

Faglig rapportering 2005

Forskningsprosjekter
Nasjonale funksjoner
Nasjonale og regionale kompetansesentre



Forord

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

Nytt for 2005 er at det ble delt ut i overkant av kr. 6,5 mill. til belønningsmidler for forskningsproduksjon i form av doktorgrader og artikler i de høyest rangerte tidsskriftene. Bruken av disse midlene, som forutsettes brukt til forskning, er kort omtalt under del 1.

Rapporten beskriver ellers den faglige aktiviteten for 2005, og er bygd opp på følgende måte:

- Del 1: Hovedinntrykkene fra rapporteringen
- Del 2: Presentasjon av landsfunksjoner, flerregionale funksjoner, nasjonale og regionale kompetansesentre
- Del 3: Presentasjon av forskningsprosjekter

Dataene fra forskningsprosjektene legges i et søkbart forskningsregister, som nå inneholder data fra årene 2003, 2004 og 2005. Registeret finnes på nettsiden til Det regionale samarbeidsorganet.

Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning v/forskningsrådgiver Sølvi Lerfald og IS-konsulent Reidar Thorstensen er ansvarlige for gjennomføringen av rapporteringen.

Helse Vest RHF
31. januar 2006

Odd Søreide
Fagdirektør
Leder for Det regionale samarbeidsorganet

Det regionale samarbeidsorganets nettside:
<http://www.helse-bergen.no/forskning/samarbeidsorganet>

Lerfald S, Thorstensen RC

*Faglig rapportering 2005, Forskningsprosjekter,
Nasjonale funksjoner, Nasjonale og regionale kompetansesentre*

Forskningsrapport 2006-01, ISBN 82-8045-012-2

Trykk: Hustrykkeriet, Helse Bergen HF
1. opplag: 500 eksemplarer
Elektronisk versjon, Det regionale samarbeidsorganet.

Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning
Armauer Hansens hus
Haukeland Universitetssjukehus
N-5021 Bergen, Norway
Telefon + 47-55975535
Telefax + 47-55976088
E-mail: kkf@helse-bergen.no

ISSN 1502-6140
ISBN 82-8045-012-2

Forord.....	1
--------------------	----------

Del 1: Hovedinntrykk fra rapporteringen

Nasjonale og regionale funksjoner	10
Hvem og hva	10
Nøkkeltall	10
Kvalitetsregistre	12
Finansiering av prosjekter knyttet til funksjonene	12
Årets tre på topp i vitenskapelige artikler – nasjonale og regionale funksjoner	13
Helse Vests forskningsmidler 2005.....	13
Hvem og hva	13
Forskningsproduksjon 2005	14
Fordeling på fagområde	14
Årets topplister	16
Hovedtrekk fra funksjoner og prosjekter	16
Belønning av produktive forskningsmiljø.....	18

Del 2: Rapporter fra landsfunksjoner, flerregionale funksjoner, nasjonale og regionale kompetansesentra

Regionale kompetansesentre:

Kompetansesenter for arvelig kreft.....	20
Kompetansesenter for genterapi.....	23
Kompetansesenter for klinisk forskning	27
Kompetansesenter for lindrende behandling (sammen med Haraldsplass diakonale sykehus).....	32
Kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri (ett av tre sentra i Norge) 35	
Kompetansesenter i sykehushygiene	38
Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter (RAKOS)	41

Nasjonale kompetansesentre:

Nasjonalt kompetansesenter i hyperbarmedisin og landsfunksjon i elektiv hyperbarmedisinsk behandling.....	42
Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser	45
Nasjonalt kompetansesenter for helsetjenestens kommunikasjonsberedskap (KoKom) 49	
Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser	51
Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose. Nasjonalt register.	56
Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi.....	63
Nasjonalt kompetansesenter for søvn sykdommer	66
Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI), 72	
Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi	79
Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling	83
Nasjonalt kompetansesenter i porfyri sykdommer (NAPOS).....	86
Nasjonalt kompetansesenter i tropesykdommer og importerte infeksjonssykdommer 89	

Nasjonalt kompetanseseter i vestibulære sykdommer.....	92
--	----

Landsfunksjoner:

Avansert brannskadebehandling.....	94
Behandling med keratoprotese	97
Strålekniv	98

Flerregionale funksjoner:

Behandling av barn med leppe-kjeve-ganespalte.....	100
Cochlea implantat – behandling av voksne.....	102
Epikleral brachyterapi.....	103
Intersex.....	104

Del 3: Rapporter fra forskningsprosjekter (etter prosjektansvarlig)

Akslen, Lars A.	107
Andreassen, Andreas	109
Apeland, Terje	110
Aragay, Anna.....	111
Arthursson, Astvaldur	112
Bakke, Marit	114
Bakke, Per	115
Berentsen, Sigbjørn.....	117
Berge, Kjetil	118
Berge, Rolf.....	119
Berle, Jan.....	121
Berstad, Arnold	123
Beyer, Mona.....	125
Bindoff, Laurence.....	126
Biringer, Eva.....	128
Bivol, Liliana.....	130
Bjerknes, Robert.....	131
Bjerkvig, Rolf.....	132
Bjorvatn, Asfaneh.....	133
Bjørkvik, Jofrid	134
Blåka, Gunnhild	136
Bolstad, Anne	138
Boyesen, Marit.....	140
Brydøy, Marianne	142
Bø, Lars	144
Baak, Jan.....	146
Carlsson, Anniken	148
Chrisanthar, Ranjan	149
Christiansen, Rolf.....	150
Dahl, Olav og Bruslerud, Øystein	151
Dahl, Julie	153

Dahl, Olav	155
Davidsen, Pål.....	157
Do, Thien.....	158
Dorløchter, Ludger.....	160
Døskeland, Stein	161
Ebbing, Cathrine	163
Eide, Martha	164
Engelsen, Ingeborg	166
Erichsen, Martina.....	167
Erichsen, Kari.....	168
Fanneløp, Tord	170
Fladmark, Kari.....	172
Flaatten, Hans.....	174
Furnes, Ove	175
Giske, Tove.....	178
Gjerde, Jennifer.....	179
Gjertsen, Bjørn	180
Goplen, Fredrik	182
Grewal, Harleen	183
Guldbrandsøy, Kari	185
Gullberg, Donald	186
Gulsvik, Amund.....	187
Guttormsen, Anne Berit	190
Gøransson, Lasse.....	191
Hagen, Ellen M.	193
Halding, Anne-Grethe.....	194
Halstensen, Alfred	195
Halvorsen, Thomas.....	197
Haugen, Oddbjørn	198
Hausken, Trygve.....	200
Heiervang, Einar	202
Heikkilä, Reino	204
Helland, Christian	205
Hirth, Asle	207
Hoff, Dag	208
Houge, Gunnar	210
Hove, Oddbjørn.....	212
Ho-Yen, Signe	214
Hugdahl, Kenneth	215
Husby, Paul	220
Husebye, Eystein.....	222
Haaheim, Lars	224
Haavik, Jan	226
Immervoll, Heike	230
Israel, Pravin.....	231
Iversen, Vegard.....	232
Iversen, Bjarne	233
Joa, Inge	236
Jonsson, Roland	237
Jørgensen, Hugo	240

Kalland, Karl-Henning	242
Knappskog, Stian	244
Knappskog, Per	245
Konstantinova, Svetlana	246
Kristiansen, Gunn	248
Laberg, Jon	250
Langeland, Nina	251
Larsen, Alf Inge	253
Larsen, Terje.....	255
Larsen, Anette.....	256
Larsen, Jan Petter.	257
Laxdal, Elin.....	259
Leh, Sabine.....	261
Lie, Rolv	263
Lien, Ernst.....	264
Lorens, James	266
Luckmann, Steven.....	268
Lund, Anders	269
Lunde, Linn-Heidi.....	271
Lund-Johansen, Morten	272
Luukko, Keijo	274
Lybæk, Helle	276
Lærum, Birger	278
Lerum, Ole Didrik.....	280
Lønning, Per Eystein.....	281
Malen, Hiwa.....	284
Manhenke, Cord.....	286
McCormack, Emmet	287
Mellgren, Gunnar	289
Molnes, Janne	291
Moster, Dag.....	292
Mølster, Anders	293
Nilsen, Dennis	294
Njølstad, Pål.....	295
Norekvål, Tone	302
Nygård, Ottar	304
O'Donnall, Maire	305
Olofsson, Jan.....	307
Onarheim, Henning.....	310
Owe, Jone Furlund.....	311
Pathak, Sharad	313
Pedersen, Paal-Henning.....	314
Pönitz, Volker	315
Rosedahl, Karen og Heiervang, Einar.....	317
Ryningen, Anita	318
Rørvik, Jarle	320
Røst, Therese.....	321
Sandberg, Sverre	322
Schuster, Peter	324
Seljeskog, Esben	326

Severinsson, Elisabeth.....	327
Sigurdsson, Helgi.....	328
Sivertsen, Åse.....	329
Skadberg, Øyvind.....	330
Skorpen, Aina og Øye, Christine	331
Skorve, Jan.....	332
Sommerfelt, Kristian.....	334
Steen, Vidar.....	336
Stefansson, Ingunn	338
Stige, Brynjulf.....	339
Storaas, Torgeir.....	340
Staal, Eva Marianne.....	342
Svanes, Cecilie.....	344
Svendsen, Øyvind	346
Søiland, Håvard.....	347
Taxt, Torfinn.....	349
Thorsen, Frits og Enger, Per Eyvind.....	351
Torsvik, Ingrid.....	352
Totland, Cecilie.....	353
Tronstad, Karl	354
Ulvik, Atle	356
Varhaug, Jan.....	357
Vedeler, Christian	359
Vesterhus, Mette.....	363
Vintermyr, Olav	365
Vollset, Stein Emil	366
Vaage, Aina Basilier	370
Vågnes, Øyvind.....	372
Waje-Andreassen, Ulrike.....	374
Wiker, Harald.....	376
Ørn, Stein	379
Øvrebø, Kjell.....	381
Aarsetøy, Hildegunn.....	382
Årsland, Dag	383
Manglende rapportering.....	384
Tematisk stikkordsliste i henhold til forskningsområde	386

Tabeller og figurer

Tabell 1: Landsfunksjoner, nasjonale og regionale kompetansesentre	10
Tabell 2: Forskningsproduksjon fordelt på kategori, 2003 - 2005	11
Tabell 3: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2005.....	14
Tabell 4: Toppliste innen forfatterskap 2005	16
Tabell 5: Vitenskapelige artikler og doktorgrader 2005	17
Tabell 6: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2005.....	17

Figur 1: Vitenskapelige publikasjoner pr. årsverk, 2003 – 2005	11
Figur 2: Finansiering av forskningsprosjekter tilknyttet nasjonale og regionale funksjoner...	12
Figur 3: Forskningsprosjektene 2005 fordelt på område	15
Figur 4: Vitenskapelige artikler 2005 fordelt på område	15
Figur 5: Økning i vitenskapelig artikler og annen forskningsproduksjon 2003 – 2005.....	17

Del 1:

Hovedinntrykk fra rapporteringen

Nasjonale og regionale funksjoner

Hvem og hva

Det ble sendt ut elektronisk skjema til 28 nasjonale og regionale funksjoner, fordelt på:

Tabell 1: Landsfunksjoner, flerregionale funksjoner, nasjonale og regionale kompetansesentre, fordelt på kategori og tilhørighet

Kategori	Helse Bergen	Helse Stavanger	Antall
Landsfunksjoner	4	0	4
Flerregionale funksjoner	4	0	4
Nasjonale kompetansesentre	12	1	13
Regionale kompetansesentre	6	1	7
Sum	26	2	28

28 landsfunksjoner, flerregionale funksjoner, nasjonale og regionale kompetansesentre (samlebegrep = funksjonene) har rapportert sin virksomhet i 2003. Landsfunksjonen for elektiv hyperbarmedisinsk behandling og kompetansesenter for hyperbarmedisin har levert en felles rapport. Alle funksjoner som har fått status som nasjonal eller regional funksjon har rapportert i 2004.

Funksjonene beskriver hovedoppgavene og aktivitet i 2005. Det rapporteres både på nøkkeltall og i form av en tekstlig beskrivelse av aktiviteter knyttet til foretakenes fire hovedoppgaver (pasientbehandling, utdanning av helsepersonell, forskning og opplæring av pasienter og pårørende), og der eventuelle endringer i forhold til året før også er beskrevet. For nærmere informasjon om hver enkelte funksjon, se rapportens del 2. Nedenfor presenteres noen hovedtrekk ved årets rapportering fra funksjonene.

Nøkkeltall

De 28 funksjonene har hatt en liten økning i antall årsverk i 2005:

2005: **206 årsverk**

2004: **199 årsverk**

2003: **211 årsverk**

Funksjonene har også i år hatt en økning i forskningsproduksjon, hovedsakelig i forhold til vitenskapelige artikler. Som tidligere er det klart høyest forskningsaktivitet ved kompetansesentrene, mens landsfunksjoner og flerregionale funksjoner i mindre grad bidrar på denne fronten.

Tabell 2 viser at økningen i vitenskapelige artikler, dvs. artikler registrert i PubMed, er på hele 40 %. Noen artikler er meldt inn fra flere funksjoner, og for 2005 representerer de 164 innmeldte vitenskapelige artiklene 160 forskjellige artikler. Siste rad i tabellen viser antall forskjellige artikler for hvert av årene. Ser vi på disse tallene er økningen på nærmere 50 % fra året før.

