. Dette bidrar til at det er knyttet tettere bånd mellom utdanning, forskning og klinisk praksis.

Midlene i satsingen har vært benyttet til oppstartfinansiering av ph.d- eller postdoc.-prosjekter innen følgende to delatsinger: "Implementering av en kunnskapsbasert helsefaglig praksis i Helse Vest" ledet av Professor Monica W. Nortvedt, og "Psykososial helse og livskvalitet-forskning for å fremme en kunnskapsbasert helsefaglig praksis i Helse Vest" ledet av professor Berit Rokne og professor Marit Graue. Forskningsområdene har vært helsefaglige problemstillinger innen diabetes, KOLS, fedme, kreft, akutt kritisk syke sykehjemspasienter, ernæring og pasientsikkerhet. Flere av prosjektene innen diabetes, fedme og pasientsikkerhet er store tverrfaglige, innovative prosjekter.

Ved utgangen av 2013 var 20 stipendiater og to postdoc tilknyttet satsingen. Disse personene har i hovedsak hatt delfinansiering fra satsningen gjennom tildeling av korttidsstipend (3 mnd. og et år), slik at kandidatene kunne komme i posisjon for å konkurrere om eksternfinansiering. Totalt har det vært utdelt 21 stipender, og 20 stipendiater har i dag fått eksternfinansierte ph.d stipend. Søknader om utlyste midler i satsingen har blitt vurdert etter Helse Vests vurderingskriterier av ekstern sakkyndig komite.

Det har vært avlagt fem doktorgrader og to av disse har fått postdoc stipend fra de åpne midlene i Helse Vest. Ytterligere to personer vil disputere våren 2014, og ca. 14 vil disputere i 2014/2015.

De helsefaglige miljøene innen diabetes og fedme har fått tildelt større forskningsmidler fra Norges Forskningsråd. I tillegg har UHnettVest bidratt med stipend til høgskoleansatte for å kunne samarbeide om prosjekter i satsingen.

Kompetanseheving

En del av midlene har vært benyttet til kompetansehevingstiltak for personer tilknyttet satsingen og andre ph.d kandidater i oppstartsfase. Det har vært arrangert seminarer og workshops med tema som søknadsskriving og oppbygging av gode prosjekter og forskningsgrupper nasjonalt og internasjonalt. Videre har vi tilbudt kurs i akademisk skriving, vitenskapelig formidling, formidling i media, og en redaktør i tidsskrift har hatt seminar om referee prosessen og hvordan vitenskapelige manuskripter vurderes.

Betydning og framtidsutsikter

En tematisk satsing på helsefag har gitt et stort løft og bidratt til å øke forskningskompetansen og kvaliteten på forskningen innen helsefagene. Flere av prosjektene er praksisnære kliniske prosjekter som har hovedfokus på å undersøke effekter av ulike behandlingstilbud som igjen kan danne grunnlag for et bedre helsetjenestetilbud. Et neste steg vil være implementering av resultater fra forskningen. Det etablerte nettverket blant helsefaglige forskere i regionen må vedlikeholdes og videreutvikle kompetansen som er utviklet til å danne nye forskningsgrupper på tvers av miljøer.

Konsekvenser for helsetjenesten

Gjennom denne satsingen har helsefagene oppnådd en kompetanseheving som gjør at det er blitt satt høyere mål og en høyere standard. Det er større fokus på kunnskapsbasert praksis og flere er stimulert til å forske. Det har i løpet av satsingsperioden vært arbeidet både for å implementere den best dokumenterte behandling i klinikken, og for å heve kvaliteten på forskningen. Det har vært arbeidet systematisk for å rekruttere nye personer inn i satsingen og det har vært viktig at alle helseforetakene i regionen har vært representert. En strategi har vært å knytte oss opp mot eksisterende tverrfaglige forskningsgrupper og – prosjekter. Satsing på helsefaglig forskning bidrar til økt bevissthet om helsefremmende faktorer, pasienters funksjon og betydningen av tverrfaglig samarbeid. Dette bidrar til å utfylle den medisinske forskningen, også ved at helsefagene er mer kompetente medspillere i forskning og innovasjon i helsetjenesten. På denne måten økes kompetansen for å kunne løse helseutfordringer blant våre pasientgrupper, bedre pasientsikkerhet og øke helsetjenestekvaliteten.

Deltakere:

Anne Sissel Faugstad (Prosjektleder), Anne-Grethe Halding (Prosjektleder, Hisf), W. Nortvedt Monica (Prosjektleder, Uio/Hib), Marit Graue (Leder av forskningsgruppe, Uis/Hib/Uio), Marit Solheim (Leder av forskningsgruppe, Hisf), Anette Storesund (PhD-kandidat), Anny Aasprang (PhD-kandidat, Hisf/Uib), Arvid Steinar Haugen (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Bente Frisk (PhD-kandidat, Hib), Bente Gjelsvik (PhD-kandidat), Bente Johanne Vederhus (PhD-kandidat, Uib/Haukeland), Birgitte Graverholt (PhD-kandidat, Hib), Elen Siglen (PhD-kandidat), Eli Natvik (PhD-kandidat, Uib), Heidi Markussen (PhD-kandidat, Hib), Janice Andersen (PhD-kandidat, Uib), Jannike Mohn (PhD-kandidat, Haukeland/Hib), Kjersti Oterhals (PhD-kandidat, Uib), Merete Røthing (PhD-kandidat, Helsefonna), Nina Rydland Olsen (PhD-kandidat, Hib), Ragnhild Øye Bjarkøy (PhD-kandidat, Uib/Hib), Randi Jepsen (PhD-kandidat, Hisf/Uib), Randi Julie Tangvik (PhD-kandidat, Uib), Rolf Horne (PhD-kandidat, Uib), Tina Taule (PhD-kandidat), John Roger Andersen (Postdoktor, Hisf), Marjolein Iversen (Postdoktor, Hib), Anita Lyssand (Prosjektdeltaker), Anne Haugstvedt (Prosjektdeltaker, Uib/Hib), Anne Kari Hersvik Aarstad (Prosjektdeltaker, Uib/Hib), Astrid Johanne Bårdgard (Prosjektdeltaker, Hib), Kirsten Lode (Prosjektdeltaker, Sus), Signe Berit Bentsen (Prosjektdeltaker, Hsh/Hib), Tone M. Norekvål (Prosjektdeltaker, Uis/Hib/Uib), Berit Rokne (Hovedveileder, Uib)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2009 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	28	8	-
2012	16	16	1
2011	19	19	2
2010	8	35	1
2009	10	13	1
Sum	81	91	5

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17811>

Vitenskapelige artikler i pubmed (28)

Haugen Arvid Steinar, Murugesh Shamini, Haaverstad Rune, Eide Geir Egil, Søfteland Eirik
 A survey of surgical team members' perceptions of near misses and attitudes towards Time Out protocols.
 BMC Surg 2013;13():46. Epub 2013 okt 9
 PMID: 24106792

Haugen A S, Søfteland E, Eide G E, Sevdalis N, Vincent C A, Nortvedt M W, Harthug S
 Impact of the World Health Organization's Surgical Safety Checklist on safety culture in the operating theatre: a controlled intervention study.
 Br J Anaesth 2013 May;110(5):807-15. Epub 2013 feb 12
 PMID: 23404986

Bruheim Marie, Woods Kendra V, Smeland Sigbjørn, Nortvedt Monica W
 An Educational Program to Transition Oncology Nurses at the Norwegian Radium Hospital to an Evidence-Based Practice Model: Development, Implementation, and Preliminary Outcomes.
 J Cancer Educ 2013 Nov 8. Epub 2013 nov 8
 PMID: 24197689

Natvik Eli, Gjengedal Eva, Råheim Målfrid
 Totally changed, yet still the same: patients' lived experiences 5 years beyond bariatric surgery.
 Qual Health Res 2013 Sep;23(9):1202-14. Epub 2013 aug 6
 PMID: 23921810

Kvaal Kari, Halding Anne-Grethe, Kvigne Kari
 Social provision and loneliness among older people suffering from chronic physical illness. A mixed-methods approach.
 Scand J Caring Sci 2013 Apr 3. Epub 2013 apr 3
 PMID: 23550895

Tangvik Randi J, Tell Grethe S, Eisman John A, Guttormsen Anne Berit, Henriksen Andreas, Nilsen Roy Miodini, Oyen Jannike, Ranhoff Anette Høyen
 The nutritional strategy: Four questions predict morbidity, mortality and health care costs.
 Clin Nutr 2013 Sep 18. Epub 2013 sep 18
 PMID: 24094814

Bentsen Signe Berit, Wentzel-Larsen Tore, Henriksen Anne Hildur, Rokne Berit, Wahl Astrid Klopstad
 Anxiety and depression following pulmonary rehabilitation.
 Scand J Caring Sci 2013 Sep;27(3):541-50. Epub 2012 aug 28
 PMID: 22924539

Bentsen Signe Berit, Rokne Berit, Wahl Astrid Klopstad
 Comparison of health-related quality of life between patients with chronic obstructive pulmonary disease and the general population.
 Scand J Caring Sci 2013 Dec;27(4):905-12. Epub 2012 nov 2
 PMID: 23121503

Bentsen Signe Berit, Gundersen Doris, Assmus Joerg, Bringsvor Heidi, Berland Astrid
 Multiple symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Norway.
 Nurs Health Sci 2013 Sep;15(3):292-9. Epub 2013 jan 27
 PMID: 23350753

Sunde Synnøve, Walstad Rolf Aksel, Bentsen Signe Berit, Lunde Solfrid J, Wangen Eva Marie, Rustøen Tone, Henriksen Anne Hildur
 The development of an integrated care model for patients with severe or very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): the COPD-Home model.
 Scand J Caring Sci 2013 Aug 14. Epub 2013 aug 14
 PMID: 23941543

Bentsen Signe Berit, Miaskowski Christine, Rustøen Tone
 Demographic and clinical characteristics associated with quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
 Qual Life Res 2013 Sep 3. Epub 2013 sep 3
 PMID: 23999743

Bringsvor Heidi B, Bentsen Signe Berit, Berland Astrid
 Sources of knowledge used by intensive care nurses in Norway: An exploratory study.
 Intensive Crit Care Nurs 2013 Dec 28. Epub 2013 des 28
 PMID: 24380660

Iversen Anne Solveig, Graue Marit, Råheim Målfrid
 At the edge of vulnerability--lived experience of parents of children with cerebral palsy going through surgery.
 Int J Qual Stud Health Well-being 2013;8():1-10. Epub 2013 feb 6
 PMID: 23395108

Iversen Marjolein M, Espehaug Birgitte, Rokne Berit, Haugstvedt Anne, Graue Marit
 Psychometric properties of the Norwegian version of the Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life.
 Qual Life Res 2013 Dec;22(10):2809-12. Epub 2013 apr 19
 PMID: 23605747

Graue Marit, Dunning Trisha, Hausken Marie Fjelde, Rokne Berit
 Challenges in managing elderly people with diabetes in primary care settings in Norway.
 Scand J Prim Health Care 2013 Dec;31(4):241-7. Epub 2013 nov 8
 PMID: 24205973

Molvær Anne Karin, Graue Marit, Espehaug Birgitte, Ostbye Truls, Midthjell Kristian, Iversen Marjolein M
 Diabetes-related foot ulcers and associated factors: Results from the Nord-Trøndelag Health Survey (HUNT3) (2006-2008).
 J Diabetes Complications 2013 Oct 31. Epub 2013 okt 31
 PMID: 24360341

Graverholt Birgitte, Riise Trond, Jamtvedt Gro, Husebo Bettina S, Nortvedt Monica W
Acute hospital admissions from nursing homes: predictors of unwarranted variation?
Scand J Public Health 2013 Jun;41(4):359-65. Epub 2013 apr 3
PMID: 23554388

Frisk Bente, Espehaug Birgitte, Hardie Jon A, Strand Liv I, Moe-Nilssen Rolf, Eagan Tomas M L, Bakke Per S, Thorsen Einar
Physical activity and longitudinal change in 6-min walk distance in COPD patients.
Respir Med 2013 Sep. Epub 2013 sep 13
PMID: 24075305