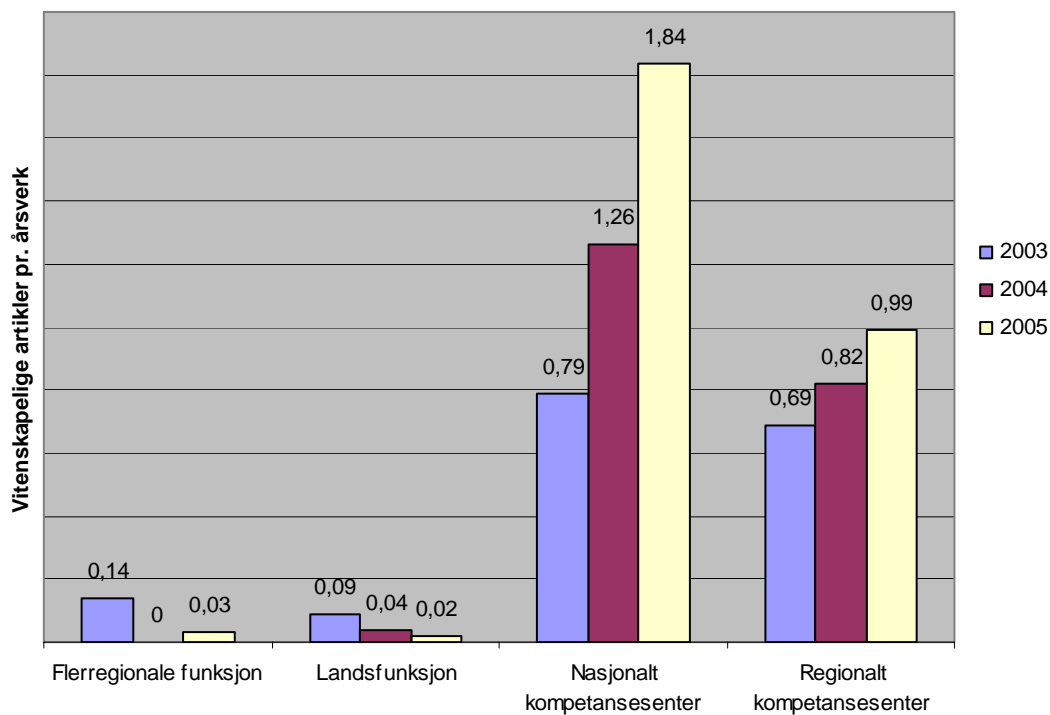
Tabell 2: Forskningsproduksjon fordelt på kategori, 2003 - 2005

	Vitenskapelig artikler		
	År 2003	År 2004	År 2005
Landsfunksjoner	5	2	1
Flerregionale funksjoner	5	0	1
Nasjonale kompetansesentre	49	64	96
Regionale kompetansesentre	40	50	66
Sum rapporterte artikler	99	116	164
Forskjellige artikler	95	107	160

Antallet ”andre forskningspublikasjoner” og doktorgrader rapportert inn fra funksjonene, har hatt en svak nedgang. Det samme gjelder antallet forskningsprosjekter som er tilknyttet nasjonale eller regionale funksjoner.

Figur 1 viser vitenskapelig produksjon pr. årsverk i perioden 2003 – 2005. Det har vært en svak økning i antall årsverk, men samtidig er klar økning av antall artikler pr. årsverk i 2005. Økningen er størst ved de nasjonale kompetansesentrene.

Figur 1: Vitenskapelige publikasjoner pr. årsverk, 2003 – 2005



Kvalitetsregistre

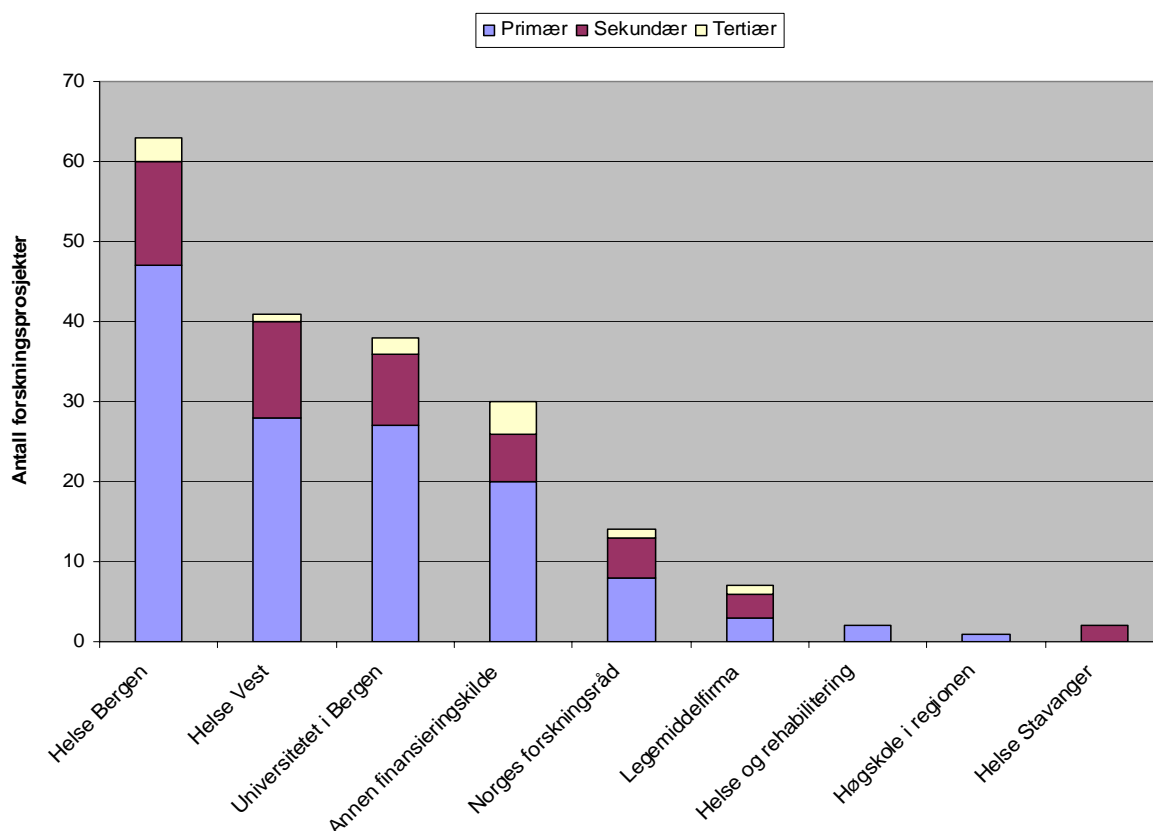
Det er rapportert 10 kvalitetsregistre tilknyttet funksjonene:

- **Regionalt kompetansesenter i sykehushygiene:** Infeksjonsregistrering - sykehusinfeksjoner
- **Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser:** Nasjonalt register for leddproteser, Nasjonalt korsbåndregister og Nasjonalt hoftebruddregister
- **Nasjonalt kompetansesenter i porfyrisykdommer (NAPOS):** Nasjonalt porfyriregister
- **Nasjonalt kompetansesenter for Multipel sklerose:** Nasjonalt multipel sklerose behandlingsregister
- **Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling:** Nasjonalt register for hjemmerespiratorbehandling
- **Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi:** Det norske nyrebiopsiregistrert
- **Behandling av barn med leppe-kjeve-ganespalte (flerregional funksjon):** Behandling av barn med LKG
- **Nasjonalt kompetansesenter i tropesykdommer og importerte infeksjonssykdommer:** Medlem av TropNetEuropes registreringsystem av importerte tilfeller av malaria, schistosomiasis, denguefeber og leishmaniasis

Finansiering av prosjekter knyttet til funksjonene

Figur 2 viser hvem som finansierer prosjektene som er tilknyttet funksjonene. Det har vært mulig å melde inn 3 ulike finansiører pr. prosjekt, fordelt på primær, sekundær og tertiær finansieringskilde:

Figur 2: Finansiering av forskningsprosjekter tilknyttet nasjonale og regionale funksjoner.



Av de 136 forskningsprosjektene som er meldt inn, er Helse Bergen HF med å finansiere knapt halvparten, og de er hovedfinansør for 47 prosjekter. Helse Vest og Universitetet i Bergen er hovedfinansør for omtrent like mange prosjekter.

Årets tre på topp i vitenskapelige artikler – nasjonale og regionale funksjoner

	Antall
3 på topp vitenskapelige artikler	
1. Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning	28
2. Nasjonalt kompetansesenter for Multipel sklerose	25
3. Regionalt kompetansesenter for genterapi	19
3 på topp - andre forskningspublikasjoner	
1. Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser	43
2. Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI)	32
3. Nasjonalt kompetansesenter for Multipel sklerose	29
3 på topp i tilknyttede forskningsprosjekter¹	
1. Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI)	24
2. Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer	20
3. Nasjonalt kompetansesenter for Multipel sklerose	16

Årets vinner er Nasjonalt kompetansesenter for Multipel sklerose, som er inne blant de 3 beste på alle de tre listene. Gratulerer!

Helse Vests forskningsmidler 2005

Hvem og hva

Forskningsprosjekter finansiert av Helse Vest RHF, og fordelt gjennom Det regionale samarbeidsorganet, har rapportert følgende nøkkeltall innen forskningsproduksjon i 2005:

- Antall vitenskapelige artikler
- Andre forskningspublikasjoner, inkl. abstract
- Doktorgrader

I tillegg har prosjektlederne gitt en populærvitenskapelig framstilling av prosjektet med fokus på oppnådde resultater i 2005, se del 3 for nærmere informasjon om hvert enkelt prosjekt.

185 rapporteringsskjema ble sendt ut. De som ikke har levert fullstendig rapport er omtalt helt bak i rapporten. Det dreier seg om 11 prosjekter, og for kun et fåtall av disse mangler begrunnelse for manglende rapportering.

39 prosjekter har rapportert at de utføres i tilknytning til en nasjonal eller regional funksjon.

¹ Dette er prosjekter som funksjonene selv har meldt inn.

Forskningsproduksjon 2005

Det er rapportert 426 vitenskapelige artikler, hvorav **314** forskjellige. Disse artiklene fordeler seg på 217 forskjellige tidsskrift. I tillegg er det rapportert inn **322** andre forskningspublikasjoner, en økning på 70 % fra 2004.

Det er videre rapportert 29 doktorgrader, hvorav **24** forskjellige. Disse doktorgradene fordeler seg på 21 forskjellige hovedveiledere.

Tabell 3: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2005, prosjekter

	2003	2004	2005
Vitenskapelige artikler	102	215	314
Doktorgrader	10	28	24

- Antallet rapporterte vitenskapelige artikler har økt med 46 % fra 2004 til 2005
- Antallet rapporterte vitenskapelige artikler er tredoblet i 2005 i forhold til 2003
- Antallet doktorgrader har hatt en svak nedgang fra jubelåret 2004

Det er rundt 50 flere prosjekter som rapporterer i 2005 i forhold til 2004, og dette er nok noe av forklaringen på den sterke økningen, men ikke hele ettersom de nye prosjektene ikke kan forventes å få full uttelling på produksjon det første året. Effekten av fullfinansierte doktorgradsstipend fra Helse Vest forventes å slå inn for fullt fra 2007.

Fordeling på fagområde

På neste side presenteres to figurer, der henholdsvis forskningsprosjektene og prosjektenes vitenskapelige artikler er fordelt på fagområde. Andelen forskningsprosjekter som ikke så lett lar seg gruppere i de valgte kategoriene, har økt med rundt 2 %.

Følgende områder har over 10 % av henholdsvis prosjektene og artiklene i 2005:

Forskningsprosjektene:

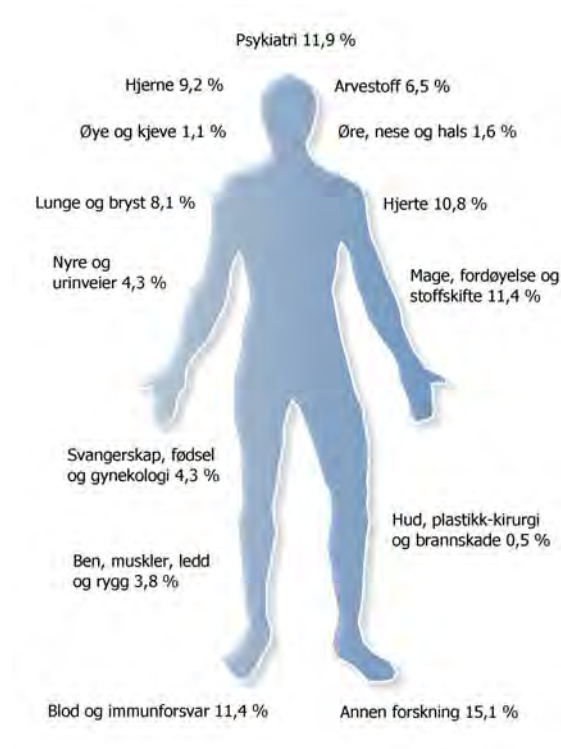
1. Psykiatri, 11,9 %
2. Blod og immunforsvar, 11,4 %
3. Mage, fordøyelse og stoffskifte, også 11,4 %
4. Hjerne, 10 %

Vitenskapelige artikler:

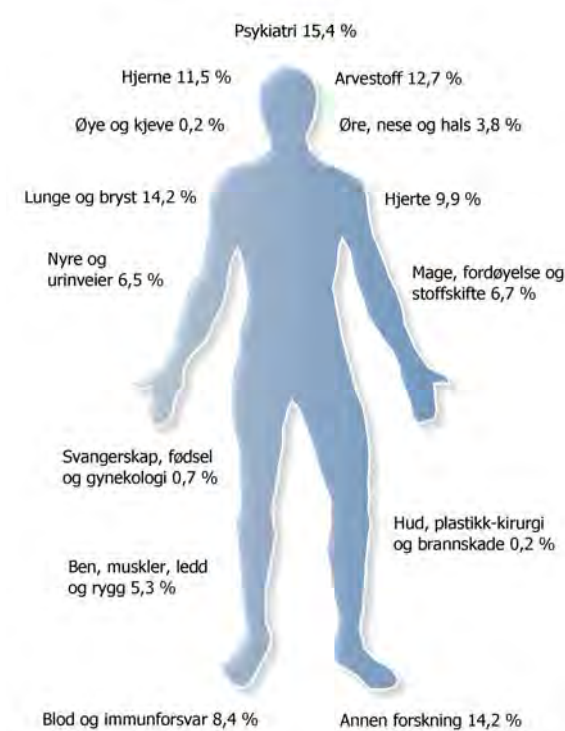
1. Psykiatri, 15,4 %
2. Lunge og bryst, 14,2 %
3. Arvestoff, 12,7 %
4. Hjerne, 11,5 %

En gjennomgang av hvilke tidsskrift artiklene er publisert og tidsskriftets klassifisering i ISI-databasen, viser i tillegg at kreft og nevrologi er blant de områder der det publiseres mye, mens kirurgi kommer svakt ut.