Røthing Merete, Malterud Kirsti, Frich Jan C
Caregiver roles in families affected by Huntington's disease: a qualitative interview study.
Scand J Caring Sci 2013 Nov. Epub 2013 nov 18
PMID: 24237139

Olsen Nina R, Bradley Peter, Lomborg Kirsten, Nortvedt Monica W
Evidence based practice in clinical physiotherapy education: a qualitative interpretive description.
BMC Med Educ 2013;13():52. Epub 2013 apr 11
PMID: 23578211

Oterhals Kjersti, Fridlund Bengt, Nordrehaug Jan Erik, Haaverstad Rune, Norekvål Tone M
Adapting to living with a mechanical aortic heart valve: a phenomenographic study.
J Adv Nurs 2013 Sep;69(9):2088-98. Epub 2013 jan 7
PMID: 23294437

Oterhals Kjersti, Deaton Christi, De Geest Sabina, Jaarsma Tiny, Lenzen Mattie, Moons Philip, Mårtensson Jan, Smith Karen, Stewart Simon, Strömberg Anna, Thompson David R, Norekvål Tone M
European cardiac nurses' current practice and knowledge on anticoagulation therapy.
Eur J Cardiovasc Nurs 2013 May 27. Epub 2013 mai 27
PMID: 23711557

Orlin Jan Roar, Oen Jarle, Andersen John Roger
Changes in leg pain after bilateral fasciotomy to treat chronic compartment syndrome: a case series study.
J Orthop Surg Res 2013 Apr 5;8(1):6. Epub 2013 apr 5
PMID: 23561303

Aasprang Anny, Andersen John Roger, Våge Villy, Kolotkin Ronette L, Natvig Gerd K
Five-year changes in health-related quality of life after biliopancreatic diversion with duodenal switch.
Obes Surg 2013 Oct;23(10):1662-8.
PMID: 23722527

Aadland Eivind, Jepsen Randi, Andersen John Roger, Anderssen Sigmund Alfred
Increased physical activity improves aerobic fitness, but not functional walking capacity, in severely obese subjects participating in a lifestyle intervention.
J Rehabil Med 2013 Nov;45(10):1071-7.
PMID: 23995892

Jepsen Randi, Aadland Eivind, Andersen John R, Natvig Gerd K
Associations between physical activity and quality of life outcomes in adults with severe obesity: a cross-sectional study prior to the beginning of a lifestyle intervention.
Health Qual Life Outcomes 2013 Nov 5;11(1):187. Epub 2013 nov 5
PMID: 24188415

Andersen John Roger, Aadland Eivind, Nilsen Roy Miodini, Våge Villy
Predictors of Weight Loss are Different in Men and Women After Sleeve Gastrectomy.
Obes Surg 2013 Nov 18. Epub 2013 nov 18
PMID: 24242844

Aadland Eivind, Andersen John Roger, Anderssen Sigmund Alfred, Kvalheim Olav Martin
Physical Activity versus Sedentary Behavior: Associations with Lipoprotein Particle Subclass Concentrations in Healthy Adults.
PLoS One 2013;8(12):e85223. Epub 2013 des 27
PMID: 24386464

Øvrige vitenskapelige artikler (8)

Berge LI, Riise T, Iversen MM.
Co-morbidity between diabetes, migraine and depression.
Norsk Epidemiologi. 2013; 23(1), 83-87

Hausken MF, Graue M.
Developing, implementing and evaluating diabetes care training in nursing homes and municipal home-based services.
European Diabetes Nursing. 2013; 10(1): 19–24.

Graue M, Hörnsten Å, Karlsen B, Sigurdardottir AK.

Diabetes nursing research: 6th Nordic conference.
European Diabetes Nursing. 2013; 10 (2): 69-70.

Graue M, Iversen MM, Sigurdardottir AK, Zoffmann K, Smide B, Leksell J.
Diabetes research reported by nurses in Nordic countries.
European Diabetes Nursing. 2013;10 (2): 46-51.

Graue M, Iversen MM, Wentzel-Larsen T, Rokne B, Haugstvedt A.
Assessing fear of hypoglycemia among adults with type 1 diabetes – psychometric properties of the Hypoglycemia questionnaire.
Norsk Epidemiologi. 2013; 23 (1):75-81.

Graue M, Iversen MM, Sigurdardottir AK, Zoffmann K, Smide B, Leksell J.
Diabetes research reported by nurses in Nordic countries.
European Diabetes Nursing. 2013; 10 (2): 46-51.

Andersen JR, Stokke MH, Tøsdal MB, Robertson L, Våge V.
Six-year Follow-up of a Residential Lifestyle Intervention Program for Morbid Obesity.
Sykepleien Forskning. 2013; 8: 36-44.

Aadland E, Andersen JR, Anderssen SA, Kvalheim OM.
Impact of physical activity and diet on lipoprotein particle concentrations in severely obese women.
Clinical Obesity 2013; 3(6): 202-213.

Sluttrapport: Strategiske midler - hjerneslag 911512

Forskningsprogram Hjerneslag

Prosjektansvarlig: **Lars Thomassen** (lars.thomassen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Sammendrag av oppnådde resultater

Forskningsmidlene har vært benyttet som «såkornmidler»: PhD-prosjekter initialt finansiert av Forskningsprosjektet, søkt over til ekstern finansiering. Forskningsmidlene har også vært benyttet til infrastruktur, databaseverktøy og lønn til forskningssykepleiere. Bevilgningene fra Helse-Vest er pr. 31.12.2013 avsluttet.

NORWEGIAN STROKE RESEARCH REGISTRY - NORSTROKE

Prosjektleder: Professor Halvor Næss.

Prosjektet er basert på Bergen Stroke Registry er et samarbeid med FoU ved OUS og en del av European Cerebrovascular Research Infrastructure (ECRI). Prosjektet utvikles som et nasjonalt web-basert slagforskningsregister. Prosjektet er operabelt primo 2014.

Prosjektet genererer ikke selvstendige resultater, men har vært basis for en rekke artikler.

TIDLIG HJERNEINFARKT OG FAMILIÆR ATEROSKLEROSE (NOR-SYS) 2010-2030

Prosjektleder: Amanuensis Ulrike Waje-Andreassen.

Prosjektet er et 3-generasjons prosjekt med unge slagpasienter som følges i 20 år. Målsettingen er å kartlegge 1) aterosklerose og nevrologiske og sosiale konsekvenser av hjerneinfarkt i ung alder og 2) risikofaktorer, aterosklerose og kliniske manifestasjoner i familier med hjerneinfarkt i ung alder.

Første doktorgrad 01-2014.

THE NORWEGIAN TENECTEPLASE STROKE TRIAL (NOR-TEST)

THE NORWEGIAN SONOTHROMBOLYSIS IN ACUTE STROKE STUDY (NOR-SASS)

Prosjektleder: Professor Lars Thomassen, LIS-lege Nicola Logallo PhD.

Prosjektene er de første nasjonale multisenterstudier innenfor akutt hjerneinfarkt, med utprøving av et nytt trombolytisk (blodproppløsende) medikament (NOR-TEST) og med ultralyd/kontrast-forsterket trombolyse (NOR-SASS). Studien pågår. Avslutning i 2016.

THE NORWEGIAN INTRACEREBRAL HAEMORRHAGE TRIAL (NOR-ICH)

Prosjektleder: Overlege Solveig B Glad PhD, Professor Lars Thomassen

Prosjektet er den første nasjonale multisenterstudie innenfor akutt hjerneblødning, med randomisert utprøving av et hemostatisk (blodpropstabiliserende) medikament (Cyklokapron). Studien er forberedt i 2013 og starter opp primo 2014. Ingen resultater.

HJERNEFUNKSJON, TENKNING OG SPRÅK VED SMÅ HJERNEINFARKT, BELYST MED MR.

Avsluttet 2013

Prosjektleder: Professor Lars Thomassen.

Prosjektet har testet avansert MR-avbildning av hjernen hos pasienter med små hjerneinfarkt, i et samarbeid mellom nevrologi, nevreradiologi, fysikk, nevropsykologi, biologisk psykologi og nevroinformatikk. Datasamling er ferdig, analyse pågår, doktorgrad våren 2014.

DUPLEX ULTRALYD VED INTRAKRANIELLE ANEURYSMER OG SUBARAKNOIDALBLØDNING

Prosjektleder: Overlege Christian Helland.

Subaraknoidalblødning (SAB) skyldes oftest ruptur av et aneurysme på en av hjernens arterier. Årlig opptrer 450-500 SAB i Norge, aneurysmer finnes hos 1 % av befolkningen. Halvparten av pasienter med SAB utvikler spasme av hjernens blodkar. Målsettingen er å vurdere 1) intima media tykkelse (IMT) i halsarteriene som markør for ruptur hos pasienter med aneurysme og 2) cerebral vasoreaktivitet som markør for utvikling av karspasme hos pasienter med SAB. Avsluttes i 2016.

THE NORWEGIAN OCCIPITAL STROKE STUDY (NOR-OCCIP)

Prosjektleder: Overlege Jana M Hoff; Professor Lars Thomassen.

Prosjektet undersøker nevrologisk-oftalmologisk diagnostikk og behandling hos pasienter med synsfeltuttfall pga oksipitalt infarkt. Studien er et samarbeid mellom Haukeland, Stavanger og Trondheim universitetssykehus. Datasamling foregår. Avsluttes i 2015.

INTRAKRANIAL ATEROSKLEROSE (NOR-ICAS) – Avsluttet 2012

Prosjektleder: Professor Lars Thomassen.

Målsettingen for prosjektet var å kartlegge innsnevringer i hjernens blodårer hos pasienter med hjerneinfarkt. Et delvis samarbeidsprosjekt med Universitetet i Oslo og Universität Ulm, Tyskland. Prosjektet ble fullført med PhD-graden i 2012.

Konsekvenser for helsetjenesten

De generelle bevilgningene har hatt en avgjørende betydning for oppbyggingen av Bergen Stroke Research Group (BSRG), som i dag er et nasjonalt tyngdepunkt innenfor nevrovaskulær medisin. Prosjektet har også bidratt til styrking av The Norwegian Stroke Research Co-operation NORSTROKE.

BSRG/NORSTROKE har de siste årene primært drevet klinisk forskning, med klar relevans for kliniske rutiner og pasientbehandling. Tre prosjekter har innovativ utprøving av nye medikamenter/ultralydbehandling ved akutt hjerneinfarkt/blødning som fokus. Samarbeidet og forskningsaktivitetene har med sannsynlighet bedret ført til bedre behandlingsrutiner ved alle samarbeidende sykehus.

Resultatet av de enkelte studiene under Forskningsprosjekt hjerneslag må avventes.

Deltakere:

Lars Thomassen (Leder av forskningsgruppe, Uib/Haukeland), Halvor Næss (Hovedveileder, Haukeland), Ulrike Waje-Andreassen (Hovedveileder, Haukeland)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2009 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	18	-	-
2012	9	-	1
2011	11	-	-
2010	4	2	-
2009	10	-	-
Sum	52	2	1

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17813>

Vitenskapelige artikler i pubmed (18)

Naess H, Gjerde G, Waje-Andreassen U
Ischemic stroke in patients older and younger than 80 years.
Acta Neurol Scand 2013 Nov 21. Epub 2013 nov 21
PMID: 24256324

Kvistad Christopher Elnan, Øygarden Halvor, Thomassen Lars, Waje-Andreassen Ulrike, Naess Halvor
Persistent middle cerebral artery occlusion associated with lower body temperature on admission.
Vasc Health Risk Manag 2013;9():297-302. Epub 2013 jun 17
PMID: 23807851

Fromm Annette, Thomassen Lars, Naess Halvor, Meijer Rudy, Eide Geir Egil, Kråkenes Jostein, Vedeler Christian A, Gerdtts Eva, Larsen Terje H, Kuiper Karel K-J, Laxdal Elin, Russell David, Tatlisumak Turgut, Waje-Andreassen Ulrike
The Norwegian Stroke in the Young Study (NOR-SYS): rationale and design.
BMC Neurol 2013 Jul 17;13(1):89. Epub 2013 jul 17
PMID: 23865483

Kvistad Christopher Elnan, Logallo Nicola, Oygarden Halvor, Thomassen Lars, Waje-Andreassen Ulrike, Naess Halvor
Elevated Admission Blood Pressure and Stroke Severity in Acute Ischemic Stroke: The Bergen NORSTROKE Study.
Cerebrovasc Dis 2013;36(5-6):351-4. Epub 2013 okt 30
PMID: 24192488

- Selvik Henriette A, Thomassen Lars, Logallo Nicola, Naess Halvor
Prior Cancer in Patients with Ischemic Stroke: The Bergen NORSTROKE Study.
J Stroke Cerebrovasc Dis 2013 Sep 25. Epub 2013 sep 25
PMID: 24075585
- Kvistad C E, Thomassen L, Waje-Andreassen U, Logallo N, Naess H
Body temperature and major neurological improvement in tPA-treated stroke patients.
Acta Neurol Scand 2013 Sep 20. Epub 2013 sep 20
PMID: 24111500
- Tveiten Arnstein, Ljøstad Unn, Mygland Åse, Naess Halvor
Leukoaraiosis is associated with short- and long-term mortality in patients with intracerebral hemorrhage.
J Stroke Cerebrovasc Dis 2013 Oct;22(7):919-25. Epub 2013 feb 21
PMID: 23433781
- Henriksen E H, Ljøstad U, Tveiten A, Naess H, Thomassen L, Mygland A
TPA for ischemic stroke in patients \geq 80 years.
Acta Neurol Scand 2013 May;127(5):309-15. Epub 2012 sep 18
PMID: 22988960
- Yesilot Barlas N, Putaala J, Waje-Andreassen U, Vassilopoulou S, Nardi K, Odier C, Hofgart G, Engelter S, Burow A, Mihalka L, Kloss M, Ferrari J, Lemmens R, Coban O, Haapaniemi E, Maaijwee N, Rutten-Jacobs L, Bersano A, Cereda C, Baron P, Borellini L, Valcarenghi C, Thomassen L, Grau A J, Palm F, Urbanek C, Tuncay R, Durukan Tolvanen A, van Dijk E J, de Leeuw F E, Thijs V, Greisenegger S, Vemmos K, Lichy C, Bereczki D, Csiba L, Michel P, Leys D, Spengos K, Naess H, Tatlisumak T, Bahar S Z
Etiology of first-ever ischaemic stroke in European young adults: the 15 cities young stroke study.
Eur J Neurol 2013 Nov;20(11):1431-9. Epub 2013 jul 10
PMID: 23837733
- Naess Halvor, Nyland Harald
Poststroke fatigue and depression are related to mortality in young adults: a cohort study.
BMJ Open 2013;3(3):. Epub 2013 mar 1
PMID: 23457330
- Lundervik Marianne, Fromm Annette, Haaland Oystein Ariansen, Waje-Andreassen Ulrike, Svendsen Frode, Thomassen Lars, Helland Christian A
Carotid intima-media thickness - a potential predictor for rupture risk of intracranial aneurysms.
Int J Stroke 2013 Oct 22. Epub 2013 okt 22
PMID: 24148788
- Kvistad C E, Logallo N, Thomassen L, Waje-Andreassen U, Brøgger J, Naess H
Safety of off-label stroke treatment with tissue plasminogen activator.
Acta Neurol Scand 2013 Jul;128(1):48-53. Epub 2013 jan 11
PMID: 23311439
- Naess Halvor, Nyland Harald, Idicula Titto, Waje-Andreassen Ulrike
C-reactive protein and homocysteine predict long-term mortality in young ischemic stroke patients.
J Stroke Cerebrovasc Dis 2013 Nov;22(8):e435-40. Epub 2013 jun 2
PMID: 23735372
- Gjerde G, Naess H
Risk factor burden predicts long-term mortality after cerebral infarction.
Acta Neurol Scand 2013 Jun 27. Epub 2013 jun 27
PMID: 23803011
- Lunde Lene
Can EQ-5D and 15D be used interchangeably in economic evaluations? Assessing quality of life in post-stroke patients.
Eur J Health Econ 2013 Jun;14(3):539-50. Epub 2012 jun 8
PMID: 22678657
- Waje-Andreassen U, Thomassen L, Jusufovic M, Power K N, Eide G E, Vedeler C A, Naess H
Ischaemic stroke at a young age is a serious event--final results of a population-based long-term follow-up in Western Norway.
Eur J Neurol 2013 May;20(5):818-23. Epub 2013 jan 7
PMID: 23293975
- Sand K M, Midelfart A, Thomassen L, Melms A, Wilhelm H, Hoff J M
Visual impairment in stroke patients--a review.
Acta Neurol Scand Suppl 2013.
PMID: 23190292
- Fromm A, Lundervold A J, Moen G, Skulstad S, Thomassen L
A vascular approach to mild amnesic cognitive impairment: a pilot study.
Acta Neurol Scand Suppl 2013.
PMID: 23190296

Sluttrapport: Strategiske midler - billediagnostikk 911593

Quantitative brain MR imaging in aging and neurodegenerative disorders

Prosjektansvarlig: **Arvid Lundervold** (arvid.lundervold@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

Sammendrag av oppnådde resultater

Formålet med dette tverrfaglige prosjektet har vært å etablere, utprøve og samordne programverktøy og prosedyrer i henholdsvis Stavanger og Bergen for avansert kvantitativ bildeanalyse av magnettomografiske opptak fra hjernen (strukturell- og funksjonell MRI). Anvendelsesområdet var i første rekke innen bilde-baserte undersøkelser og longitudinelle studier av kognitiv aldring, mild kognitiv svikt (MCI) og neurodegenerative lidelser som Parkinson's og Alzheimer's sykdom. Denne forskning vil på sikt kunne bedre diagnostikk av eldre pasienter med kognitiv svikt eller pasienter med mistanke om neurodegenerativ lidelse. Kvantitativ, strukturell og funksjonell bildediagnostikk vil også være viktig ved valg og evaluering av behandling vi har i dag og ved utvikling av nye terapiformer, og også for å kunne gi bedre, modell-baserte, statistisk prognoser i hvert enkelt sykdomstilfelle.

Prosjektet adresserer dermed utfordringen med økende forekomst av aldrende individer og aldersrelaterte hjernelidelser i befolkningen, samtidig som det tar del i utviklingen av den kanskje mest avanserte diagnostiske teknologi vi har i dag: kvantitativ multimodal hjerneavbildningimaging med tette bånd til informasjonsteknologi og dataanalyse. Prosjektet har derfor hatt sterk og tverrfaglig bred appell der både nevrobiologer, medisinere, psykologer og matematikere har vært knyttet til prosjektet. I prosjektet har Stavanger-noden, med fokus på demens og neurodegenerasjon, falt ut i siste del av prosjektperioden da leder (PI) for denne noden gikk over til overlegestilling i Bergen, og senere i Oslo. Bergen-noden har fokusert på metodeutvikling (multimodal bildeanalyse i tid og rom) og videre studert normal kognitiv aldring i multimodale, longitudinelle MR-opptak knyttet opp mot HV-prosjektet "Aging - cognition, imaging and genetics" ledet av Prof. Astri J. Lundervold.

Konsekvenser for helsetjenesten

Både i Stavanger og i Bergen er det nå, dels gjennom støtten til dette prosjekt, etablert sterke miljøer innen hjerneavbildning og bildeanalyse med relevans for videre kliniske studer av aldring og neurodegenerasjon.

Deltakere:

Arvid Lundervold (Prosjektleder, Uib/Uio), Mona Kristiansen Beyer (Prosjektleder, Haukeland/Sus), Astri Johansen Lundervold (Leder av forskningsgruppe, Uni/Uib), Alexandra Vik (PhD-kandidat, Ntnu/Uib), Are Losnegård (PhD-kandidat, Uib), Erik Andreas Hanson (PhD-kandidat, Uib), Judit Haasz (PhD-kandidat, Haukeland), Rune Eikeland (PhD-kandidat, Uib), Sveinung Fjær (PhD-kandidat, Uib), Erlend Hodneland (Postdoktor, Uib)

Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2010 til 2013

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2013	5	1	1
2012	8	3	-
2011	6	14	-
2010	5	11	1
Sum	24	29	2

Årsrapport for forskningsproduksjon 2013

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskingsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=17864>

Vitenskapelige artikler i pubmed (5)

Fjell Anders M, Westlye Lars T, Amlien Inge, Tamnes Christian K, Grydeland Håkon, Engvig Andreas, Espeseth Thomas, Reinvang Ivar, Lundervold Astri J, Lundervold Arvid, Walhovd Kristine B
High-Expanding Cortical Regions in Human Development and Evolution Are Related to Higher Intellectual Abilities.
Cereb Cortex 2013 Aug 19. Epub 2013 aug 19
PMID: 23960203

Malinsky Milos, Peter Roman, Hodneland Erlend, Lundervold Astri J, Lundervold Arvid, Jan Jiri
Registration of FA and T1-weighted MRI data of healthy human brain based on template matching and normalized cross-correlation.
J Digit Imaging 2013 Aug;26(4):774-85.
PMID: 23288436

Losnegård Are, Lundervold Arvid, Hodneland Erlend
White matter fiber tracking directed by interpolating splines and a methodological framework for evaluation.
Front Neuroinform 2013;7():13. Epub 2013 jul 26
PMID: 23898264

Haász Judit, Westlye Erling T, Fjær Sveinung, Espeseth Thomas, Lundervold Arvid, Lundervold Astri J
General fluid-type intelligence is related to indices of white matter structure in middle-aged and old adults.
Neuroimage 2013 Dec;83():372-83. Epub 2013 jun 19
PMID: 23791837

Hanson Erik A, Lundervold Arvid
Local/non-local regularized image segmentation using graph-cuts: application to dynamic and multispectral MRI.
Int J Comput Assist Radiol Surg 2013 Nov;8(6):1073-84. Epub 2013 jun 14
PMID: 23765212

Øvrige vitenskapelige artikler (1)

Turkay C, Lundervold A, Lundervold AJ, Hauser H
Hypothesis generation by interactive visual exploration of heterogeneous medical data.
In: Holzinger A, Pasi G (eds.) Human-Computer Interaction and Knowledge Discovery in Complex, Unstructured, Big Data.
Springer LNCS 7947, pp. 1-12, 2013.