Figur 3: Forskningsprosjektene 2005 fordelt på område



Figur 4: Vitenskapelige artikler 2005 fordelt på område



Årets toplister

Tabell 4: Toppliste innen forfatterskap 2005 – førsteforfatter, sisteforfatter og uansett posisjon, basert på innrapporterte artikler²

Førsteforfatter	Antall	Uansett posisjon	Antall	Sisteforfatter	Antall
Lønning, PE	6	Hugdahl, K	17	Hugdahl, K	14
Aarsland, D	4	Jonsson, R	17	Akslen, LA	8
Schuster, P	4	Lønning, PE	17	Lønning, PE	8
Romi, F	4	Myhr, KM	16	Myhr, KM	7
Gilja, OH	3	Årslund, D	16	Vedeler, C	7
Torkildsen, O	3	Larsen, JP	15	Berstad, A	6
Thomassen, L	3	Wentzel-Larsen, T	15	Larsen, JP	6
Szodoray, P	3	Bakke, P	15	Gillberg, C	6
Ericksen, K	3	Akslen, LA	14	Berge, R	5
Fetveit, A	3	Berstad, A	13	Bakke, P	5
Berstad, A	3	Gillberg, C	13	Bjørvatn, B	5
Geisler, J	3	Gulsvik, A	11	Iversen, BM	5
Oedegaard, K	3	Vollset, S	11	Gulsvik, A	5
Halvorsen, T	3	Berge, R	11	Døskeland, SO	4
Naess, H	3	Specht, K	10	Gilhus, NE	4
Kashala, E	3	Vedeler, C	10	Ballard, C	4
Rimol, L	3	Irgens, L	10	Husby, P	4
Arnesen, T	3	Eide, GE	10	Aarsland D	4
Bell, R	3				

Listen over sisteforfatter er ny av året.

Førsteforfattere: Det er 19 forfattere inne med 3 artikler eller mer. Tilsvarende tall for 2004 var 5 forfattere. Toppllasseringen i 2004 hadde 4 artikler.

Uansett posisjon: På årets liste er det 18 forfattere inne med 10 artikler eller mer, mot 5 forfattere i 2004. Toppllasseringen i 2004 hadde 12 artikler.

Årets vinner er Per Eystein Lønning, som er inne blant de 3 beste i alle tre kategorier. Gratulerer!

Hovedtrekk fra funksjoner og prosjekter

Tabell 5 gir en samlet oversikt over vitenskapelige artikler og doktorgrader for prosjektene og funksjonene.

² Det tas et lite forbehold om navnelikhet.

Tabell 5: Vitenskapelige artikler og doktorgrader 2005

	Vitenskapelige artikler		Doktorgrader	
	Rapportert	Forskjellige ³	Rapportert	Forskjellige ³
Funksjoner	164	160	9	9
Prosjekter	426	314	29	24
Totalt	590	416	38	30

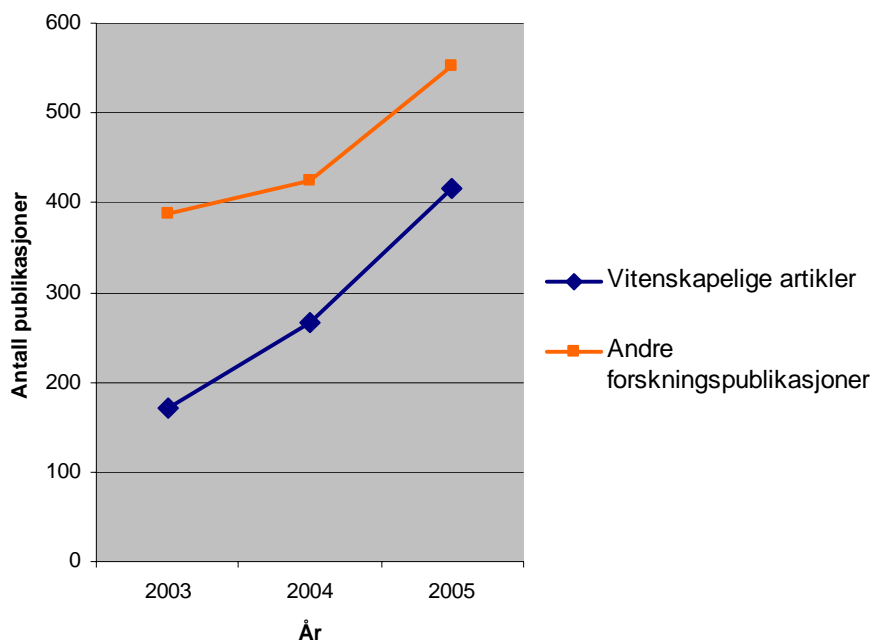
Samlet for funksjoner og forskningsprosjekter er det meldt inn 416 vitenskapelige artikler og 30 doktorgrader. Disse tallene er sammenstilt med tilsvarende tall fra 2003 og 2004, og tabell 6 viser en jevn vekst i antall rapporterte vitenskapelige artikler, faktisk en økning på vel 55 % fra 2004 til 2005. Antall doktorgrader holder seg omtrent på samme nivå som 2004, som ble betraktet som et jubelår for avlagte doktorgrader.

Tabell 6: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2005

	Vitenskapelige artikler	Doktorgrader
2003	172	15
2004	267	32
2005	416	30

Økningen i antall vitenskapelig artikler og andre forskningspublikasjoner framstilles grafisk i figur 5:

Figur 5: Økning i vitenskapelig artikler og annen forskningsproduksjon 2003 – 2005



³ Tallene i kolonnene merket "Forskjellige" kan ikke summeres, fordi flere artikler og doktorgrader er innmeldt fra både prosjekter og funksjoner. Dette gir indikasjoner på forskningssamarbeid.

Belønning av produktive forskningsmiljø

Det regionale samarbeidsorganet fordelte vel kr. 6,5 mill. i belønningsmidler for forskningsproduksjon i 2003 og 2004. Det er utarbeidet retningslinjer for belønningsmidlene, og disse er også tilgjengelige på nettsiden til Det regionale samarbeidsorganet.

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

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

- Doktorgrader belønnes med kr. 100 000
- Artikler i nivå 2A belønnes med kr. 50 000 pr forfatter og kr. 100 000 dersom forfatteren står først eller sist på forfatterlisten

For belønning av doktorgrader gjelder følgende presiseringer:

- Dersom hovedveileder har flyttet ut av regionen, er pensjonert, har skiftet arbeidsgiver eller lignende: Belønningen tildeles direktør ved foretak eller leder ved universitetsinstitutt, alt etter hvilken hovedtilknytning hovedveileder hadde.
- Dersom hovedveileder er ved institusjon utenfor region vest: Belønningen tildeles direktør ved foretak eller leder ved universitetsinstitutt alt etter hvilken hovedtilknytning doktoranden hadde i stipendperioden.
- Dersom doktoranden har gjennomført doktorarbeidet utenfor universitetssykehuset og/eller blitt finansiert mer enn 50 % ved annen institusjon enn der hovedveileder har sin hovedstilling: Belønningen deles 50/50 mellom doktorandens institusjon og hovedveileder.

Det regionale samarbeidsorganet v/leder vedtar tildeling av belønningsmidler etter innstilling fra sekretariatet:

- Tildelingen initieres når godkjent forskningsproduksjon foreligger fra Helse- og omsorgsdepartementet.
- For doktorgrader kan belønning gis umiddelbart etter at disputasen er gjennomført, etter søknad fra hovedveileder. Slik tildeling forutsetter at det ikke kan reises tvil om at doktorgraden vil tilskrives foretak i Helse Vest.

Belønningsmidlene ble fordelt i juli og desember 2005. Det er gitt belønning til i alt 62 doktorgrader og 8 artikler. Det er gitt tilbakemelding om at 13 forskningsprosjekter nyter godt av disse midlene. Dette tallet vil høyst sannsynlig stige ved neste rapporteringstidspunkt, ettersom storparten av midlene ble fordelt så sent på året at det ikke har vært mulig å bruke midlene i 2005.

Del 2:

Landsfunksjoner

**Nasjonale og regionale
kompetansesentre**

Kompetansesenter for arvelig kreft

Ansvarlig: **Lars Engebretsen** (leng@helse-bergen.no), Helse Bergen

Kompetansesenteret står for følgende:

- 1) Genetisk utredning og veiledning av pasienter/familier med mistanke om arvelig kreft.
- 2) DNA-analyser av pasienter/familier med mistanke om arvelig kreft. Dette innbefatter diagnostisk og prediktiv gentesting (testing av friske risikopersoner i familier der genfeil er kjent). Senteret har landsfunksjon for testing av det viktigste brystkreftgenet (BRCA1). Metodeutvikling er også en sentral oppgave ved senteret.
- 3) Tilby samt organisere kvalitetssikrede kontrollopplegg for risikopersoner.
- 4) Drøfte risikopersoner med tanke på å fjerne organ der vi ikke har et godt kontrollopplegg
- 5) Forskning på gener involvert ved arvelig kreft, herunder å skaffe oversikt over mutasjonsspekteret i den norske befolkningen. Forskning på effekt av helsetiltak, prognose og livskvalitet ved arvelig kreft.
- 6) Satellittjenester ved SUS.
- 7) Utvikle helseplaner og drive bred forskning i samarbeid med andre institusjoner i Norge.

<http://www.helse-bergen.no/avd/arveligkreft/>

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

KLINISK VIRKSOMHET

Ca. 1000 genetiske utredninger og veiledninger ble utført i 2005, vesentlig innen arvelig bryst-/eggstokkreft, arvelig tykktarmskreft, arvelig føflekkreft; i tillegg til en rekke sjeldne kreftsyndromer (f.eks. MEN1). Dette er tidkrevende da det inkluderer innsamling av omfattende familiedata med verifisering/dokumentasjon av diagnoser og ca en times samtale/informasjon til risikopersoner.

Kvinner som har genfeil i BRCA1 får nå MRI-kontroller eller tilbud om forebygging ved fjerning av friske bryst (kompetansesenteret lønner kirurg som foretar disse inngrepene).

LABORATORIEVIRKSOMHET

Primo 2005 fikk vi etablert en "analysepakke" for tykktarmskreft av typen HNPCC. To pipetteringsroboter samt en 48-kapillær sekvensator gir avdelingen en unik kapasitet i Norge på DNA-sekvensering. I 2005 ble prøver fra 300 pasienter undersøkt med robotisert sekvensanalyse i BRCA1-genet, mens ca 100 pasienter ble undersøkt for ukjent mutasjon i de 3 HNPCC-genene.

Utdanning av helsepersonell:

Senteret er aktivt med i utdanningen av genetiske veiledere (hovedfagsstudium ved Universitetet i Bergen). Vi samarbeider med andre avdelinger om nasjonale kurs i kreftgenetikk for legespesialister i medisinsk genetikk og er med på å organisere Onkologisk forum som årlig møtested for leger, veiledere og bioingeniører i faget. Det er holdt foredrag for samarbeidende klinikere og andre yrkesgrupper både ved Haukeland Universitetssykehus og ved Sentralsykehuset i Rogaland. Det drives en utstrakt internundervisning av klinisk og laboratoriepersonell internt.

Vi deltar aktivt med utarbeidelse av skriftlige helseplaner som brukes nasjonalt ved avdelinger som utreder og veileder innen arvelig kreft (bl.a publisert slike for arvelig brystkreft i 2005).

Forskning:

Forskningen drives innen følgende hovedområder:

- 1) Epidemiologi av mutasjoner i Norge som gir arvelig kreft og penetrans av slike mutasjoner.
- 2) Utvikling av nye molekylærgenetiske metoder.
- 3) Kvalitativ forskning utføres i samarbeid med psykologisk fakultet ved UiB og omfatter livskvalitet, evaluering av effektiviteten av kontrollopplegg samt prognose for ulike mutasjonsbærere.