Avlagte doktorgrader (1)

Are Losnegård
Segmentation of tubular structures in biomedical images
Disputert: August 2013
Hovedveileder: Arvid Lundervold

Del 5: Lister og registre

- **Tematisk oversikt over forskningsprosjektene**
- **Medisinske kvalitetsregistre knyttet til nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre**
- **Nasjonale medisinske kvalitetsregistre godkjent av HOD pr. desember 2013**
- **Forskningsbiobanker knyttet til nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre**
- **Avlagte doktorgrader 2013**
- **Manglende rapportering**

Tematisk oversikt over forskningsprosjektene

Blood	Side
Berentsen, Sigbjørn: The CAD5 study: Therapy for chronic cold agglutinin disease: A prospective, non-randomized international multicenter trial on the safety and efficacy of bendamustine and rituximab combination therapy (Forskningsprosjekt - 911812)	286
Bruserud, Øystein: Framtidig behandling av akutt myelogen leukemi - (i) effekt av ny molekylært målretta terapi og (ii) cytokinprofilar som eit klinisk verktøy for oppfølging etter antileukemisk terapi (Forskningsprosjekt - 911788)	297
Døskeland, Stein: Perturbation of cAMP signaling to improve drug delivery and cancer cell death (Forskningsprosjekt - 911740)	305
Kittang, Astrid: Cellular immunological functions in patients with myelodysplasia (Forskningsprosjekt - 911567)	551
Kristoffersen, Ann-Helen: Evidensbasert bruk og nytte av koagulasjonsanalyser (Forskerutdanning - dr.grad - 911457)	510
Cancer	Side
Aarstad, Anne: Livskvalitet og psykososiale faktorer hos hode/hals kreftpasienter (Strategiske midler - helsefag - 911604)	432
Aarstad, Hans: A study on HPV infection in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC): New options in HNSCC cancer treatment? (Kortidsprosjekt - 911814)	409
Aase Husby, Jenny: Functional imaging to promote individualized and targeted therapy in endometrial cancer. (Forskerutdanning - dr.grad - 911702)	225
Akslen, Lars: Biological Markers and Novel Targets in Aggressive Breast and Prostate Cancer (Forskningsprosjekt - 911628)	280
Barczyk, Malgorzata: Role of integrins in epithelial mesenchymal transition in cancer (Forskerutdanning - postdoc - 911584)	525
Beisland, Christian: Randomized trial to evaluate the benefit of nephrectomy in patients with metastatic renal cell treated with antiangiogenics - The CARMENA Study (Forskningsprosjekt - 911620)	285
Biermann, Martin: Multimodal utredning av cancer thyreoideae (Forskningsprosjekt - 911494)	289
Biermann, Martin: Multimodal utredning av differensiert thyreoideacancer (Strategiske midler - billeddiagnostikk - 911595)	417
Birkeland, Einar: Undersøkelser av resistensmekanismer mot taxaner med spesiell vekt på gener involvert i "BRCA1/2-kaskaden" hos brystkreftpasienter (Forskerutdanning - dr.grad - 911704)	143
Bjerkvig, Rolf: Targeting metabolic pathways in malignant brain tumours (Forskningsprosjekt - 911683)	541
Bjørge, Line: Targeted therapeutic strategies for anti-neoplastic activity in ovarian carcinomas - Towards individualized cancer therapy (Forskningsprosjekt - 911809)	291
Brauckhoff, Michael: Bergen Endocrine Tumor Study Group (Forskningsprosjekt - 911801)	294
Dahl, Olav: Gastrointestinal kreft, kliniske og molekylarbiologiske studier (Forskningsprosjekt - 911728)	303

Enger, Per: Stroma-induced drug resistance in brain tumors (Forskningsprosjekt - 911739)	307
Ersvær, Elisabeth: Disease- and treatment-induced immunomodulation in acute myeloid leukemia (AML) (Forskningsprosjekt - 911565)	308
Flågeng, Marianne: Growth-Factor Signalling and Estrogen Receptor Coactivators during Endocrine Treatment of Breast Cancer (Forskerutdanning - postdoc - 911652)	233
Foyen, Håvard: NATs - deres betydning for tumorigenese og utvikling av inhibitorer (Forskerutdanning - dr.grad - 911639)	504
Gansmo, Liv: Betydning av de ulike promotorer samt promotor-polymorfismer for ekspresjon av ulike splice-varianter og hemning / stimulering av nedstrømsgener for MDM2 (Forskerutdanning - dr.grad - 911535)	506
Gilja, Odd: Ultrasound-assisted treatment of inoperable pancreatic cancer (Forskningsprosjekt - 911797)	315
Gjertsen, Bjørn: Risk stratification and surveillance of targeted therapy in blood cancer through proteomics (Forskningsprosjekt - 911730)	317
Grudic-Feta, Amra: Targeting the Tumor Specific Energy Metabolism in Glioblastoma (Forskerutdanning - postdoc - 911777)	336
Gunnes, Maria: Long-term medical and social consequences of cancer in childhood and adolescence (Forskerutdanning - dr.grad - 911612)	157
Haldorsen, Ingrid: Functional imaging of endometrial cancer angiogenesis for monitoring tumor response to targeted therapy (Strategiske midler - billeddiagnostikk - 911596)	419
Haldorsen, Ingrid: Functional imaging of endometrial cancer angiogenesis for monitoring tumor response to targeted therapy. (Forskerutdanning - postdoc - 911462)	239
Hatfield, Kimberley: Benmargendotelceller i utviklingen av akutt myelogen leukemi (Forskerutdanning - postdoc - 911465)	241
Herfindal, Lars: Novel approaches in the treatment of AML: Nanoparticles as a delivery tool for both promising drug candidates and conventional drugs (Forskerutdanning - postdoc - 911463)	244
Hysing, Liv: Robust planning of pelvic intensity-modulated radiotherapy to spare the small bowel (Forskerutdanning - postdoc - 911718)	246
Janssen, Emiel: microRNA's as prognosticators and predictors in breast cancer (Forskningsprosjekt - 911790)	331
Jonsdottir, Kristin: Early breast cancer prognostication by genomics and proteomics (Forskerutdanning - dr.grad - 911450)	508
Kalland, Karl-Henning: Molecular marker and target discovery in prostate cancer by transcriptional reprogramming of prostate cells (Forskningsprosjekt - 911626)	332
Ke, Xisong: Screening of Natural Compounds Inhibiting Wnt/ β -catenin Activity in Prostate Cancer Stem Cells (Forskningsprosjekt - 911747)	335
Knutsvik, Gøril: Nye biologiske markører for aggressiv brystkreft, med vekt på molekylær klassifisering og tumor-vaskulær interaksjon (Forskerutdanning - dr.grad - 911637)	171
Kotopoulos, Spiros: SonoPlus+: Smart-bubble cancer therapy using ultrasound (Forskerutdanning - postdoc - 911779)	251
Lavik, Marta: Cancer and God-talk: The significance of the Bible for people living with incurable cancer (Utenlandsstipend - 911819)	411

Leiss, Lina: Stroma-induced drug resistance in brain tumors (Forskerutdanning - dr.grad - 911711)	177
Lien, Ernst: Endocrine therapy of Breast Cancer (Forskningsprosjekt - 911625)	344
Lorens, James: Targeting cancer stem cell, drug resistance and malignant traits with Axl receptor inhibitors: A new therapeutic strategy to treat advanced malignancy (Forskningsprosjekt - 911794)	346
Lønning, Per: Identifisering av normal-varianter samt epimutasjoner i kreftrelaterte gener som påvirker kreftrisikoen i befolkningen (Forskningsprosjekt - 911786)	352
Mannsåker, Bård: Betydning av MDM2 splicevarianter for induksjon av apoptose/senescence i normalvev og brystkreftsvulster samt respons på genotoksisk stress (cytostatika og strålebehandling) (Forskerutdanning - dr.grad - 911636)	181
Mellgren, Gunnar: Growth factor signalling and nuclear receptor coactivators in breast cancer (Forskningsprosjekt - 911568)	553
Miletic, Hrvoje: Suicide gene therapy of glioblastoma with lentiviral vectors (Forskningsprosjekt - 911805)	367
Pavlin, Tina: Novel MRI diffusion method for characterization of malignant brain tumor microstructure and assessment of early treatment response (Forskerutdanning - postdoc - 911576)	259
Qu, Yi: Dissecting the heterogeneity of cancer stem cells in a single cell-derived tumor: implications in anti-cancer drug development (Forskerutdanning - postdoc - 911778)	264
Reigstad, Inga: Extracellular matrix as determinant of tumor properties (Forskerutdanning - dr.grad - 911708)	191
Ræder, Maria: Molecular alterations for targeted therapy in metastatic gynecologic cancer (Forskerutdanning - postdoc - 911577)	268
Salvesen, Helga: Molecular alterations for targeted therapy in metastatic gynecologic cancer (Forskningsprosjekt - 911624)	386
Stefansson, Ingunn: Angiogenese og tumor-vaskulære interaksjoner ved endometriecancer (Forskerutdanning - postdoc - 911327)	533
Stokkevåg, Camilla: Secondary cancer risk estimation in paediatric cancer patients following radiotherapy (Forskerutdanning - dr.grad - 911759)	199
Straume, Oddbjørn: A randomized phase II trial comparing bevacizumab monotherapy with dacarbazine (DTIC) in treatment of malignant melanoma, focusing on angiogenic markers and prevention of hypertension. (Forskningsprosjekt - 911799)	393
Stuhr, Linda: Hyperbaric oxygen treatment on late radiation tissue injury (osteoradionecrosis) (Forskningsprosjekt - 911811)	394
Sundstrøm, Terje: Molecular biology of melanoma brain metastasis: Potential new therapeutic targets (Forskerutdanning - dr.grad - 911645)	203
Trovik, Jone: Individualized therapy based on molecular alterations in gynecologic cancer (Forskerutdanning - postdoc - 911717)	276
Waage, Jo: Real Time Elastografi og høyfrekvent B-Mode ultralyd til diagnostikk og stadieinndeling av endetarms svulster (Forskerutdanning - dr.grad - 911548)	221
Wagner, Marek: Role of the extracellular microenvironment and lymphatics in disease development and progression (Forskerutdanning - dr.grad - 911532)	520
Wang, Xiang: Cell-cell interactions during apoptosis of cancer cells (Forskningsprosjekt - 911623)	401

Ytre-Hauge, Kristian: Measurements of Radiation Dose outside the Treatment Volume in Radiation Therapy with Photons, Protons and Ions (Forskerutdanning - dr.grad - 911541) **522**

Cardiovascular

Side

Bortoli, Alessandro: Three-dimensional mapping of complex fractionated atrial electrograms for radiofrequency ablation of chronic (longstanding persistent) atrial fibrillation (Forskerutdanning - dr.grad - 911633) **146**

Butt, Noreen: Micros (Forskerutdanning - dr.grad - 911697) **148**

Dahle, Geir: Adrenerg blokkade ved kardioplegi og reperfusjon (Forskerutdanning - dr.grad - 911543) **152**

Davidson, Einar: Cardiac mechanic response to pressure overload (Forskerutdanning - postdoc - 911649) **229**

Gerds, Eva: FEMALEHEART (Forskningsprosjekt - 911736) **312**

Haaverstad, Rune: Myokardproteksjon og post-iskemisk hjertefunksjon ved reperfusjon etter kardioplegisk hjertestans, etter akutt hjerteinfarkt og ved ustabil koronarsyndrom (Forskningsprosjekt - 911689) **329**

Husby, Paul: Studier på endringer i kapillær permeabilitet og mikrosirkulasjon ved A: pulsatile sammenlignet med non-pulsatile perfusjon under kardiopulmonal bypass (CPB) med bruk av IABP (intraaortal ballong pumpe) under CPB; B: abdominal sepsis med abdominalt komp (Forskningsprosjekt - 911737) **325**

Isaksen, Kjetil: Exercise Training to Reduce Ventricular Arrhythmia in Patients with Ischemic Heart disease and ICD- The Ethic Study (Forskerutdanning - dr.grad - 911706) **166**

Larsen, Alf: Exercise Training to Reduce Ventricular Arrhythmia in Patients with Ischemic Heart disease and ICD- The Ethic Study (Forskningsprosjekt - 911748) **340**

Midtbø, Helga: Subklinisk kardiovaskulær endeorganskade ved inflammatorisk artropati (Forskerutdanning - dr.grad - 911700) **183**

Oterhals, Kjersti: Patient-reported outcomes in patients with aortic stenosis with and without aortic valve replacement (Forskerutdanning - dr.grad - 911712) **188**

Reed, Rolf: Løse bindevev og transkapillær væskebalanse (Forskningsprosjekt - 911685) **378**

Saeed, Sahrai: Masked hypertension in stroke: Presence and covariates in young patients with ischemic stroke (Forskerutdanning - dr.grad - 911772) **194**

Slettom, Grete: Comparisation of Percutaneous Catheter Based Intracoronary Pharmacological and Ischemic Induced Postconditioning Protocols Evaluated by Novel MRI Methods of Assessing Myocardial Infarct Size (Forskerutdanning - dr.grad - 911609) **198**

Timm Guthe, Hans: Transkapillær væskebalanse hos barn- metodeutvikling og kliniske studier (Forskerutdanning - dr.grad - 911441) **210**

Ueland, Per: Target Metabolite Profiling Tailored to Establish Novel Biomarkers of Common Diseases (Forskningsprosjekt - 911733) **395**

Valborgland, Torstein: Study of Myocardial Recovery after Exercise Training in Heart Failure(SmartEx) (Forskerutdanning - dr.grad - 911715) **214**

Congenital Disorders

Side

Brodwall, Kristoffer: Congenital heart defects in Norway – A nation-wide cohort study (Forskerutdanning - dr.grad - 911764) **147**

Houge, Gunnar: Epigenetisk dysfunksjon og genomisk ubalanse ved autisme og utviklingshemning (Forskningsprosjekt - 911744)	322
Sivertsen, Åse: Stress-related exposures, glucocorticoid receptor variants and risk of oral clefts. (Forskerutdanning - postdoc - 911381)	269
Skuladottir, Hildur: Leppe-, kjeve-, ganespalte: en studie av årsaksforhold og behandlingsforløp. (Forskerutdanning - dr.grad + utenlandsstipend - 911710)	197
Øyen, Nina: Folic acid supplementation in pregnancy - prevention of congenital heart defects? (Forskningsprosjekt - 911734)	405
Øyen, Nina: Is maternal folic acid supplementation beneficial for the newborn, but unsafe for the mother? (Forskningsprosjekt - 911629)	404

Eye	Side
-----	------

Bredrup, Cecilie: Identifisering av gener assosiert med arvelig øyesykdom (Forskerutdanning - postdoc - 911466)	227
Bredrup, Cecilie: Identifisering av molekylære mekanismer ved arvelige øyesykdommer (Forskningsprosjekt - 911688)	295
Rødahl, Eyvind: Translasjonell øyeforskning (Forskningsprosjekt - 911746)	381

Generic Health Relevance	Side
--------------------------	------

Andersen, Janice: Psykososial helse og livskvalitet ved akutt intermitterende porfyri og porphyria cutanea tarda (Forskerutdanning - dr.grad - 911696)	138
Biringer, Eva: Validering av måleverktøy til evaluering av koordinering og samhandling innan helsetenestene (Strategiske midler - samhandling - 911669)	485
Haugen, Arvid: Impact of a surgical checklist on safety culture, morbidity and mortality (Forskerutdanning - dr.grad - 911635)	159
Klausen, Olav: Behandlingslinjer og samhandling i helsetenesta (Strategiske midler - mindre helseforetak - 911518)	436
Laugaland, Kristin: Quality and safety within elderly health and care services - the role of transitions and interactions (Forskerutdanning - dr.grad - 911642)	174
Nortvedt, Monica: Regional helsefaglig forskningssatsing (Strategiske midler - helsefag - 911510)	558
Ranhoff, Anette: Aldring og helse (Strategiske midler - mindre helseforetak - 911516)	440

Infection	Side
-----------	------

Berg, Åse: Immunologisk og inflammatorisk respons ved malaria og HIV infeksjon (Forskerutdanning - dr.grad - 911539)	142
Berggreen, Ellen: Lymphangiogenesis and its role in periapical disease development (Forskningsprosjekt - 911684)	288
Langeland, Nina: Human immune response to Giardia lamblia infection and its implications for development of long term sequelae (Forskningsprosjekt - 911571)	552
Löhr, Iren: Multiresistent Klebsiella pneumoniae hos nyfødte. (Forskerutdanning - dr.grad - 911640)	179
Skjåstad, Rune: Antimicrobial effects in bacterial biofilm infections - An in vitro study of biofilm growth, antibiotic effect and adjunctive therapy for Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus epidermidis (Forskerutdanning - dr.grad - 911774)	196

Inflammatory and Immune System	Side
Bakke, Marit: The Roles of Epigenetic Mechanisms for the Development of Autoimmune Diseases (Forskningsprosjekt - 911742)	284
Bjånesøy, Trine: Changes in DNA Methylation in the Development of Autoimmune Addison's disease (Forskerutdanning - dr.grad - 911646)	145
Bårdsen, Kjetil: Betydning av transkripsjonsfaktoren Nrf2 ved kronisk fatigue (Forskerutdanning - dr.grad - 911775)	149
Gjertsen, Bjørn: Kjernefasilitet for væskestrømscytometri og celle-sortering (Forskningsprosjekt - 911505)	543
Hellesten, Alexander: Immuno-endocrine interactions in autoimmune Addison's disease (Forskerutdanning - dr.grad - 911701)	161
Johnsen, Svein: Maligne blodsykdommer ved primært Sjögrens syndrom (Forskerutdanning - dr.grad - 911695)	167
Larssen, Eivind: A proteomic approach to mechanisms for chronic fatigue (Forskerutdanning - dr.grad - 911613)	173
Lauvsnes, Maria: Kognitiv svikt ved revmatisk sykdom (Forskerutdanning - dr.grad - 911453)	176
Norheim, Katrine: Biological mechanisms for chronic fatigue in primary Sjögren's syndrome (Forskerutdanning - postdoc - 911783)	257
Omdal, Roald: Biological mechanisms for chronic fatigue (Forskningsprosjekt - 911807)	376
Svendsen, Øyvind: Humorale og cellulære responser på inflammasjon (Forskerutdanning - postdoc - 911721)	271
Injuries and Accidents	Side
Young, Sven: HIV og pasientsikkerhet ved ortopedisk skadekirurgi (Forskerutdanning - dr.grad - 911638)	222
Mental Health	Side
Aakerholt, Amund: Kvalitetsregister for rusbehandling (Strategiske midler - rus, infrastruktur - 911514)	483
Biringer, Eva: Community outreach teams as a means of improving inter-sectorial collaboration around service users with substance abuse and mental disorders (Strategiske midler - samhandling - 911668)	484
Bjørngaas, Hanne: Livskvalitet og psykisk helse hos barn med cerebral parese i et langtidsperspektiv (Forskerutdanning - dr.grad - 911443)	144
Bramham, Clive: Translational Psychiatry - genetic variation and dysfunction of human Arc (Forskningsprosjekt - 911690)	293
Egenberg, Kjersti: Familieinvolvering i rusbehandling (Strategiske midler - rus - 911529)	466
Enoksen, Espen: Nettverk og stimuleringsmidler (Strategiske midler - rus - 911521)	468
Flo, Elisabeth: Søvn, skiftarbeid og helse hos sykepleiere - en longitudinell studie - SUSSH (Forskerutdanning - dr.grad - 911540)	502
Gunnarshaug, Kari: Oppmerksomhetstrening i behandling av benzodiazepin-avhengige (Strategiske midler - rus - 911589)	469

Haak-Siepel, Françoise: [123I]FP-CIT SPECT in Dementia with Lewy bodies: Predictive power and clinical correlates (Forskerutdanning - dr.grad - 911714)	163
Haavik, Jan: Clinical and translational studies on impulsivity related disorders with emphasis on persistent ADHD (Forskningsprosjekt - 911686)	549
Hafting, Marit: Barn som pårørende i fastlegetjenesten (Forskningsprosjekt - 911743)	320
Hammar, Åsa: The neurocognitive profile in remitted MDD patients (Strategiske midler - psykisk helse - 911436)	442
Hartveit, Miriam: Interface between primary care and specialist mental health care - the referral letters (Strategiske midler - mindre helseforetak - 911599)	438
Haug, Thomas: Behandling av sosial fobi og panikkklidelse med en trinnvis behandlingsmodell (Forskerutdanning - dr.grad - 911320)	158
Havik, Odd: Regionalt forskningsnettverk - angst (Strategiske midler - psykisk helse - 911253)	444
Henriksen, Tone: Virtual darkness as additive treatment in acute mania – a randomized controlled trial (Strategiske midler - psykisk helse - 911678)	446
Hugdahl, Kenneth: The Neurophysiology of Auditory Hallucinations in Schizophrenia (Forskningsprosjekt - 911793)	324
Håland, Kjell: Barn eksponert for rus i svangerskapet (Strategiske midler - rus - 911528)	472
Håland, Kjell: Når omsorgen svikter: Barn i risiko for utvikling av psykiske vansker (Strategiske midler - rus - 911525)	470
Johannessen, Jan: Primary prevention of psychosis through interventions in the symptomatic prodromal phase (Strategiske midler - psykisk helse - 911508)	450
Johannessen, Jan: Regionalt forskningsnettverk - psykose (Strategiske midler - psykisk helse - 911313)	447
Johnsen, Erik: Bergen psykoseprosjekt 2 (Strategiske midler - psykisk helse - 911679)	451
Johnsen, Erik: How do genetic, clinical and treatment factors affect outcome in severe mental disorder (Nasjonal satsing - 911820)	496
Jøsendal, Ola: Benzodiazepin-avhengighet og kognitiv fungering (Strategiske midler - rus - 911526)	473
Kessler, Ute: The effect of electroconvulsive therapy on cognitive functioning - a randomized controlled trial in bipolar depression. (Forskerutdanning - dr.grad - 911648)	170
Kodal, Arne: Fra skolefravær til skolenærvær (Strategiske midler - psykisk helse - 911828)	453
Kvale, Gerd: Tvangslidelse (OCD): Behandling, mekanismer og prognostiske. (Strategiske midler - psykisk helse - 911754)	454
Larsen, Tor: TIPS III – rus og psykoser (Strategiske midler - psykisk helse - 911368)	456
Lebedev, Alexander: Depression & cognition in the elderly: a neuroimaging perspective (Strategiske midler - psykisk helse - 911825)	457
Lund, Anders: Regionalt forskningsnettverk - stemningslidelser (Strategiske midler - psykisk helse - 911361)	458
Lybæk, Helle: Epigenetisk dysregulering og mosaicisme som årsak til medfødte utviklingsavvik (Forskerutdanning - postdoc - 911459)	531

Løberg, Else-Marie: Amfetamin og psykose (Strategiske midler - rus - 911617)	475
Mavroconstanti, Thegna: Molecular pathology of candidate proteins involved in mental disorders (Forskerutdanning - dr.grad - 911542)	182
Milde, Anne: The effect of acute stress on the maturing brain: neuropsychological and neurophysiologic investigations of the survivors from the Norwegian terror 22/7 2011 attack on Utøya (Forskningsprosjekt - 911813)	366
Moltu, Christian: The Art and Science of Conducting Psychotherapy (Forskerutdanning - postdoc - 911719)	255
Nordgreen, Tine: eMeistring – Psykisk helse på nett (Strategiske midler - psykisk helse - 911826)	461
Ousdal, Olga: The effect of acute stress on the maturing brain: neuropsychological and neurophysiologic investigations of the survivors from the Norwegian terror 22/7 2011 attack on Utøya. (Forskerutdanning - postdoc - 911780)	258
Plessen, Kjersti: Emotional Regulation in children with ADHD (Strategiske midler - psykisk helse - 911827)	462
Posserud, Maj-Britt: Autistic problems from childhood to adolescence (Forskerutdanning - postdoc - 911723)	262
Rongve, Arvid: Genetiske forhold ved demens med lewylegemer (Forskerutdanning - postdoc - 911785)	265
Schmid, Wolfgang: The quality of the relationship as outcome predictor in music therapy with children with autism spectrum disorders (Forskningsprosjekt - 911800)	391
Siglen, Elen: Barn med alvorlig utviklingsavvik; foreldres parkvalitet og mors psykososiale helse (Strategiske midler - helsefag - 911822)	430
Skrede, Silje: Metabolic adverse effects of antipsychotic drugs (Forskerutdanning - postdoc - 911781)	270
Skutle, Arvid: ADHD blant rusavhengige (Strategiske midler - rus - 911527)	480
Stubhaug, Bjarte: A transdiagnostic approach to anxiety, depression and CFS/ME: Biological markers, psychological features and treatment effects (Strategiske midler - psykisk helse - 911608)	464
Trædal, Finn: Brukermedvirkning i tjenesteutvikling (Strategiske midler - rus - 911523)	482
Vederhus, Bente: Helserelatert livskvalitet hos ekstremt for tidlig fødte barn (Forskerutdanning - dr.grad - 911451)	215
Wehling, Eike: The contribution of olfactory assessment in the examination of cognitive decline (Forskerutdanning - postdoc - 911461)	278
Wergeland, Gro: Kognitiv atferdsterapi ved behandling av angstforstyrrelser hos barn og ungdom. (Forskerutdanning - dr.grad - 911375)	218
Ødegaard, Ketil: Pharmacogenomics of Mood Stabilizer response I Bipolar Disorder (Strategiske midler - psykisk helse - 911676)	465
Ødegaard, Ketil: Samhandling om psykiatriske pasienter på tvers av tjenestenivå - en prospektiv kohortstudie av 6000 pasienter innlagt i akuttpsykiatrien i Helse Bergen (Strategiske midler - samhandling - 911671)	490
Ødegaard, Ketil: The Norwegian randomized controlled trial of electroconvulsive therapy in treatment resistant depression in bipolar disorder (Forskningsprosjekt - 911627)	402