Undervisning av pasienter og pårørende:

I en genetisk veiledningssamtale er det integrert undervisning av pasienter og familiemedlemmer. Det er holdt flere foredrag for pasientforeninger i 2005. Ansatte ved avdelingen har tidligere utarbeidet brosjyrer og annen skriftlig informasjon som benyttes. Senteret har også omfattende internettsider som leses mye (og benyttes av Bioteknologinemnda til henvisning).

Nøkkeltall 2005

- 17,5 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Det har ikke skjedd noen vesentlig kvantitative endringer i antall henviste pasienter. Men stadig utvikling av nye analysemetoder øker laboratorieaktiviteten. Dette, i tillegg til utvikling av nye helsetilbud for denne pasientgruppen fører også til øket klinisk aktivitet i form av revurderinger/nye veiledningssamtaler. Det gir også vesentlige kvalitetsmessige utfordringer (når/hvem kontaktes på ny for oppdatering av helsetilbud). I inneværende år vil vi gjennomgå hver enkelt families journal for å søke å sikre oss at ikke viktige tiltak er falt/ikke iverksatt. Dette dreier seg om ca 2000 familier. Vi vil etter hvert måtte vurdere redusert inntak for å ivareta kvaliteten i arbeidet.

Kravet om gentester av kreftgener som et nødvendig ledd i utredningen av arvelig kreft øker markert. Dette har ført til sterkt økende etterspørsel etter gentester i vår DNA-diagnostiske lab. samt til FOU-seksjonen.

Forskningsproduksjon

3 vitenskapelige artikler publisert i 2005 (PubMed registrert):

Frost P, Jugessur A, Apold J, Heimdal K, Aloysius T, Eliassen AK, Fauske L, Matre G, Eiken HG
 "Complete mutation screening and haplotype characterization of the BRCA1 gene in 61 familial breast cancer patients from Norway."
 Dis Markers. 2005;21(1):29-36
 PMID: 15735322

Stormorken AT, Bowitz-Lothe IM, Norèn T, Kure E, Aase S, Wijnen J, Apold J, Heimdal K, Møller P
 "Immunohistochemistry identifies carriers of mismatch repair gene defects causing hereditary nonpolyposis colorectal cancer."
 J Clin Oncol. 2005;23(21):4705-12
 PMID: 16034045

Møller P, Maehle L, Apold J
 "[Hereditary breast cancer]"
 Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(22):3136-8
 PMID: 16299574

12 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Bjørn-Ivar Haukanes, Per M. Knappskog, Aud K.H. Eliassen, Jaran Apold, Lars F. Engebretsen, Torunn Fiskerstrand.
 "Molekylær diagnostikk av pasienter med HNPCC."
 onkologiskforum.org

Siv L. Tønder, Elin O. Eriksen, Marie K. Mæland, Nina Strømsvik, Lars F. Engebretsen, Torunn Fiskerstrand
 "Kasuistikk: En familie med arvelig tykktarmkreft år 2005"
 onkologiskforum.org

Jaran Apold, Azadeh Badiie, Ove Bruland, Bjørn I. Haukanes, Lars F. Engebretsen, Torunn Fiskerstrand, Per M. Knappskog
"Direkte-sekvensering med robotstøtte og MLPA-analyse av BRCA1-genet"
onkologiskforum.org

Pål Møller, Jaran Apold, Christoffer Jonsrud, Lovise Mæhle
"Resultat av fullt mutasjonssøk BRCA1/2"
onkologiskforum.org

Direkte DNA-sekvensering med robotassistanse
"Jaran Apold, Azadeh Badiie, Ove Bruland, Haldis Nilsson, Bjørn I. Haukanes, Torunn Fiskerstrand, Per M. Knappskog"
onkologiskforum.org

Fiskerstrand T, Silye A, Andresen, PA, Berg JP, Sjurson W.
"Molekylærgenetikk ved neuroendokrine svulster - hva gjør de norske laboratoriene?"
onkologiskforum.org

Siri Bachke", Wenche Sjurson", Eva Hofsl", Sture Falkmer", Lars Fredrik Engebretsen#, Henrik Halvorsen#, Jan Erik Varhaug#, Ursula Falkmer"
"Identifisering av genetiske faktorer involvert i utvikling av feokromocytom i norsk befolkning"
onkologiskforum.org

P Møller, L Mæhle, J Apold.
"Overlevelse arvelig brystkreft i Norge"
onkologiskforum.org

Anne Irene Hagen, Lovise Mæhle, Jaran Apold, Valeria Marton, Kjell Arne Kvistad, Bodil Styr, Mari Muri Holmen, Hildegunn Aase, Per Skaane, Ellen Brinchmann Eben, Pål Møller
"MRI-screening av bryst hos BRCA1 mutasjonsbærere"
onkologiskforum.org

Jaran Apold, Ove Bruland, Azadeh Badiie, Lars Fr. Engebretsen, Per M. Knappskog
"Helsetilbud ved BRCA2-genfeil"
onkologiskforum.org

P Møller, L Mæhle, J Apold, styringsgruppen i NGAK.
"Metodebok arvelig brystkreft"
onkologiskforum.org

Astrid Stormorken, Inger Marie Bowitz-Lothe, Tove Noren, Steinar Aase, Jaran Apold, Ketil Heimdal og Pål Møller.
"Validering av immunhistokjemi for å påvise svulster forårsaket av kimbane mutasjoner i mismatch reparasjonsgenene"
onkologiskforum.org

5 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

911201, Korttidsstipend
Anna M. Aragay
"Signaling in cell migration and metastasis"

Bjorvatn C
"Hereditary diseases: An empirical approach to ethical and psychosocial aspects"

Møller P, Apold J
"Arvelig brystkreft (flere undergrupper - mutasjonsepidemiologi, overlevelse med prospektiv Ca mammae, effekt av oophorectomi, effekt av MRI etc)"

Møller P, Apold J
"Arvelig tarmkreft (flere undergrupper - kriterier for arvelig tarmkreft, diagnostikk med immunhistokjemi, mutasjonsanalyse og -epidemiologi i tre tarmkreftgener, overlevelse hos prospektive krefttilfelle, nytte av kontrollopplegg etc)"

Nina Strømsvik
"Å leve med arvelig kreft"

Faglige retningslinjer

Arvelig bryst-eggstokkreft, 2004
Arvelig tykktarmkreft, 2004
Metodebok for arvelig kreft HUS, 2000

Kompetansesenter for genterapi

Ansvarlig: **Per Eystein Lønning** (plon@helse-bergen.no), Helse Bergen

Arbeidet ved Kompetansesenter for Genterapi har initialt vært konsentrert om 1) reparasjon av defekter i apoptosegener og hemning av angiogenese samt 2) transfeksjonstrategi med tanke på effektiv genoverføring. Fra 2005 er vi i gang med et nytt del-program 3) karakterisering av stamceller (mesenchymale normale-celler samt cancer-stamceller ved brystkreft). Dette delprogrammet er komplementært til de 2 andre, i det vi a) vil identifisere mulige resistensmekanismer i stamceller versus øvrig tumor-cellepopulasjoner, og b) se på aktiviteten til normale stamceller, og manipulering av disse, som mulig terapeutisk innfallsvinkel. Dette programmet er inne i en meget spennende fase, i det vi har fått til in vitro spontan-transformasjon av humane mesenchymale stamceller.

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

Klinisk arbeid har vært konsentrert på identifisering av gendefekter som årsak til kjemoresistens ved brystkreft, som er en del av grunnlaget for vår genterapistrategi. Funn av mutasjon i CHEK2-genet som årsak til kjemoresistens in vivo (publ i 2004) bekrefter "p53-veien" som en hovedvei ved resistens, og at en effektiv genterapi-strategi derfor må rettes mot flere genforandringer i disse sentrale reguleringsmekanismene. I tillegg er vi kommet langt med å identifisere en "alternativ vei" med tanke på tilleggsgener som kan være involvert i resistensutvikling. I denne forbindelse har vi innsendt for publikasjon et arbeid som viser at en nylig identifisert polymorfisme i MDM2-promotoren samvirker med p53 mutasjonene ved utvikling av kjemoresistens. Videre har vi funnet mutasjoner i selve retinoblastom-genet. Arbeidet med cyclin-amplifikasjon har utviklet seg meget tilfredsstillende med positive funn også her, og vi arbeider nå med de siste aktuelle genene i denne funksjonsveien.

Utdanning av helsepersonell:

Vi har i øyeblikket flere dr.grads kandidater på prosjektet som vil bety en kraftig opprustning av det molekylærbiologiske miljøet i Bergen på sikt.

Forskning:

Per Eystein Lønning og Rolf Bjerkvigs grupper har arbeidet hovedsakelig med kjemoresistens og angiogenese i henholdsvis brystkreft samt hjernesvulster. Innen Genterapiprojektet har man konsentrert seg om eksperimentell utvikling av vektor-strategier, da kombinasjonen av identifisering av "biologiske mål" og utvikling av effektiv strategier for transfeksjon er nøkkelområdene innen programmet. Samtidig med at vi nå suksessivt identifiserer genforandringer assosiert med kjemoresistens, ønsker vi å studere de samme resistansforandringer i kreftstamceller. Miljøet har isolert en rekke kreftstamcellefenotyper som nå blir undersøkt i detalj. Hensikten er videre å sammenlikne genprofiler og resistensmønstre mellom stamceller og andre kreftceller. Studier over stamcellenes egenskaper vil bidra til større forståelse av den metastatiske prosess med tanke på genregulering. Samtlige av disse forhold vil potensielt være angrepspunkter for genterapi.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Gruppen deltar i Forskerskolen innenfor Translasjonell Kreftforskning
<http://translasjonell-kreftforskning.uib.no>

Nøkkeltall 2005

- 13 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Innen transfeksjonsteknologi har man hovedsakelig arbeidet med AAV-vektorer, med publikasjoner i 2005 / 2006. Av faglige og personalmessige grunner pågår en viss dreining av fokus. Den teknologi som er opparbeidet vil fortsatt være av stor verdi i den videre forskning.. Hoved-vekten av på prosjektet legges nå mot interaksjonen stamceller – kjemoresistens, der vi vil se på så vel resistensprofil som gen-regulering med tanke på vekstmønstre / cellulær fusjon og betydning av mottakerorgan for spredning av stamceller. En viktig delmålsetning vil være mulighetene for terapeutisk benmargstransfeksjon der man vil se på muligheten av å behandle mikrometastaser ved hjelp av transfeksjonsteknologi in vitro..

Forskningsproduksjon

19 vitenskapelige artikler publisert i 2005 (PubMed registrert):

Huszthy PC, Svendsen A, Wilson JM, Kotin RM, Lønning PE, Bjerkvig R, Hoover F
"Widespread dispersion of adeno-associated virus serotype 1 and adeno-associated virus serotype 6 vectors in the rat central nervous system and in human glioblastoma multiforme xenografts."
Hum Gene Ther. 2005;16(3):381-92
PMID: 15812233

Geisler J, Lønning PE
"Endocrine effects of aromatase inhibitors and inactivators in vivo: review of data and method limitations."
J Steroid Biochem Mol Biol. 2005;95(1-5):75-81
PMID: 15975785

Lønning PE
"[Aromatase inhibitors in the therapy for breast cancer]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(6):723-8
PMID: 15776065

Lønning PE, Geisler J, Krag LE, Erikstein B, Bremnes Y, Hagen AI, Schlichting E, Lien EA, Ofjord ES, Paolini J, Polli A, Massimini G
"Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer."
J Clin Oncol. 2005;23(22):5126-37
PMID: 15983390

Günther W, Skaftnesmo KO, Arnold H, Bjerkvig R, Terzis AJ
"Distribution patterns of the anti-angiogenic protein ADAMTS-1 during rat development."
Acta Histochem. 2005;107(2):121-31
PMID: 15878613

Kristensen VN, Sørlie T, Geisler J, Yoshimura N, Linegjaerde OC, Glad I, Frigessi A, Harada N, Lønning PE, Børresen-Dale AL
"Effects of anastrozole on the intratumoral gene expression in locally advanced breast cancer."
J Steroid Biochem Mol Biol. 2005;95(1-5):105-11
PMID: 16023338

Lønning PE, Geisler J
"Aromatase inhibitors--socio-economical issues."
J Steroid Biochem Mol Biol. 2005;95(1-5):137-42
PMID: 15955693

Joensuu H, Ejlertsen B, Lønning PE, Rutqvist LE
"Aromatase inhibitors in the treatment of early and advanced breast cancer."
Acta Oncol. 2005;44(1):23-31
PMID: 15848903

Helle SI, Mietlowski W, Guastalla JP, Szkolczai I, Bajetta E, Sommer H, Baltali E, Pinter T, Csepregy M, Ottestad L, Boni C, Bryce C, Klijn JG, Lønning PE
"Effects of tamoxifen and octreotide LAR on the IGF-system compared with tamoxifen monotherapy."
Eur J Cancer. 2005;41(5):694-701
PMID: 15763644

Aas T, Geisler S, Helle H, Børresen-Dale AL, Lønning PE, Akslen LA
"Prognostic and predictive value of changes in tumour cell proliferation in locally advanced breast cancer primarily treated with doxorubicin."
Oncol Rep. 2005;13(3):525-30
PMID: 15706428

Geisler J, Lønning PE
"Aromatase inhibition: translation into a successful therapeutic approach."
Clin Cancer Res. 2005;11(8):2809-21
PMID: 15837728