Metabolic and Endocrine	Side
Aukrust, Ingvild: Phenotypic heterogeneity of human glucokinase (MODY2) mutations. Structure, function and regulatory mechanisms (Forskerutdanning - postdoc - 911385)	523
Bolstad, Jon: Multidisciplinær tilnærming til behandling, oppfølging og rehabilitering av mennesker med sykelig overvekt (Strategiske midler - mindre helseforetak - 911517)	434
Carlsen, Siri: HbA1c som kvalitetsindikator i diabetesbehandlingen - muligheter og feilkilder. (Forskerutdanning - dr.grad - 911766)	150
Christensen, Monika: Inflammasjon ved primær hyperparathyreoidisme (Korttidsprosjekt - 911815)	406
Grytaas, Marianne: Primary aldosteronism: a study of diagnostic approach and treatment outcome in Western Norway (Forskerutdanning - dr.grad - 911769)	156
Gundersen, Lise: A translational approach to targeted treatment of diabetes: a node on structural and functional aspects of diabetes-associated proteins (Forskningsprosjekt - 911572)	547
Husebye, Eystein: Immunopathology of autoimmune Addison's disease: Development of novel diagnostics and predictive biomarkers (Forskningsprosjekt - 911735)	327
Irgens, Henrik: A whole-genome approach to monogenic and type 1 diabetes in children: Copy-number variation and exome screening (Forskerutdanning - dr.grad - 911531)	164
Iversen, Marjolein: DiaFoto - Effekten av telemedisinsk oppfølging av diabetesrelaterte fotsår i kommunehelsetjenesten på sårtilhelingstid sammenlignet med tradisjonell oppfølging i spesialisthelsetjenesten - en klynge ("cluster") randomisert kontrollert studie. (Forskerutdanning - postdoc - 911716)	248
Iversen, Marjolein: Effekten av telemedisinsk oppfølging av diabetesrelaterte fotsår i kommunehelsetjenesten sammenlignet med tradisjonell oppfølging i spesialisthelsetjenesten (Strategiske midler - samhandling - 911605)	489
Lewis, Aurelia: Characterisation of altered biomolecular interaction networks in insulin resistance and their evaluation as potential therapeutic targets (Forskningsprosjekt - 911682)	342
Løvås, Kristian: Novel modes of glucocorticoid replacement therapy in adrenal insufficiency (Forskningsprosjekt - 911806)	354
Madsen, André: Adipose tissue metabolism and relevance to obesity and diabetes (Forskerutdanning - dr.grad - 911692)	180
Markestad, Trond: Overvekt hos barn (Strategiske midler - fedme - 911602)	424
Mellgren, Gunnar: Laboratorium for analyse av små molekyler (Forskningsprosjekt - 911622)	364
Mellgren, Gunnar: Molecular determinants of response to endocrine therapy in breast cancer (Forskningsprosjekt - 911791)	362
Mellgren, Gunnar: Patofysiologi ved fedme (Strategiske midler - fedme - 911519)	422
Mohn, Jannike: Diabetesrelated psychosocial health, developing and implementing an evidence-based intervention in adults with type 1 diabetes 18-55 yrs (Forskerutdanning - dr.grad - 911545)	184
Molven, Anders: The SCHAD enzyme – A novel regulator of insulin secretion (Forskningsprosjekt - 911787)	368
Njølstad, Pål: Exome Sequencing in Monogenic Diabetes (Forskningsprosjekt - 911741)	373

Ræder, Helge: Clinical and molecular studies of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction (Forskerutdanning - postdoc - 911578)	266
Ræder, Helge: Protein signatures in pancreatic juice (Forskningsprosjekt - 911731)	380
Sagen, Jørn: Adipose tissue metabolism and relevance to obesity and diabetes (Forskningsprosjekt - 911691)	384
Søfteland, Eirik: The diabetic gut (Forskerutdanning - dr.grad - 911538)	206
Våge, Villy: Effekter av overvektskirurgi (Strategiske midler - fedme og mindre helseforetak - 911600)	426

Musculoskeletal

Side

Berg, Linda: MR av kandidater for lumbal skiveprotese: reliabilitet, relasjon til plager og endringer over tid (Forskerutdanning - dr.grad - 911693)	141
Engesæter, Ingvild: Hoftelddsdysplasi hos unge voksne (Forskerutdanning - dr.grad - 911547)	500
Hermansen, Erland: Pasientfornøydhhet og kliniske resultater etter tre ulike kirurgiske metoder for dekomprimering av Lumbal Spinal Stenose. En randomisert kontrollert studie som sammenligner laminarthrectomi, bilateral laminotomi og unilateral laminotomi med crossover. (Forskerutdanning - dr.grad - 911767)	162
Kadar, Thomas: En randomisert studie av sementerte hofteproteser med 5 ulike artikulasjoner (Forskerutdanning - dr.grad - 911534)	169
Laborie, Lene: Radiological indices of hip dysplasia and osteoarthritis at skeletal maturity in the 1989 Bergen Birth Cohort: associations with neonatal hip dysplasia, childhood growth and genetic predisposition (Forskerutdanning - dr.grad - 911449)	512
Schrama, Johannes: Deep infection after prosthetic joint surgery in patients with rheumatoid arthritis (Forskerutdanning - dr.grad - 911641)	195
Wilhelmsen, Ingvard: What characterizes individuals developing chronic whiplash? The HUNT-study (Korttidsprosjekt - 911817)	408
Øyen, Jannike: Hip fracture and cardiovascular disease: shared etiology? The Hordaland Health Study (Forskerutdanning - postdoc - 911651)	279

Neurological

Side

Berven, Frode: Clinical proteomics studies of multiple sclerosis (Forskningsprosjekt - 911560)	539
Bindoff, Laurence: Using pluripotent stem cells (iPSC) to model mitochondrial disease (Forskningsprosjekt - 911729)	290
Bjørkblom, Benny: Characterization of protein complexes in brains from patients with Parkinson's disease - a functional analysis of neuronal death and development of clinical biomarkers of the disease (Forskerutdanning - postdoc - 911575)	527
Doitsidou, Maria: Identifying molecular targets that halt neuronal degeneration in Parkinson's disease using a new C. elegans model (Forskerutdanning - postdoc - 911724)	230
Doitsidou, Maria: Identifying molecular targets that halt neuronal degeneration in Parkinson's disease using a new C. elegans model (Forskningsprosjekt - 911732)	304
Fjær, Sveinung: Utvikling og validering av vwmTR som indikator på de-/remyelinisering i dyremodeller for multippel sklerose. (Forskerutdanning - dr.grad - 911643)	154
Gjerstad, Michaela: Biology of sleep disorders in patients with Parkinson's disease (Forskerutdanning - postdoc - 911583)	234

Haugarvoll, Kristoffer: Clinical and genetic studies of familial parkinsonism and tremor (Forskerutdanning - postdoc - 911580)	243
Haugarvoll, Kristoffer: Identifying genetic causes of movement disorders in a homogeneous population (Korttidsprosjekt - 911816)	407
Hellard, Stephanie: Genome wide imaging genetics on the Betula cognition sample (Forskningsprosjekt - 911554)	321
Kvalheim, Tarja: Multi-metabolite profiling of brain tissue and serum for novel diagnostics of multiple sclerosis (Forskerutdanning - postdoc - 911699)	253
Lange, Johannes: Neuroinflammation in Parkinson's Disease (Forskerutdanning - postdoc - 911698)	254
Larsen, Jan: Nevroforskning og bevegelsesforstyrrelser i relasjon til eldre (Strategiske midler - bevegelsesforstyrrelser - 911511)	494
Larsen, Jan: The Norwegian ParkWest study (Forskningsprosjekt - 911792)	338
Lundervold, Arvid: Quantitative brain MR imaging in aging and neurodegenerative disorders (Strategiske midler - billediagnostikk - 911593)	566
Martinez, Aurora: Disorders of neurotransmitter synthesis: towards a therapeutic correction (Forskningsprosjekt - 911618)	360
Myrum, Craig: Translational Psychiatry - Genetic Variation and dysfunction of human Arc (Forskerutdanning - dr.grad - 911666)	185
Møller, Simon: Charactrisation of protein complexes in zebra fish models and brains from patients with Parkinson's Disease - Complementary funnctional analysis of neuronal death and development of clinical biomarkers of the disease (Forskningsprosjekt - 911556)	371
Møller, Simon: Iron and calcium homeostasis in the brain and its impact on Parkinson's Disease (Forskningsprosjekt - 911630)	372
Oppedal, Ketil: White-matter hyperintensities in mild dementia: Novel technology and prognostic significance (Forskerutdanning - dr.grad - 911546)	186
Pedersen, Kenn: Early detection of cognitive decline and dementia in Parkinson's disease (Forskerutdanning - postdoc - 911784)	261
Skouen, Jan: Virtual reality based training of arm motor function after stroke (Forskningsprosjekt - 911808)	392
Thomassen, Lars: Forskningsprogram Hjerneslag (Strategiske midler - hjerneslag - 911512)	563
Torkildsen, Øivind: Identifikasjon av biomarkører for å finne årsaken til multippel sklerose (Forskerutdanning - postdoc - 911653)	273
Torsvik, Janniche: Identifisering av nye gener som fører til mitokondriesykdom (Forskerutdanning - postdoc - 911720)	275
Tzoulis, Charalampos: Studies of polymerase-gamma (POLG) disease: investigating mechanisms & designing treatments (Forskerutdanning - postdoc - 911650)	535
Veiby, Gyri: Maternal neurological disease as a risk factor for pregnancy, delivery and adverse perinatal outcome (Forskerutdanning - dr.grad - 911325)	518
Wesnes, Kristin: Environmental risk factors in Multiple Sclerosis- a multinational case-control study (Forskerutdanning - dr.grad - 911771)	220
Zahl, Sverre: Management of benign external hydrocephalus (BEH) – surgical treatment or expectation? What are the consequences? (Forskerutdanning - dr.grad - 911439)	224

Arsland, Dag: Dementia Disease Initiation (Nasjonal satsing - 911821) **498**

Oral and Gastrointestinal	Side
Fiskerstrand, Torunn: Guanylat syklase C aktivering – betydning for utvikling av kronisk diare og inflammasjon i tarmen (Forskningsprosjekt - 911796)	310
Gilja, Odd: Ultrasound visualisation of tissue vascularity and strain for improved diagnostic performance (Forskningsprosjekt - 911738)	313
Hausken, Trygve: Funksjonell MRI og måltidsstimulert hjerneaktivitet (Strategiske midler - billeddiagnostikk - 911598)	421
Karlsen, Tom: Gut microbiota in intestinal and systemic inflammatory conditions (Forskningsprosjekt - 911802)	333
Tjora, Erling: Bukspyttkjertelfunksjon og insulinrespons hos pasienter med CEL-MODY og relaterte MODY-former (Forskerutdanning - dr.grad - 911452)	516
Tronstad, Rune: Kliniske og molekylære effekter av guanylat syklase-aktivering (Forskerutdanning - dr.grad - 911763)	211

Other	Side
Andersen, John: Mental helse og metabolisme etter bariatrisk kirurgi - ein kontrollert studie (Strategiske midler - helsefag - 911667)	428
Andersen, John: Predictive factors of success following obesity surgery (Forskerutdanning - postdoc - 911782)	226
Bakken, Marit: Legemiddelbruk og hoftebrudd (Forskerutdanning - dr.grad - 911773)	139
Cormack, Emmet: Translational Optical Imaging Unit (Forskningsprosjekt - 911789)	300
Egenberg, Kjersti: Avhengighet, anerkjennelse og identitet (Strategiske midler - rus - 911757)	467
Gilja, Odd: Billeddiagnostikk - MedViz - From vision to decision (Strategiske midler - billeddiagnostikk - 911509)	412
Grüner, Eli: Improved diagnostics in Positron Emission Tomography (PET) through the extraction of temporal characteristics from detector system and tissue (Strategiske midler - billeddiagnostikk - 911594)	418
Horne, Rolf: Samhandling mellom kommunale tenester og spesialisthelseteneste i habilitering av barn (Strategiske midler - samhandling - 911675)	488
Knappskog, Per: Identifisering av nye sykdomsgener (Forskningsprosjekt - 911810)	337
Lundervold, Astri: Aging - cognition, imaging and genetics (Forskningsprosjekt - 911687)	348
Lund-Johansen, Morten: Clinical and molecular studies of Vestibular Schwannoma (Forskningsprosjekt - 911804)	350
Moster, Dag: Long term follow up studies of newborns in Norway (Forskningsprosjekt - 911621)	370
Nesvåg, Sverre: Alkohol og folkehelse (Strategiske midler - rus - 911758)	477
Nesvåg, Sverre: Nevropsykologisk normalisering etter russtopp (Strategiske midler - rus - 911590)	478
Nesvåg, Sverre: Tid og avhengighet (Strategiske midler - rus - 911823)	479
Norheim, Ole: Prioritering på tvers av kliniske fagområder (Strategiske midler - prioritering - 911520)	492

Osberg, Camilla: Identifisering av enzymer som regulerer kroppens metabolisme via hormonregulering (Forskerutdanning - dr.grad - 911761)	187
Røthing, Merete: Å leve med Huntingtons sykdom; en studie av pårørendes hjelpebehov, mestringsstrategier og erfaringer med helsetjenesten (Forskerutdanning - dr.grad - 911670)	193
Storesund, Anette: Effekt på morbiditet og mortalitet av sjekklister i behandlingsforløpet for kirurgiske pasienter (Strategiske midler - helsefag - 911755)	431
Støve, Svein: Defekt N-terminal acetylering som årsak til sykdomsutvikling (Forskerutdanning - dr.grad - 911707)	202
Sønnesyn, Hogne: Prevalens og prognostiske konsekvenser av ortostatisk hypotensjon og kvitsubstansforandringer ved mild demens. (Forskerutdanning - dr.grad - 911694)	208
Tangvik, Randi: Underernæring og ernæringsbehandling i spesialisthelsetjenesten (Forskerutdanning - dr.grad - 911703)	209
Testad, Ingelin: Prevention of hospitalization and nursing home placement for persons with dementia (Forskerutdanning - postdoc - 911614)	272
Trønnes, Håvard: Long-term cognitive and health related consequences of preterm birth (Forskerutdanning - dr.grad - 911610)	213
Xu, Xiang: Functional characterization of iron-sulfur clusters in brain iron homeostasis and its impact on Parkinson's Disease (Forskerutdanning - postdoc - 911654)	537

Renal and Urogenital

Side

Eikefjord, Eli: Towards clinical application of MR renography. Optimization of technical performance and evaluation of clinical feasibility. (Forskerutdanning - dr.grad - 911713)	153
Reisaeter, Lars: Multiparametric MR (mpMR) in localised prostate cancer (Forskerutdanning - dr.grad - 911760)	192
Rørvik, Jarle: Quantitative assessment of kidney function using dynamic contrast enhanced MRI - a trans-disciplinary project (Forskningsprosjekt - 911745)	382
Vikse, Bjørn: Microdissection and proteomics for investigation of hypertensive kidney damage – from rats to patients (Forskningsprosjekt - 911619)	399

Reproductive Health and Childbirth

Side

Ebbing, Cathrine: Fostersirkulasjon og vekst, en ultralydstudie av sirkulatoriske prioriteringer, medikamenters påvirkning og potensielle prognostiske faktorer (Forskerutdanning - postdoc - 911581)	231
Gildestad, Trude: Maternal folic acid supplementation and congenital malformations. (Forskerutdanning - dr.grad - 911647)	155
Kessler, Jørg: Fosterets leversirkulasjon. Fordelingen av venøs og arteriell blodstrøm ved vekstforstyrrelser, foster anemi og tvilling-tvilling transfusjonssyndrom (Forskerutdanning - postdoc - 911384)	529
Kiserud, Torvid: CONIMPREG: befruktning-implanteringsintervallets betydning for vekst (Forskningsprosjekt - 911803)	336
Lund, Agnethe: Nye overvåkningsmetoder i diabetiske svangerskap (Forskerutdanning - dr.grad - 911765)	178
Markestad, Trond: Oppfølging av risikobarn (Forskningsprosjekt - 911798)	355
Rajkumar, Hemamaalini: CONIMPREG: befruktning-implanteringsintervallets betydning for vekst (Forskerutdanning - dr.grad - 911770)	190

Sande, Ragnar: Safe & Sound - Output settings in obstetric ultrasound (Forskerutdanning - dr.grad - 911533) **514**

Respiratory

Side

Clemm, Hege: Respiratoriske og arbeidsfysiologiske konsekvenser av ekstremt for tidlig fødsel (Forskerutdanning - dr.grad - 911705) **151**

Grønseth, Rune: Bronchoscopic findings in stable COPD: Airway microbiome-host interaction and biomarkers. (Forskerutdanning - postdoc - 911722) **237**

Johannessen, Ane: Lifestyle and environmental risk factors for COPD (Forskerutdanning - postdoc - 911579) **249**

Lind Eagan, Tomas: The human respiratory microbiome in healthy subjects and patients with COPD - predictors of COPD disease progression (Forskningsprosjekt - 911795) **345**

Storebø, Michael: Predictors of longitudinal changes in pulmonary diffusion capacity in the general population (Forskerutdanning - dr.grad - 911611) **201**

Svanes, Cecilie: KOLS, astma og allergi i tre generasjoner; arv, miljø og livsstil (Forskningsprosjekt - 911631) **555**

Vollsæter, Maria: Forebygging av fysiske, psykiske og kognitive vansker hos ekstremt for tidlig fødte barn. (Forskerutdanning - dr.grad - 911536) **217**

Stroke

Side

Hofstad, Håkon: SLAGBEHANDLINGSKJEDEN – BERGEN. Et samarbeidsprosjekt mellom 1. og 2. linjetjenesten (Strategiske midler - samhandling - 911673) **486**

Kvistad, Christopher: Sonothrombolysis in Acute Stroke Study (Forskerutdanning - dr.grad - 911776) **172**

Medisinske kvalitetsregistre knyttet til nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre

Registrene er sortert etter etableringsår

Rapportert av	Navn på registeret	Etablert
Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd	Nasjonalt Register for Leddproteser	1987
Flerregional behandlingstjeneste for kirurgi ved bensarkom	SSG centralregister og Norsk nasjonalt sarkomregister	1987
Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon	EBMT European Bone-Marrow Transplantation Registry	1990
Flerregional behandlingstjeneste for leppe-kjeveganespalte	Behandling av barn med LKG	1995
Nasjonal behandlingstjeneste for yrkesmedisinsk utredning av yrkesdykkere	Trykkfallsyke	1997
Nasjonal behandlingstjeneste for funksjonsforbedrende kirurgi på tetraplegi	Tetraoperasjoner	2000
Nasjonal kompetansetjeneste for Multippel sklerose	Norsk MS Register og Biobank	2001
Nasjonal kompetansetjeneste for hjemmerespiratorbehandling	Nasjonalt register for langtidsmekanisk ventilasjon	2002
Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd	Nasjonalt Korsbåndregister	2004
Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd	Nasjonalt Hoftebruddregister	2005
Regionalt kompetansesenter i lindrende behandling	PallReg, nasjonalt, webbasert register over palliative virksomheter	2007
Flerregional behandlingstjeneste for episkleral brachyterapi	Databaser med behandlingsmessige og kliniske data for hver pasient, Haukeland Universitetssykehus	2007
Nasjonal kompetansetjeneste for tropiske infeksjonssykdommer	Register for tropiske infeksjonssykdommer	2011
Flerregional behandlingstjeneste for leppe-kjeveganespalte	Norsk kvalitetsregister for LEPPE-KJEVEGANESPALTE	2011
Nasjonal kompetansetjeneste for søvn sykdommer (SOVno)	Regionalt kvalitetsregister for søvnforstyrrelser	2011
Nasjonal behandlingstjeneste for vestibularisschwannom	Database med en rekke registreringer på alle henviserte pasienter	2011
Nasjonal behandlingstjeneste for yrkesmedisinsk utredning av yrkesdykkere	Kvalitetsregister for Yrkesmedisinsk poliklinikk	2012
Flerregional behandlingstjeneste for episkleral brachyterapi	Elektronisk monitorering av pasientforløpet for pasienter med uvealt malignt melanom, Haukeland Universitetssykehus	2013
Nasjonal kompetansetjeneste i vestibulære sykdommer	Medisinsk kvalitetsregister for vestibulære sykdommer	2013
Nasjonal behandlingstjeneste for avansert brannskadebehandling	Brannskaderegister	2013
Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling	Kvalitetsregister for gjennomføring av elektiv hyperbarmedisinsk behandling	2013

Nasjonale medisinske kvalitetsregistre godkjent av HOD pr. desember 2013

Registre som benyttes i ett eller flere forskningsprosjekter i Helse Vest, er uthevet.

Les mer om de godkjente medisinske kvalitetsregistrene på <http://www.kvalitetsregistre.no/>

Navn på register	Helseregion
Norsk hjerteinfarktregister	Helse Midt-Norge
Norsk hjerneslagregister	Helse Midt-Norge
Norsk karkirurgisk register	Helse Midt-Norge
Norsk ryggmargsskaderegister	Helse Midt-Norge
Norsk hjertesviktregister	Helse Midt-Norge
Nasjonalt kvalitetsregister for ryggkirurgi	Helse Nord
Norsk register for arvelige og medfødte nevromuskulære sykdommer	Helse Nord
Norsk nakke- og ryggregister	Helse Nord
Nasjonalt register for hidradenitis suppurativa	Helse Nord
Nasjonalt 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 colorectalancerregister	Helse Sør-Øst
Nasjonalt prostatacancerregister	Helse Sør-Øst
Norsk nefrologiregister	Helse Sør-Øst
Nasjonalt register for døvblindhet	Helse Sør-Øst
Norsk ERCP-register (Gastronet)	Helse Sør-Øst
Norsk gynekologisk endoskopiregister	Helse Sør-Øst
Nasjonalt register for HIV	Helse Sør-Øst
Kvalitetsregister for demens	Helse Sør-Øst
Norsk kvinnelig inkontinensregister	Helse Sør-Øst
Norsk Pacemaker og ICD-register	Helse Sør-Øst
Det norske hjertekirurgiregisteret	Helse Sør-Øst
Nasjonalt hjertestansregister	Helse Sør-Øst
Nasjonalt register for barnekreft	Helse Sør-Øst
Nasjonalt register for brystkreft	Helse Sør-Øst
Nasjonalt register for føflekkreft	Helse Sør-Øst