Lønning PE, Sørlie T, Børresen-Dale AL
"Genomics in breast cancer-therapeutic implications."
Nat Clin Pract Oncol. 2005;2(1):26-33
PMID: 16264853

Schichor C, Kerkau S, Visted T, Martini R, Bjerkvig R, Tonn JC, Goldbrunner R
"The brain slice chamber, a novel variation of the Boyden Chamber Assay, allows time-dependent quantification of glioma invasion into mammalian brain in vitro."
J Neurooncol. 2005;73(1):9-18
PMID: 15933811

Jeffrey SS, Lønning PE, Hillner BE
"Genomics-based prognosis and therapeutic prediction in breast cancer."
J Natl Compr Canc Netw. 2005;3(3):291-300
PMID: 16002001

Geisler J, Haynes B, Anker G, Helle H, Ekse D, Dowsett M, Lønning PE
"Treatment with high-dose estrogen (diethylstilbestrol) significantly decreases plasma estrogen and androgen levels but does not influence in vivo aromatization in postmenopausal breast cancer patients."
J Steroid Biochem Mol Biol. 2005;96(5):415-22
PMID: 16168635

Come SE, Buzdar AU, Ingle JN, Arteaga CL, Brodie AM, Colditz GA, Johnston SR, Kristensen VN, Lønning PE, McDonnell DP, Osborne CK, Russo J, Santen RJ, Yee D, Hart CS
"Proceedings of the Fourth International Conference on Recent Advances and Future Directions in Endocrine Manipulation of Breast Cancer: conference summary statement."
Clin Cancer Res. 2005;11(2 Pt 2):861s-4s
PMID: 15701878

Kristensen VN, Sørlie T, Geisler J, Langerød A, Yoshimura N, Kåresen R, Harada N, Lønning PE, Børresen-Dale AL
"Gene expression profiling of breast cancer in relation to estrogen receptor status and estrogen-metabolizing enzymes: clinical implications."
Clin Cancer Res. 2005;11(2 Pt 2):878s-83s
PMID: 15701881

Bjerkvig R, Tysnes BB, Aboody KS, Najbauer J, Terzis AJ
"Opinion: the origin of the cancer stem cell: current controversies and new insights."
Nat Rev Cancer. 2005;5(11):899-904
PMID: 16327766

Lønning PE
"Exemestane for breast cancer prevention: a feasible strategy?"
Clin Cancer Res. 2005;11(2 Pt 2):918s-24s
PMID: 15701887

4 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

911007, Forskningsprosjekt
Per Eystein Lønning
"Genforandringer som årsak til kjemoresistens med hovedvekt på behandling av brystkreft med antracycliner"

911079, Forskerutdanning - dr.grad
Stian Knappskog
"Kjemoresistens: Sammenligning av defekter i apoptoseveiene ved malignt melanom og brystkreft"

911080, Forskerutdanning - dr.grad
Ranjan Chrisanthar

"Identifisering av genforandringer, epigenetiske forandringer og gene slicing i relasjon til kjemoresistens ved primær-, samt metastatisk brystkreft. "

911146, Strategiske midler - belønning NFR
Olav Dahl og Øystein Bruserud
"Onkologi og hematologi (NFR-evaluering)"

Regionalt kompetansesenter RK-HB6:

Kompetansesenter for klinisk forskning

Ansvarlig: **Ernst Omenaas** (eome@helse-bergen.no), Helse Bergen

Kompetansesenter for klinisk forskning har en sentral rolle i den regionale strategi for styrking av klinisk forskningen i Helse Vest. Senteret innehar og bidrar med høy vitenskapelig kompetanse innen planlegging, gjennomføring, statistisk analyse og publisering av klinisk forskning. Det skal ha viktige stimulerings- og veiledningsfunksjoner i sykehusmiljøet, bidra til kvalitetssikring av forskningen ved de kliniske avdelingene, og være et bindeledd mot de høgskole- og universitetsbaserte forskningsmiljøene. Senteret vil også ha et koordinerende ansvar for nettverksfunksjonene i det regionale helseforetaket.

<http://www.helse-bergen.no/avd/kkf/>

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Utdanning av helsepersonell:

De ansatte ved Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning (KKF) deltar i grunn- og videreutdanningen av helsepersonell og i forskerutdanningen. KKF bidrar dessuten med rådgivning til kliniske forskere i Helse Vest og utlyser årlig korttidsstipend av tre måneders varighet for alle helsefaggrupper.

Forskning:

KKF har sekretariatsfunksjonen for Det regionale samarbeidsorganet og arrangerer årlig Helse Vests forskningskonferanse. KKF styrer arbeidet forbundet med utlysning, tildeling, rapportering og oppfølging av Helse Vests forskningsmidler. Senteret deltar også i videreutvikling av de nasjonale målesystemene for resultater av og ressursbruk til forskning. Senteret fungerer også som en regional koordinator på vegne av Helse Vest for disse målesystemene.

Undervisning av pasienter og pårørende:

KKF synliggjør forskningen overfor samarbeidspartnere, forskere samt overfor pasienter og pårørende gjennom "Ukens forskningsprosjekt" på Helse Bergens internettside. Dette gjøres også gjennom foredragsvirksomhet og undervisning, utarbeidelse av for eksempel Forskningshåndboken, forskningsrapporter, søkbart forskningsregister samt publisering av vitenskapelige artikler. I samarbeid med Informasjonsavdelingen i Helse Bergen har senteret vært medarrangør for de årlige Forskningsdagene i Bergen.

Nøkkeltall 2005

- 10,5 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

NIFU STEP har evaluert de regionale kompetansesentrene på oppdrag fra styret i Helse Vest. Kompetansesentrene ble evaluert i forhold til omfang og evne til å stimulere til forskning, samt hvordan utvikling og formidling av kompetanse ble ivaretatt.

NIFU STEP-rapporten konkluderte med at Kompetansesenter for klinisk forskning hadde ivaretatt oppgavene det er pålagt på en utmerket måte. Senteret har nå vært i drift i fem år. Brukerne av senteret vurderte kompetansen som høy eller meget høy, fant tjenestene relevante og nyttige og at de dekket det behovet brukerne hadde på en god måte.

Nytt i 2005 var også at senteret hadde et eget prosjekt (nr 911003) for å understøtte og bygge opp forskningskompetansen i de mindre helseforetakene.

Forskningsproduksjon

28 vitenskapelige artikler publisert i 2005 (PubMed registret):

Hansen KS, Eide GE, Omenaas E, Engesaeter LB, Viste A

"Bicycle-related injuries among young children related to age at debut of cycling."

Accid Anal Prev. 2005;37(1):71-5

PMID: 15607277

Laerum BN, Svanes C, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Iversen M, Gislason T, Jögi R, Norrman E, Janson C, Omenaas E

"The association between birth size and atopy in young North-European adults."

Clin Exp Allergy. 2005;35(8):1022-7

PMID: 16120083

Sunyer J, Antó JM, Plana E, Janson C, Jarvis D, Kony S, Omenaas ER, Svanes C, Wjst M, Leynaert B

"Maternal atopy and changes in parity."

Clin Exp Allergy. 2005;35(8):1028-32

PMID: 16120084

Skorge TD, Eagan TM, Eide GE, Gulsvik A, Bakke PS

"The adult incidence of asthma and respiratory symptoms by passive smoking in uterus or in childhood."

Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(1):61-6

PMID: 15805186

Mansoor MA, Kristensen O, Hervig T, Stakkestad JA, Berge T, Drabløs PA, Rolfsen S, Wentzel-Larsen T

"Relationship between serum folate and plasma nitrate concentrations: possible clinical implications."

Clin Chem. 2005;51(7):1266-8

PMID: 15976108

Ulvik SO, Seland JH, Wentzel-Larsen T

"Refraction, axial length and age-related maculopathy."

Acta Ophthalmol Scand. 2005;83(4):419-23

PMID: 16029263

Vettrhus M, Søreide O, Eide GE, Nesvik I, Søndena K

"Quality of life and pain in patients with acute cholecystitis. Results of a randomized clinical trial."

Scand J Surg. 2005;94(1):34-9

PMID: 15865114

Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A

"Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study."

Thorax. 2005;60(10):842-7

PMID: 16085729

Brydøy M, Fosså SD, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, Dahl O

"Paternity following treatment for testicular cancer."

J Natl Cancer Inst. 2005;97(21):1580-8

PMID: 16264178

Myrseth E, Møller P, Pedersen PH, Vassbotn FS, Wentzel-Larsen T, Lund-Johansen M

"Vestibular schwannomas: clinical results and quality of life after microsurgery or gamma knife radiosurgery."

Neurosurgery. 2005;56(5):927-35; discussion 927-35

PMID: 15854240

Hanssen TA, Nordrehaug JE, Hanestad BR

"A qualitative study of the information needs of acute myocardial infarction patients, and their preferences for follow-up contact after discharge."

Eur J Cardiovasc Nurs. 2005;4(1):37-44

PMID: 15718191

Muren LP, Karlsdottir A, Kvinnsland Y, Wentzel-Larsen T, Dahl O

"Testing the new ICRU 62 'Planning Organ at Risk Volume' concept for the rectum."

Radiother Oncol. 2005;75(3):293-302

PMID: 15878630

Vatne V, Litlekalsoey J, Wentzel-Larsen T, Hostmark J
"The in vitro effect of paclitaxel on a LacZ-transfected malignant transitional cell line."
Anticancer Res. 2005;25(3B):2097-104
PMID: 16158950

Skorge TD, Eagan TM, Eide GE, Gulsvik A, Bakke PS
"Indoor exposures and respiratory symptoms in a Norwegian community sample."
Thorax. 2005;60(11):937-42
PMID: 16055627

Collett K, Stefansson IM, Eide J, Braaten A, Wang H, Eide GE, Thoresen SØ, Foulkes WD, Akslen LA
"A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors."
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(5):1108-12
PMID: 15894660

Svanes C, Real FG, Gislason T, Jansson C, Jögi R, Norrman E, Nyström L, Torén K, Omenaas E
"Association of asthma and hay fever with irregular menstruation."
Thorax. 2005;60(6):445-50
PMID: 15923242

Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Røksund O, Aksnes L, Øymar K
"Characteristics of asthma and airway hyper-responsiveness after premature birth."
Pediatr Allergy Immunol. 2005;16(6):487-94
PMID: 16176395

Eagan TM, Brøgger JC, Eide GE, Bakke PS
"The incidence of adult asthma: a review."
Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9(6):603-12
PMID: 15971386

Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP
"Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease: a population-based study."
Neurology. 2005;65(9):1436-41
PMID: 16275832

Graue M, Wentzel-Larsen T, Hanestad BR, Søvik O
"Health-related quality of life and metabolic control in adolescents with diabetes: the role of parental care, control, and involvement."
J Pediatr Nurs. 2005;20(5):373-82
PMID: 16182097

Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Røksund OD, Bakke P, Thorsen E
"Assessment of lung volumes in children and adolescents: comparison of two plethysmographic techniques."
Clin Physiol Funct Imaging. 2005;25(1):62-8
PMID: 15659083

Graue M, Wentzel-Larsen T, Hanestad BR, Søvik O
"Evaluation of a programme of group visits and computer-assisted consultations in the treatment of adolescents with Type 1 diabetes."
Diabet Med. 2005;22(11):1522-9
PMID: 16241917

Haugarvoll K, Aarsland D, Wentzel-Larsen T, Larsen JP
"The influence of cerebrovascular risk factors on incident dementia in patients with Parkinson's disease."
Acta Neurol Scand. 2005;112(6):386-90
PMID: 16281921

Janson C, Norbäck D, Omenaas E, Gislason T, Nyström L, Jögi R, Lindberg E, Gunnbjörnsdottir M, Norrman E, Wentzel-Larsen T, Svanes C, Jensen EJ, Torén K, RHINE study group
"Insomnia is more common among subjects living in damp buildings."
Occup Environ Med. 2005;62(2):113-8
PMID: 15657193

Johannessen A, Omenaas E, Bakke P, Gulsvik A
"Incidence of GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease in a general

adult population."
Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9(8):926-32
PMID: 16104642

Ulvik SO, Seland JH, Wentzel-Larsen T
"Refraction, axial length and age-related maculopathy."
Acta Ophthalmol Scand. 2005;83(5):419-23
PMID: 16187985

Gjengstø P, Paus E, Halvorsen OJ, Eide J, Akslen LA, Wentzel-Larsen T, Hoisaeter PA
"Predictors of prostate cancer evaluated by receiver operating characteristics
partial area index: a prospective institutional study."
J Urol. 2005;173(2):425-8
PMID: 15643193

Lehmann S, Bakke PS, Eide GE, Humerfelt S, Gulsvik A
"Bronchodilator reversibility testing in an adult general population; the importance
of smoking and anthropometrical variables on the response to a beta(2)-agonist."
Pulm Pharmacol Ther. 2005
PMID: 16169762

7 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Lerfald S, Thorstensen R
"Faglig rapportering 2004, forskningsprosjekter, nasjonale og regionale funksjoner"
ISBN 82-8045-011-4

Berven Liv
"Måling av pasienttilfredshet ved Haukeland Universitetssykehus"
Hovedfagsoppgave i helsefag, ISF, Univ i Bergen

Bruvik Jannicke
"Hjertesvikt og trening en randomisert, klinisk kontrollert studie"
Hovedfagsoppgave i helsefag, ISF, Univ i Bergen

Oterhals Kjersti
"Pasienterfaringer fra sykehusopphold i forbindelse med akutt hjerteinfarkt, med vekt på tilfredshet, kontinuitet og informasjon"
Hovedfagsoppgave i helsefag, ISF, Univ i Bergen

Førland O
"Fra student til sykepleier"
ISBN 82-7928-031-6

Hanssen TA
"ESC- kongressen i München 2004- et faglig sentrum for alle med interesse innen kardiologi"
Hjerteposten 2005: 1: 26-27

Carlsen K C L, Staff A, Arnesen H, Bechensteen A G, Jakobsen A F, Omenaas E, Thorstensen R
"Forskningshåndbok fra ide til publikasjon"
ISBN 82-473-0017-6

4 doktorgrader er avlagt i 2005 med tilknytning til funksjonen:

Skulstad SM
"Umbilical vein constriction at the abdominal wall : an ultrasound study in low risk pregnancies"
Februar 2005
Hovedveileder: Torvid Kiserud

Hansen KS
"Epidemiologic study of injuries in western part of Norway"
Mars 2005
Hovedveileder: Asgaut Viste

Våge V
"Jejunioleal bypass in the treatment of morbid obesity : long-term results"
Oktober 2005
Hovedveileder: Asgaut Viste

Graue M
"Health-related quality of life in adolescents with type 1 diabetes"
Mars 2005
Hovedveileder: Berit Hanestad, Oddmund Søvik

7 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

911082, Forskerutdanning - dr.grad
Ellen Merete Hagen
"Traumatiske ryggmargsskader - en klinisk epidemiologisk studie"

911116, Forskningsprosjekt
Cecilie Svanes
"Kvinnelige kjønnshormoner og astma/allergi"

911128, Forskningsprosjekt
M. Azam Mansoor
"Screening of polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase gene in South Asians and Norwegians"

911142, Strategiske midler - sterke miljøer
James Lorens
"Fuge - Senter for translasjonell forskning"

911157, Forskerutdanning - dr.grad
Birger N. Lærum
"Astma og allergi hos unge voksne. Grunnleggende faktorer i fosterliv og barndom"

911209, Forskningsprosjekt
Hugo A. Jørgensen
"Selvmordsproblematikk i psykiatriske akuttmottak. En prospektiv oppfølgingsstudie av pasienter innlagt i psykiatriske akuttmottak (PAM) i Helse Bergen på grunn av selvmordsrisiko"

911234, Forskningsprosjekt
Anne Berit Guttormsen
"Anafylaksi under anestesi - optimal prøvetaking og mekanismer"

Regionalt kompetansesenter RK-HB2:

Kompetansesenter for lindrende behandling (sammen med Haraldsplass diakonale sykehus)

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

Kompetansesenter i lindrende behandling (KLB) skal fremme palliasjon i hele Helseregion Vest ved å øke kompetanse bygget på et helhetlig menneskesyn og gode fagkunnskaper. Dette skal skje gjennom å fremme klinisk arbeid i palliasjon på alle nivåer i helsetjenesten, fremme forskning og fagutvikling og fremme organiseringen av et helhetlig tjenestetilbud. Arbeidet i KLB skal være preget av kompetanse, respekt og engasjement.

KLB ble opprettet 1. januar 2001 over Nasjonal kreftplan. Fra 1. januar 2004 er senteret videreført som en integrert del av den ordinære virksomheten i Helse Vest.

Helse- og omsorgsdepartementet har definert følgende oppgaver for KLB: 1. Drive forskning og fagutvikling 2. Drive undervisning og opplæring, både overfor sykehus og primærhelsetjenesten 3. Være pådriver og koordinator for en prosess som fører til bedre kompetanse i lindrende behandling i regionen.

<http://www.helse-bergen.no/lindrendebehandling/>

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

Kompetansesenter i lindrende behandling (KLB) skal ikke drive direkte pasientrettet virksomhet, men være et ressursenter for helsepersonell. Viktige oppgaver er rådgivning og veiledning til sykehus og primærhelsetjenesten. Også i 2005 har vi hatt mange henvendelser om enkeltpasienter og vi har gitt pasientnær opplæring. Lege fra KLB har hatt konsulentfunksjon ved Sunniva sengepost, HDS. Flere medarbeidere har arbeidet med tilrettelegging av pleie i hjemmet og samarbeid mellom sykehus og primærhelsetjenesten.

Utdanning av helsepersonell:

I 2005 hadde vi 240 undervisningsoppdrag med til sammen ca 7000 deltakere: ved grunn- og videreutdanningene, internundervisning, fagdager, seminarer og kurs. KLBs "kurspakke" har vært gjennomført i 10 kommuner. Ellers har vi hatt et fastlegekurs og et årskurs for pleiepersonell fra sykehjem og hjemmesykepleien i Bergen kommune. Det er gjennomført et tre dagers grunnkurs for nettverket av ressurspsykepleiere i kreftomsorg og lindrende behandling i Sogn og Fjordane. Kompetansesenteret har deltatt i planarbeid ved videreutdanningene i kreftpsykepleie og palliativ omsorg. Flere ansatte har gitt gruppeveiledning til helsepersonell. Kompetansesenteret formidler mange henvendelser om hospitering. Senterets sentrale enhet har hatt 19 hospitanter i 2005.

Forskning:

Det vises til punkt 4F. I tillegg er kompetansesenteret involvert i to samarbeidsprosjekt i sykehjemsmedisin.

Fagutviklingsprosjekter: Systematisk symptomregistrering, individuell plan, utarbeiding av etterlattemappe, utvikling og implementering av standardisert prosedyre for utredning og behandling av pasienter med malign tarmobstruksjon.

KLB deltok i 2005 i tre nasjonale arbeidsgrupper for retningslinjer/metodevurdering innenfor smertebehandling og palliasjon.

Rae Bell holder på med sammenskrivingen av sitt doktorgradsprosjekt i smertebehandling. Hartwig Körner er medveileder for stipendiat Helgi Sigurdsson i et forskningsprosjekt vedrørende palliativ behandling av rectumcancer.

Undervisning av pasienter og pårørende:

KLB skal først og fremst være et ressurscenter for helsepersonell, men vi hadde i 2005 også 15 undervisningsoppdrag for pasienter, pårørende og publikum, med til sammen flere hundre deltakere. Dette inkluderte foredrag for ulike typer frivillige organisasjoner og klubber, samt skolebesøk. I tillegg til dette kommer opplæring av pasienter og pårørende i hjemmet.

Nøkkeltall 2005

- 6,4 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Kompetansesenteret har hatt stor aktivitet i 2005. Et satsingsområde dette året har vært etablering og formalisering av nettverk av ressurspsykeleiere i kreftomsorg og palliasjon i alle fire foretaksområdene i regionen. Nettverk er nå på plass i tre av foretakene, og det er utarbeidet en plan for det fjerde området.

Et annet satsingsområde er utbygging av palliative team og enheter i regionen. Et mobilt palliativt team er etablert i Helse Stavanger, og det er vedtatt planer for team i Helse Førde og Helse Fonna. Det er åpnet en lindrende enhet på sykehjem i Stavanger, og flere andre kommuner har satt i gang prosjekter innenfor lindrende behandling.

Helse Vest gjennomførte i 2005 en ekstern evaluering av sine regionale kompetansesentre. Evalueringen av KLB konkluderte med at senteret har en hensiktsmessig organisering, en stor og variert undervisnings- og opplæringsvirksomhet og en utstrakt nettverksbygging i regionen, mens forskningsvirksomheten må styrkes.

Forskningsproduksjon

6 vitenskapelige artikler publisert i 2005 (PubMed registrert):

Husebø S, Husebø BS
"[Care at the end of life or active euthanasia?]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(13):1848-9
PMID: 16012559

Bell RF, Liem L
"[Percutaneous cervical cordotomy in intractable cancer pain]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(19):2650-1
PMID: 16215612

Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E
"Peri-operative ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review)."
Acta Anaesthesiol Scand. 2005;49(10):1405-28
PMID: 16223384

Kongsgaard UE, Bell RF, Breivik H
"[Pain treatment in patients on chronic opioid therapy and in drug abusers]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(20):2808-10
PMID: 16244688

Husebø BS, Husebø S
"[Nursing homes as arenas of terminal care--how do we do in practice?]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(10):1352-4
PMID: 15909012

Bell RF
"[Painful pains]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(17):2340
PMID: 16151488

10 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Ersland AL, Rønnevik EN
"Establishment of a palliative care competence network in Helse Fonna, Western Norway"
EAPC Aachen 2005

Haugen DF
"Costing and casemix in palliative care: Reimbursement linked to conditions for care. An example from Norway"
EAPC Aachen 2005

Haugen DF, Engstrand P, Paulsen Ø, Jordhøy MS, Kaasa S
"Norwegian Standard for Palliative Care"
EAPC Aachen 2005

Haugen DF, Eriksson S
"Introducing systematic symptom assessment in a large geographical area: Clues to success"
EAPC Aachen 2005

Vejgaard T, Pedersen L, Edenbrandt CM, Todoulos ET, Haugen DF, Kaasa S, Hänninen J, Sigurdardottir V
"Nordic Specialist Course in Palliative Medicine. A joint venture between the Associations for Palliative Medicine in the Nordic Countries"
EAPC Aachen 2005

von Hofacker S, Kongsgaard U, Lyngstadaas A
"Pain therapy for cancer patients in the palliative phase - a systematic review"
EAPC Aachen 2005

Weløy EM, Eriksson S
"Kan man være brobygger for helsepersonell innen lindrende behandling ved å arrangere hospicedag?"
FSK Tønsberg 2005

Nordstrønen ÅT, Eriksson S
"Individuell plan for pasienter i palliasjon"
FSK Tønsberg 2005

Iversen GS, Nordstrønen ÅT, Eriksson S
"Nettverk i lindrende behandling i Helseregion Vest"
FSK Tønsberg 2005

Eriksson S, Nordstrønen ÅT
"Individuell plan til bruk i palliasjon"
Norsk palliativ forening Bodø 2005

6 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Bell RF:
"Evidens og metodikk i kliniske studier av smertebehandling, med spesiell vekt på ketamin"

Haugen DF
"Pasienters og pårørendes opplevelse av systematisk symptomregistrering"

Haugen DF
"Strålebehandling av de store spyttkjertler hos pasienter med amyotrofisk lateralsclerose (ALS) og problematisk "hypersalivasjon"

Körner H
"Prospektiv registrering og evaluering av minimalt invasive prosedyrer innen palliativ behandling"

Kaasa S
"Undersøkelse av kunnskaper i palliativ medisin og smertebehandling hos siste års medisinerstudenter"

Sigurdardottir KR
"Registrering av plagsomme symptomer hos pasienter innlagt ved medisinske sengeposter. En tverrsnittsstudie."

Regionalt kompetansesenter RK-HB1:

Kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri (ett av tre sentra i Norge)

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

Kompetansesenteret ble opprettet i 1999 med bakgrunn i St.meld. nr. 25 (1996-97) Åpenhet og helhet og St.prp. nr. 63 (1997-98) Om opptrappingsplan for psykisk helse. Det ble etablert tre kompetansesentre i tilknytning til de regionale sikkerhetsavdelingene. Kompetansesenteret har organisatorisk tilknytning til Avdeling for sikkerhet (Sandviken) ved Haukeland Universitetssykehus, og en faglig tilknytning til Universitetet i Bergen. Kompetansesenteret har knyttet til seg utenlandske professorer og gjesteforelesere.

Kompetansesentrene skal inneha ansvar for forskning, fagutvikling og undervisning innenfor fagfeltene sikkerhets-, fengsels- og rettspsykiatri i tilknytning til spesielle oppgaver som:

- Vurdering og behandling av voldelige, alvorlige sinnslidende.
- Vurdering og behandling av seksuelle overgripere.
- Psykiatrisk helsetjenester til innsatte.
- Utvikling av rettspsykiatri og rettspsykologi som fagområde.
- Kvalitetssikring av strafferettslige sakkyndighetsarbeider.

www.forensic.no

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

Gruppebehandlingstilbud i sinnemestring for menn med vold i nære relasjoner i forhold til partnere/familie. Gruppeaktiviteten er: en ukegruppe a 2 timer med 5-7 deltakere og en gruppe hver 4. uke a 2 timer med 6-8 deltakere.

Utdanning av helsepersonell:

Ansatte ved kompetansesenteret har foretatt undervisning og veiledning, internt og eksternt i Helseregion Vest, og undervist ved landsomfattende, kompetansegivende kurs innen våre fagfelt. Av større prosjekter/arrangement kan nevnes:

- Etablert en etter- /videreutdanning i aggresjonsproblematikk (EVIA). Samarbeid med HiB. Første kull, høst 2006.
- Startet arbeid med å arrangere internasjonal konferanse om voldsrisikovurderinger, våren 2006.

Forskning:

Oversettelse og utvikling av ulike kartleggingsverktøy til bruk på domfelte; blant annet OASys. Videreføring av et post.doc-prosjekt bestående av tre studier innen fengselspsykiatri. Oversettelse av et nytt verktøy for kartlegging av psykopati, CAPP-IRS. Deltar i samarbeid med tilsvarende kompetansesenter Region Øst og Sør, SAFE-prosjekt. Tilrettelegging av data ved sikkerhetsavdelingen til bruk for forskning, som data fra vurderingsinstrumentene HCR-20, PCL-R og registreringskjemaet SOAS. Tre pågående doktorgradsprosjekter.