Nasjonalt register for gynekologisk kreft	Helse Sør-Øst
Nasjonalt register for lungekreft	Helse Sør-Øst
Nasjonalt register for malignt lymfom og kronisk lymfatisk leukemi	Helse Sør-Øst
Norsk diabetesregister for voksne	Helse Vest
Norsk intensivregister	Helse Vest
Leppe- kjeve-ganespalterregisteret	Helse Vest
Nasjonalt register for KOLS	Helse Vest
Nasjonalt register for leddproteser	Helse Vest
Nasjonalt hoftebruddregister	Helse Vest
Nasjonalt korsbåndregister	Helse Vest
Norsk MS-register og biobank	Helse Vest
Nasjonalt register for invasiv kardiologi	Helse Vest
Norsk Nyrebiopsiregister	Helse Vest
Nasjonalt register for organspesifikke autoimmunne sykdommer	Helse Vest
Nasjonalt register for langtidsmekanisk ventilasjon	Helse Vest
Norsk porfyriregister	Helse Vest
NorArtritt	Helse Vest

Forskningsbiobanker knyttet til nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre – rapportert i 2013

Biobankene er sortert etter etableringsår

Rapportert av	Biobankens navn eller betegnelse	Etablert
Flerregional behandlingstjeneste for kirurgi ved bensarkom	Avdeling for Patologi "Gades institutt"	2000
Nasjonal kompetansetjeneste for tropiske infeksjonssykdommer	Diagnostisk og forskningsbiobank for primære og ervervede immunsviktilstander og alvorlige infeksjonssykdommer	2004
Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft	Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin	2004
Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon	U.s. av cellulær immunitet/immunsvikt etter STC-transplantasjon	2006
Nasjonal kompetansetjeneste for Multipel sklerose	Norsk MS Register og Biobank	2007
Nasjonal behandlingstjeneste for yrkesmedisinsk utredning av yrkesdykkere	Økning av S100-B og nevrosesifikk enolase i veneblod som mulige indikatorer for påvirkning av CNS ved trykkfallsyke og HBOT	2007
Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB)	Generell biobank: Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser	2008
Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd	Gen-bank for pasienter med løse hofteproteser	2008
Nasjonal kompetansetjeneste i gastroenterologisk ultralyd	Gastrobiobank	2010
Nasjonal kompetansetjeneste for søvnsykdommer (SOVno)	Regionalt kvalitetsregister for søvnforstyrrelser	2011
Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft	Arvelig kreft (forskningsbiobank)	2011
Nasjonal kompetansetjeneste for hjemmerespiratorbehandling	BioBank ved senter for søvnmedisin	2011
Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft	DNA-BONus (forskningsbiobank)	2012

Avlagte doktorgrader 2013

Navn	Avlagt	Kandidatens fagbakgrunn	Hovedveileder ¹⁵
Anders Hovland	oktober	Psykologi	Ståle Pallesen, Inger Hilde Nordhus
Ane Wilhelmsen-Langeland	oktober	Psykologi	Bjørn Bjorvatn
Anita Wergeland	oktober	Naturvitenskap	Stein Døskeland, Anne Jonassen
Ann-Helen Kristoffersen	oktober	Medisin	Sverre Sandberg
Are Losnegård	oktober	Naturvitenskap	Arvid Lundervold
Arild Andre Østhus	oktober	Medisin	Hans Jørgen Aarstad
Asle Hirth	februar	Medisin	Gottfried Greve
Cagatay Turkey	november	Naturvitenskap	Helwig Hauser
Can T. Xu, Lund universitet	desember	Naturvitenskap	Stefan Andersson-Engels, Lund universitet
Christian Arvei Moen	mai	Medisin	Knut Matre
Dag Aurlien	mai	Medisin	Erik Taubøll, UiO
Dominik Piston	november	Naturvitenskap	Simon Geir Møller
Elisabeth Flo	februar	Psykologi	Bjørn Bjorvatn, Ståle Pallesen
Elisabeth Toverud Landaas	august	Medisin	Jan Haavik
Elisabeth Wik	september	Medisin	Helga Birgitte Salvesen
Erling Tjora	november	Medisin	Pål Rasmus Njølstad
Even Birkeland	september	Naturvitenskap	Helga Birgitte Salvesen
Ferenc Macsali	juni	Medisin	Francisco Gomez Real
Guro Árdal	november	Psykologi	Åsa Hammar
Gyri Veiby	november	Medisin	Nils Erik Gilhus
Hanne Eknes Puntervoll	desember	Naturvitenskap	Lars A. Akslen, Anders Molven
Hanne Haslene-Hox	oktober	Naturvitenskap	Helge Wiig
Hanne Kristin Fredly	januar	Medisin	Øystein Bruserud
Harald Hrubos-Strøm, UiO	januar	Medisin	Toril Dammen, UiO
Håvard Moksnes, Idrettshøgskolen	mai	Helsefag/-vitenskap	May Arna Risberg, UiO
Hege Kristin Brekke	november	Medisin	Paul Husby
Håvard Dale	februar	Medisin	Lars B. Engesæter
Håvard Foyn	august	Naturvitenskap	Thomas Arnesen
Inderjit Kaur Daphu	desember	Naturvitenskap	Frits Alan Thorsen
Ingvild West Saxvig	april	Naturvitenskap	Bjørn Bjorvatn
Ingvild Øvstebø Engesæter	november	Medisin	Karen Rosendahl
Jarle Svalestad	oktober	Odontologi	Sølve Hellem
Jørn Skavland	august	Naturvitenskap	Bjørn Tore Gjertsen
Kim Nylund	januar	Medisin	Trygve Hausken, Odd Helge Gilja
Kjell Erik Strømskag, NTNU	august	Medisin	Dagny Faksvåg Haugen
Kjell Krüger	mai	Medisin	Jonn-Terje Geitung
Kjell Matre	april	Medisin	Jonas Fevang
Kristian Smeland Ytre-Hauge	desember	Naturvitenskap	Dieter Röhrich
Kristin Jonsdottir	mai	Naturvitenskap	Emilius A. M. Janssen
Lene Bjerke Laborie	september	Medisin	Karen Rosendahl
Lise Fismen	oktober	Naturvitenskap	Asbjørn Svardal
Liv Beathe Gansmo	desember	Naturvitenskap	Per Eystein Lønning
Marek Wagner	august	Naturvitenskap	Rolf Bjerkvig
Mari Strand	februar	Psykologi	Åsa Hammar
Marit Sverresdotter Sylte	mai	Helsefag/-vitenskap	Bjørn Bolann

¹⁵ 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 ¹⁵
Marius Veseth	januar	Psykologi	Per Einar Binder
Minna Hynninen	februar	Psykologi	Inger Hilde Nordhus
Miriam Sandvik	mai	Medisin	Bjørn Egil Vikse
Monica Hellesøy	mai	Naturvitenskap	James Lorens
Morten Duus Odberg	januar	Medisin	Irene Bircow Elgen
Nils Petter Oveland	oktober	Medisin	Hans Morten Lossius
Nina Louise Jepsen	mai	Medisin	Clement S Trovik, Øyvind S Bruland, UiO
Njål Brekke	september	Naturvitenskap	Eli Renate Gruner
Ragnar Kvie Sande	juni	Medisin	Torvid Kiserud
Rita Grude Ladstein	januar	Medisin	Lars A. Akslen
Rune Kroken	januar	Medisin	Erik Johnsen
Sigrun Margrethe Hjelle	januar	Naturvitenskap	Bjørn Tore Gjertsen
Silja Torvik Griffiths	november	Medisin	Irene Bircow Elgen
Sofia Frost Widnes	oktober	Farmasøyt	Jan Didrik Schøtt
Sonia Gavasso	mars	Naturvitenskap	Christian Vedeler, Kjell-Morten Myhr
Stig Wergeland	januar	Medisin	Lars Bø
Taweeporn Siripornmongcolchai	august	Naturvitenskap	Clive Bramham
Tore Grimstad	mars	Medisin	Trygve Hausken
Trude Gundersen Lehmann	januar	Medisin	Lars Birger Engesæter
Trude Skogstrand	mars	Naturvitenskap	Bjørn Egil Vikse
Trygve Ottersen	april	Medisin	Ole Frithjof Norheim
Yi Qu	mai	Naturvitenskap	Karl-Henning Kalland
Øystein Gøthesen	november	Medisin	Ove Furnes
Åsmund Rognerud Birkeland	mai	Naturvitenskap	Helwig Hauser

Tabellen og figuren nedenfor viser andelen rapporterte doktorgrader etter kandidatens fagbakgrunn. Andelen med helsefaglig bakgrunn er mindre enn de to foregående årene, mens andelen med naturvitenskapelig bakgrunn har økt.

Tabell 27: Rapporterte doktorgrader etter kandidatens fagbakgrunn, 2007 – 2013

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Medisin	53 %	60 %	48 %	63 %	50 %	48 %	48 %
Naturvitenskap	35 %	24 %	26 %	16 %	33 %	41 %	36 %
Helsefag		8 %	8 %	16 %	14 %	8 %	3 %
Psykologi	5 %	6 %	12 %	5 %	2 %	3 %	10 %
Andre	8 %	2 %	2 %				2 %
Antall	40	62	50	63	42	59	69

Manglende rapportering

Noen prosjekter som har fått forskningsmidler fra Helse Vest i 2013, har ikke sendt rapport gjennom tilsendt lenke til rapporteringsskjema.

Sluttrapporter ble innført fra og med rapporteringsåret 2010. eRapport fungerer slik at dersom man har fått valget mellom sluttrapport og vanlig årsrapport, så vil systemet fortsette å sende ut rapportlenker inntil man har sluttrapport. Det betyr også at stadig flere vil få tilsendt rapportskjema selv om de ikke har hatt finansiering i rapporteringsåret. Jo lengre tid det er siden finansieringen, jo større sjanse er det selvfølgelig for at e-postadresser i våre arkiv er feil. I listen under over de som ikke har rapportert, er sluttrapporter markert.

Fritak for rapportering

Følgende prosjekter er fritatt for årsrapportering 2013:

Postdoktorstipend, 911615: *Cardiac dysfunction in pressure overload - links to overt heart failure.*

Prosjektansvarlig: **Dana Cramariuc**, Helse Bergen HF

Doktorgradsstipend, 911768: *Metabolic inflammation before and after profound fat loss.*

Prosjektansvarlig: **Dag Jone Fadnes**, Helse Førde HF

Postdoktorstipend, 911380: *Svangerskapsforhold og senere nyresykdom hos mor og barn.*

Prosjektansvarlig: **Bjørn Egil Vikse**, Helse Bergen HF

Strategiske midler, 911672: *Continuity of care as affected by the process of moving patients from the hospital to the municipal health care service.*

Prosjektansvarlig: **Else C. Rustad**, Helse Fonna HF

Utsettelse av rapportering

Noen har fått godkjent utsettelse av faglig rapportering i 2013. Dette gjelder følgende prosjekter:

Forskningsprosjekt, 911563: *Skjoldbruskkjertelkreft.*

Prosjektansvarlig: **Jan Erik Varhaug**, Helse Bergen HF

Doktorgradsstipend, 911709: *Preventing opioid relapse and overdose following discharge from detoxification or imprisonment.*

Prosjektansvarlig: **Arild Opheim**, Helse Bergen HF

Manglende respons

For at rapportering skal kunne foregå på riktig måte, er sekretariatet avhengig av oppdaterte e-postadresser, og det er prosjektleders ansvar å melde endringer, noe som også blir påpekt i tildelingsbrevene. Følgende har ikke rapportert:

Doktorgradsstipend, 911762: *Suicide gene therapy of glioblastoma with lentiviral vectors.*

Prosjektansvarlig: **Jubayer Al Hossain**, Helse Bergen HF

Postdoktorstipend, 911582: *The transcription factor p63 - its transcriptome and counteraction of prostate carcinogenesis.*

Prosjektansvarlig: **Kari Rostad**, Helse Bergen HF

Strategiske midler, 911674: *Tverrfaglig alkoholintervensjon i primærhelsetjenesten - et potensial for samhandling?*

Prosjektansvarlig: **Kristian Oppedal**, Helse Stavanger HF

Strategiske midler, 911601: *Fedme, ernæring og komorbiditet.*

Prosjektansvarlig: **Ottar Nygård**, Helse Bergen HF

ISSN 1504-8659

ISBN 978-82-8045-028-9