Nøkkeltall 2005

- 14,5 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Det har i 2005 ikke vært større kvalitative eller kvantitative endringer i aktivitet i forhold til år 2004. Noen fagfolk har sluttet sitt engasjement ved senteret etter avsluttet prosjekt og nye aktiviteter er kommet til. Det har generelt vært stor aktivitet innen fagfeltet rettspsykiatri, av ansatte på Kompetansesenteret.

Forskningsproduksjon

2 vitenskapelige artikler publisert i 2005 (PubMed registrert):

Høyersten JG

"[The physician, classical literature and the psychiatric patient]"

Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(24):3460-3

PMID: 16357894

Oedegaard KJ, Angst J, Neckelmann D, Fasmer OB

"Migraine aura without headache compared to migraine with aura in patients with affective disorders."

J Headache Pain. 2005;6(5):378-86

PMID: 16362710

11 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Fasmer OB & Oedegaard KJ

"Co-morbidity of migraine and affective disorders. In: Focus on Bipolar Disorder Research. Ed.: M. R. Brown"

Nova Science Publishers, New York, pp. 59 – 74

Oedegaard KJ, Fasmer OB

"Bipolar II and migraine – interrelated disorders with a possible common treatment ?"

Asp of Aff 1: 60 - 63

Berle JØ, Hauge ER, Oedegaard K, Holsten F, Fasmer OB

"Objective registration of motor activity pattern in schizophrenia and depression"

Annual Meeting of the American Psychiatric Association (APA), Atlanta, Georgia

Hansen AL

"Grunnleggende teorier om hukommelsens struktur og funksjon samt faktorer som påvirker hukommelse. I B. H. Johnsen og J. Eid (eds). Operativ psykologi"

Fagbokforlaget 2005

Hansen AL, Johnsen BH, Thornton D, Waage L, & Thayer JF

"Heart rate variability and cognitive function in psychopathic prisoners"

Society for the Scientific Study of Psychopathy, Vancouver, British Columbia, Canada, July 28 – 30, 2005

Hansen AL, Johnsen BH, Thornton D, Waage L, & Thayer JF

"Relationships between the four facets of PCL-R, heart rate variability and cognitive function"

Abstract. 9th European Congress of Psychology, Granada, Sapina, July, 3-8, 2005

Urheim R, Jakobsen D og Hoff H

"Aggression in forensic patients – is it possible to reliably categorize three basic forms?"

4th European Congress on Violence in Clinical Psychiatry, 20-21 October 2005, Wien

Risnes E (medl nasjonal arbeidsgruppe)

"Rapport: Miljøarbeid i fengsel"

Utarbeidet av nasjonal arbeidsgruppe med mandat til å gi anbefalinger for Kriminalomsorgen i Norge etter oppdrag fra Justisdepartementet ved KSF

Wiik G, Hoff H

"Deviant emotional processing in psychopathy: An fMRI case study"

Verdenskonferansen i psykiatri. Egypt

Høyersten JG

"Invited lecture: "The characters of the sagas""

Nordic congress of medical history, Reykjavik, 10-14.aug.-05

Gullbrå T

"Dømt til behandling - om ansvarsforholda under gjennomføringa av særreaksjonen tvungent psykisk helsevern"

Fagbokforlaget 2005

15 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Birkenfeldt BS

"Forholdsmessighet, forsvarlighetskriteriet og integritetskrenkninger ved tvangsbehandling av pasienter under tvungent psykisk helsevern (Doktorgradsprosjekt)"

Hansen AL

"Personlighet, tilknytning og cortisol"

Hansen AL

"Omega 3 og hjerteratevariabilitet"

Hansen AL

"Psykopati og emosjonsprosessering"

Hansen AL

"PCL-R and MMPI-2"

Hansen AL

"Facets on PCL-R predicts heart rate variability and cognitive functions"

Høyersten JG

"Madness in the Old Norse Society. Narratives and ideas (Artikkel antatt)"

Haavik J, Fasmer OB

"ADHD in the adult Norwegian population: From a clinical characterization to molecular mechanisms"

Mathiesen EF

"Terminants of quality of life in forensic psychiatry"

Mathiesen EF

"Aktivitet, livskvalitet og psykisk helse i norsk sikkerhetspsykiatri"

Nilsen R

"Fra fengsel til kommune"

Nome S

"The Burden of Mental Health (Doktorgradsprosjekt)"

Olsen GJ

"Livskvalitet i fengsel"

Urheim R og Jakobsen D

"The three-factor model of psychopathy: It's relation to diagnostic and crime measures in forensic psychiatric patients"

Aaserød T

"Sinnemestring, et behandlingstilbud til menn med vold i nære relasjoner/partnere"

Regionalt kompetansesenter RK-HB5:

Kompetansesenter i sykehushygiene

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

Kompetansesenteret er delt mellom Avdeling for sykehushygiene og Avdeling for mikrobiologi og immunologi. Forskningsvirksomheten var i 2004 i stor grad knyttet til en forskningsgruppe ved Institutt for indremedisin ved UiB. Kompetansesenteret har i særlig grad vektlagt kompetansespredning og bidrar til å bygge opp laboratorieservice for infeksjonsutbrudd i sykehus.

<http://www.helse-bergen.no/avd/kompsykehushygiene/>

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

1. Tilrettelegging og oppfølging av felles system for infeksjonsregistrering for sykehusene i Helse Vest
2. Tilrettelegging og oppfølging av infeksjonskontroll i sykehjem
3. Råd og veiledning om infeksjonsforebyggende tiltak
4. Genanalyser og typing av sykehusbakterier (MRSA og andre mistenkte infeksjonsutbrudd)
5. Oppfølging av smittevernplan for Helse Vest 2003-2005
6. Smittevernberedskap - bl.a. influensavaksinerings

Utdanning av helsepersonell:

Grunnutdanning helsepersonell (høyskole og universitet), bidrar i 4 videreutdanningskurs for leger, undervisning i videreutdanning av spesialsykepleiere og spesialfysioterapeuter. Flere internkurs for helsepersonell, 2 eksterne kurs for kommunehelsetjenesten, 2 regionmøter, e-læringskurs i smittevern.

Forskning:

Forskning på antibiotikaresistente bakterier i forskningsgruppe ved Indremedisinsk institutt. Forskning på infeksjoner i sykehjem i samarbeid med Folkehelseinstituttet. Forskning om antibiotikaresistente stafylokokker. Forskning om tuberkelbakterier. Forskning om forekomst av sykehusinfeksjoner og forbrukt av håndhygienemidler.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Har bidratt med smittevernopplysning rettet mot publikum i aviser, TV og radio.

Nøkkeltall 2005

- 3,0 årsverk

Forskningsproduksjon

8 vitenskapelige artikler publisert i 2005 (PubMed registret):

Sigurdardottir K, Digranes A, Harthug S, Nesthus I, Tangen JM, Dybdahl B, Meyer P, Hopen G, Løkeland T, Grøttum K, Vie W, Langeland N

"A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway: microbiological findings and antimicrobial susceptibility."

Scand J Infect Dis. 2005;37(6-7):455-64

PMID: 16012006

Ellertsen LK, Wiker HG, Egeberg NT, Hetland G

"Allergic sensitisation in tuberculosis and leprosy patients."

Int Arch Allergy Immunol. 2005;138(3):217-24
PMID: 16210860

Mitra D, Saha B, Das D, Wiker HG, Das AK
"Correlating sequential homology of Mce1A, Mce2A, Mce3A and Mce4A with their possible functions in mammalian cell entry of Mycobacterium tuberculosis performing homology modeling." Tuberculosis (Edinb). 2005;85(5-6):337-45
PMID: 16256439

Madhurantakam C, Rajakumara E, Mazumdar PA, Saha B, Mitra D, Wiker HG, Sankaranarayanan R, Das AK
"Crystal structure of low-molecular-weight protein tyrosine phosphatase from Mycobacterium tuberculosis at 1.9-A resolution." J Bacteriol. 2005;187(6):2175-81
PMID: 15743966

Charlet D, Mostowy S, Alexander D, Sit L, Wiker HG, Behr MA
"Reduced expression of antigenic proteins MPB70 and MPB83 in Mycobacterium bovis BCG strains due to a start codon mutation in sigK." Mol Microbiol. 2005;56(5):1302-13
PMID: 15882422

Ndugulile F, Jureen R, Harthug S, Urassa W, Langeland N
"Extended spectrum beta-lactamases among Gram-negative bacteria of nosocomial origin from an Intensive Care Unit of a tertiary health facility in Tanzania." BMC Infect Dis. 2005;5:86
PMID: 16225701

Eriksen HM, Elstrøm P, Harthug S, Akselsen PE
"[Infection control in long-term care facilities for the elderly]" Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(13):1835-7
PMID: 16012555

Rydjord B, Hetland G, Wiker HG
"Immunoglobulin G antibodies against environmental moulds in a Norwegian healthy population shows a bimodal distribution for Aspergillus versicolor." Scand J Immunol. 2005;62(3):281-8
PMID: 16179015

3 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Koch AM
"Nosokomiale infeksjoner blant beboere ved seks sykehjem i Norge"
Mastergradsoppgave UiB 2005

Kindingstad L, Fylkesnes SI, Harthug S, Mylvaganam H, Wiker HG
"Epidemiological analysis of MRSA in two counties in western Norway"
IMMEM7; 7th International Meeting on Microbial Epidemiological Markes 11-14. mai 2005 Victoria, British Colombia, Canada

Kindingstad L, Fylkesnes SI, Harthug S, Mylvaganam H, Wiker HG
"Epidemiological analysis of MRSA in two counties in western Norway"
Joint meeting: Society for General Microbiology UK; Society for Medical Microbiology Norway; Society for Microbiology, Norway, Society for Virology, Norway; 27-30 september 2005; Radisson SAS Hotel, Bergen, Norway

6 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Harthug S
"Postoperative sårinfeksjoner"

Harthug S
"MRSA-infeksjoner utenfor sykehus"

Herud T
"Sykehusinfeksjoner og forbruk av håndhygienemidler"

Koch AM
"Infeksjoner i sykehjem"

Mehl A
"Sepsis ved sykehus i Nord-Trøndelag"

Wiker H
"Stafylokokkinfeksjoner"

Faglige retningslinjer

Veiledning i bruk av antibiotika, 2004
Vaksinasjon av helsepersonell, 2004
Hygiehåndbok for kommunehelsetjenesten 2.0, 2004

Kvalitetsregistre

Infeksjonsregistrering - sykehusinfeksjoner, etablert i 2003

Referansegruppe

Lars Holst-Larsen (lars.holst-larsen@helse-fonna.no), Helse Vest
August Bakke (august.bakke@helse-bergen.no), Helse Vest
Valbjørg G. Søndena (vas@sir.no), Helse Vest
Reidar Hjetland (reidar.hjetland@helse-forde.no), Helse Vest
Ottar Hope (otho@haraldsplass.no), Helse Vest

Regionalt kompetansesenter RK-HS7:

Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter (RAKOS)

Ansvarlig: **Olav Eielsen** (olav.eielsen@ext.sir.no), Helse Stavanger

Helse Vest sitt akuttmedisinske kompetansesenter som skal medvirke til større samordning mellom helseforetakene innen fagområdene ambulanse, luftambulans og medisinsk nødmeldetjeneste. I tillegg skal kompetansesenteret bidra til faglig utvikling innen fagområdene og gi svar på høringer.

www.rakos-helsevest.no

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

Ingen. Ikke pasientrettet virksomhet

Utdanning av helsepersonell:

Ingen. Ikke direkte utdanningsrettet virksomhet.

RAKOS er involvert i 14 fagutviklingsprosjekter som omfatter utvikling av opplæringsprogram for helsepersonell.

Forskning:

Er involvert i 4 nye vitenskapelige arbeider. I tillegg er senteret involvert i 10 arbeider fra tidligere.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Ingen. Ikke pasientrettet / utdanningsrettet virksomhet.

Nøkkeltall 2005

- 1,7 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Senteret er nylig evaluert av NIFU-step, på oppdrag av Helse Vest. Senteret er nå ferdig med oppstartperiode og går nå inn i ny fase med justerte målsettinger og oppgaver.

Nasjonalt kompetansesenter og landsfunksjon NK-HB3:

Nasjonalt kompetansesenter i hyperbarmedisin og landsfunksjon i elektiv hyperbarmedisinsk behandling

Ansvarlig: **Tor Aasen** (toaa@helse-bergen.no), Helse Bergen

Kompetansefunksjonen i hyperbarmedisin ivaretas ved bl.a. å samle de norske og skandinaviske trykkammersentrene til faglige møter og oppdatering. Vi har utarbeidet felles retningslinjer og prosedyrer for HBO-behandling. Senteret deltar med aktuelle temaer på en rekke forskjellige kurs for helsepersonell og arrangerer kurs for dykkerleger. Vi har støttefunksjon for de øvrige trykkammerenheter i landet og har et tett samarbeid med kammeroperatørene i Oslo, Kristiansand og Tromsø. Vi har forskningsprosjekter innen dykking og HBO-behandling.

Utredning av Nordsjødykkere foregår ved Yrkesmedisinsk avdeling som vår seksjon er tilknyttet.

Vi har vaktordning med 5 dykkerleger, og behandler årlig 30-40 dykkere.

Landsfunksjonen i elektiv behandling behandler ca 150 pasienter i enmannskamre lokalisert på Haukeland Universitetssykehus. Indikasjonene er stråleskader i hode/hals, blære og tarm, kroniske osteomyelitter og noen kroniske fotsår hos pasienter med nevropati og mikroangiopati.

<http://www.helse-bergen.no/avd/yrkesmed/seksjoner/hyperbarmedisin/>

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

Pasientene prioriteres fra venteliste som i øyeblikket er maks 6 måneder. De henvises fra spesialister i onkologi, gastromedisin, Kjevekirurgisk avdeling og ØNH-avdelingen samt Kvinneklinikken. De får på forhånd tilsendt utfyllende informasjon om behandlingen, og konsultasjoner (minimum 3 konsultasjoner) og mikrosirkulasjonsundersøkelser utføres før behandling og ved kontroller. Ventelistedugnad har vært gjennomført med behandling av 20 pasienter daglig i tre måneder i høst, slik at ventetidene nå er nede i ca 3 måneder.

Utdanning av helsepersonell:

Seksjonen har en betydelig undervisningsaktivitet som i 2005 har vært gitt ved: Dykker- og froskemannskolen, Nevrologisk avdeling, HUS, Karkirurgisk seksjon, HUS, fellesmøte for alle avdelinger ved Universitetssykehuset Nord-Norge og HUS, kurs for allmennpraktikere, Solstrand, Ortopedisk poliklinikk HUS, kursdag ved trykkammeret Sentralsykehuset i Kristiansand, Norsk Baromedisinsk Forening, forelesninger og omvisninger for fysioterapeuter, sykepleiere (Høgskolen i Bergen, Videreutdanningen i sårsykepleie). Grunnutdanning: 31 undervisningstimer, veiledning for 3 særoppgaver for medisinerstudenter, 1 forskningslinjestudent og en doktorgradsstipendiat samt ca 40 forelesninger for annet helsepersonell.

Forskning:

Stråleskadet tarm: Prosjektet kartlegger sammenhengen mellom objektive parametre for stråleskadet tarm og subjektive symptomer og om hyperbar oksygenbehandling har klinisk effekt ved denne tilstanden. Dette er et samarbeidsprosjekt mellom seksjon for hyperbarmedisin og Med. avd. HUS. Hovedansvarlig: prof. Nils Hovdenak, Med. avd. HUS.

Mikrosirkulasjon i hud, gingiva og tann-pulpa hos pasienter etter bestråling og hyperbar oksygenbehandling ved cancer i hode hals regionen. Prosjektet vil undersøke om hyperbar oksygenbehandling resulterer i bedring av mikrosirkulasjonen i slimhinnene. Universitetsstipendiat cand. odont. Geir Svalestad startet opp i august 2005.

Veiledere: prof. Sølve Hellem og prof. Einar Thorsen

Markører på pulmonal oksygentoksisitet. Oksygentoksisitet er en bivirkning av HBO behandling. Prosjektene undersøker markører i ekspirert gass og lungefysiologiske variabler ved oksygeneksponering. Prosjektansvarlig: prof. Einar Thorsen.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Undervisning av pasienter og pårørende skjer i forbindelse med hyperbar oksygenbehandling av kroniske sår. Eget informasjonshefte er utarbeidet, og dette sendes tilskrevne pasienter i god tid før behandlingsoppstart. Informasjon skjer før behandling skriftlig og muntlig. Sårpasienter informeres særskilt. Pasienttilfredshetsundersøkelse er gjennomført.

Nøkkeltall 2005

- 8,975 årsverk
- Behandlede pasienter:
 - 37 fra Helse Sør
 - 50 fra Helse Vest
 - 43 fra Helse Øst
 - 21 fra Helse Midt-Norge
 - 4 fra Helse Nord-Norge

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Volumet av akutt HBO-behandling har vært som fjorårets - 32 dykkere mot fjorårets 36 dykkere med trykkfallsyke. I tillegg 1 pasient med gassgangren og en kullosforgiftning.

Den elektive virksomhet har også ligget på samme nivå, men med økende ventelister som har nødvendiggjort en betydelig ventelistedugnad også i år. Det har vært gitt 157 behandlingsserier a 20 eller 30 behandlinger med til sammen 3.189 elektive behandlinger, 24 ØH behandlinger i sykehusets kamre, og 43 ØH enkeltbehandlinger i flermannskammer på Dykker- og froskemanskolen, Haakonsvern. 649 legekonsultasjoner har vært utført. De elektive indikasjonsstillinger fordeler seg som følger: Stråleskader: 130 pasienter, diabetiske fotsår 6 pasienter, 21 pasienter med andre diagnoser, vesentlig kroniske sår, compartment syndrom, kronisk osteomyelitt.

Forskningsproduksjon

3 vitenskapelige artikler publisert i 2005 (PubMed registrert):

Tetzlaff K, Thorsen E
"Breathing at depth: physiologic and clinical aspects of diving while breathing compressed gas."
Clin Chest Med. 2005;26(3):355-80, v
PMID: 16140132

Hofsø D, Ulvik RJ, Segadal K, Hope A, Thorsen E
"Changes in erythropoietin and haemoglobin concentrations in response to saturation diving."
Eur J Appl Physiol. 2005;95(2-3):191-6
PMID: 16003537

Hope A, Hjelle J, Aanderud L, Aakvaag A
"Time and temperature effects on body fluid loss during dives with the open hot-water suit."
Aviat Space Environ Med. 2005;76(7):655-60
PMID: 16018348

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Thorsen E
"Standardisering og måling av transferfactor for karbonmonoksid. Betydningen av forutgående fysisk aktivitet."
Lungeforum 2005 ; 15 : 27-29

3 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Hovdenak, Nils

"Hyperbar oksygenbehandling ved kronisk stråleskade i tarm"

Svalestad, Geir

"Mirosirkulasjon i hud, gingiva og tann-pulpa hos pasienter etter bestråling og hyperbar oksygenbehandling ved cancer i hodehaals regionen."

Thorsen, Einar

"Markører i utåndingsgass etter ekponering til forhøyet oksygentrykk"

Faglige retningslinjer

Metodebok Seksjon for hyperbarmedisin, 2000

Retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av dykkere med trykkfallsyke, 2004

Nasjonalt kompetansesenter NK-HS12:

Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser

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

NKB har pr i dag ansatt forskningssjef i 10-20% stilling og adm. leder i 30 % stilling. Daglig leder gikk 1.10.05 ned i 50% stilling for å gå inn i 50% stipendiatstilling. 1.09.05 ble det tilsatt fag- og forskningssykepleier i 100 % stilling. I løpet av året har 3-5 assistent leger vært ansatt på timebasis for å gjøre forskningsarbeid på Parkinsons sykdom. NKB har etablert egen hjemmeside.

Etter en kartlegging av tilbudet til PD-pasienter i dag, er vi nå godt i gang med behandlingsplaner for denne pasientgruppen. Det har vært vanskelig å få etablert nasjonalt register for STN-opererte og det er sendt et brev til departementet om dette. Det har vært 2 møter i referansegruppa og det er forsøkt å etablere et brukerutvalg. Vi har hatt møter med pasientforeningene og deltatt på årsmøtene deres.

Parkinsonprosjektet PARKVEST er i rute; vi er i datainnsamlingsfasen.

Vi har holdt foredrag innen vårt felt lokalt, nasjonalt og internasjonalt og deltatt på møter i relevante faggrupper.

www.helse-stavanger.no

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

- Utarbeider behandlingsplaner
- Kontinuerlig oppfølging av nydiagnostiserte PD-pasienter
- Kontakt med pasientforeninger
- Henvendelser fra pasienter som trenger råd
- Startet planlegging av mestringskurs for PD-pasienter og pårørende.

Utdanning av helsepersonell:

Kurs og foredrag lokalt, nasjonalt og internasjonalt, avholdes kontinuerlig av personell tilknyttet senteret.

Sekretariat for Nyhetsbulletin om Parkinsons sykdom.

Forskning:

Fortløpende utarbeiding og publisering av vitenskapelig arbeid av stipendiater tilknyttet senteret.

Etablert prosjektet PARKVEST, bestående av deltakere fra Sentralsjukehuset i Førde, Haugesund Sykehus, Haukeland Universitetssykehus, Stavanger Universitetssykehus og Sørlandet Sykehus, Arendal. Det tas sikte på 200 pasienter samt 200 kontrollpersoner i dette prosjektet. Dessuten har vi Parkinson-prosjektet i Stavanger i utstrakt samarbeid med Newcastle General Hospital og King's College, London.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Aktivt samarbeid med bruker- og interesseorganisasjoner, Parkinson foreningen og Dystoni foreningen. Omfattende foredragsvirksomhet i inn- og utland.

Nøkkeltall 2005

- 2,3 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

NKB har hatt et år med full drift og har kommet godt i gang med hovedsatsningsområdene behandlingsplan, hjemmeside, forskningsprosjektet PARKVEST og informasjons- og kunnskapsformidling. Vi har opprettholdt gode kontakter og har gjort oss bedre kjent med nye aktuelle fagmiljøer i Norge og i Norden. Vi har startet arbeidet med å arrangere fagspesifikke kurs for helsepersonell som jobber med bevegelsesforstyrrelser og vi er i gang med planlegging av et mestringkurs for parkinsonpasienter og deres pårørende. 2 nye ass leger har knyttet seg til NKB for å drive forskning på Parkinsons sykdom.

Forskningsproduksjon

19 vitenskapelige artikler publisert i 2005 (PubMed registrert):

Ziabreva I, Ballard CG, Aarsland D, Larsen JP, McKeith IG, Perry RH, Perry EK
"Lewy body disease: Thalamic cholinergic activity related to dementia and parkinsonism."
Neurobiol Aging. 2005
PMID: 15913843

Testad I, Aasland AM, Aarsland D
"The effect of staff training on the use of restraint in dementia: a single-blind randomised controlled trial."
Int J Geriatr Psychiatry. 2005;20(6):587-90
PMID: 15920716

Marchetti A, Magar R, Findley L, Larsen JP, Pirtosek Z, Růzicka E, Ráuzicka E, Jech R, Sławek J, Ahmed F
"Retrospective evaluation of the dose of Dysport and BOTOX in the management of cervical dystonia and blepharospasm: the REAL DOSE study."
Mov Disord. 2005;20(8):937-44
PMID: 15810022

Perry E, Ziabreva I, Perry R, Aarsland D, Ballard C
"Absence of cholinergic deficits in "pure" vascular dementia."
Neurology. 2005;64(1):132-3
PMID: 15642917

Janvin CC, Aarsland D, Larsen JP
"Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study."
J Geriatr Psychiatry Neurol. 2005;18(3):149-54
PMID: 16100104

Aarsland D, Zaccal J, Brayne C
"A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease."
Mov Disord. 2005;20(10):1255-63
PMID: 16041803

Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP
"Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease: a population-based study."
Neurology. 2005;65(9):1436-41
PMID: 16275832

McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Lodos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M
"Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium."
Neurology. 2005;65(12):1863-72
PMID: 16237129

Beyer MK, Aarsland D, Greve OJ, Larsen JP
"Visual rating of white matter hyperintensities in Parkinson's disease."
Mov Disord. 2005
PMID: 16161159

Aarsland D, Perry R, Larsen JP, McKeith IG, O'Brien JT, Perry EK, Burn D, Ballard CG
"Neuroleptic sensitivity in Parkinson's disease and parkinsonian dementias."
J Clin Psychiatry. 2005;66(5):633-7
PMID: 15889951

Haugarvoll K, Aarsland D, Wentzel-Larsen T, Larsen JP
"The influence of cerebrovascular risk factors on incident dementia in patients with Parkinson's disease."
Acta Neurol Scand. 2005;112(6):386-90
PMID: 16281921

Schlitter AM, Kurz M, Larsen JP, Voitalla D, Mueller T, Eppelen JT, Dekomien G
"Exclusion of PINK1 as candidate gene for the late-onset form of Parkinson's disease in two European populations."
J Negat Results Biomed. 2005;4:10
PMID: 16354302

Larsen JP
"[Diagnosis and treatment of patients with parkinsonism in nursing homes: how to improve quality?]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(12):1669-71
PMID: 15976838

Stacy M, Bowron A, Guttman M, Hauser R, Hughes K, Larsen JP, LeWitt P, Oertel W, Quinn N, Sethi K, Stocchi F
"Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment."
Mov Disord. 2005;20(6):726-33
PMID: 15719426

Bronnick K, Aarsland D, Larsen JP
"Neuropsychiatric disturbances in Parkinson's disease clusters in five groups with different prevalence of dementia."
Acta Psychiatr Scand. 2005;112(3):201-7
PMID: 16095475

Janvin CC, Larsen JP, Salmon DP, Galasko D, Hugdahl K, Aarsland D
"Cognitive profiles of individual patients with Parkinson's disease and dementia: Comparison with dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease."
Mov Disord. 2005
PMID: 16211595

Aarsland D, Perry R, Brown A, Larsen JP, Ballard C
"Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study."
Ann Neurol. 2005;58(5):773-6
PMID: 16240351

Aarsland D, Sharp S, Ballard C
"Psychiatric and behavioral symptoms in Alzheimer's disease and other dementias: etiology and management."
Curr Neurol Neurosci Rep. 2005;5(5):345-54
PMID: 16131417

Ehrt U, Fritze F, Aarsland D
"Respiratory dyskinesia as discontinuation effect of risperidone."
J Clin Psychopharmacol. 2005;25(6):609
PMID: 16282850

5 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Ehrt U, Aarsland D
"Depresjon og demens: en differensialdiagnostisk utfordring"
Suicidologi 2005 (10):S.22-26

Ehrt U, Aarsland D
"Psychiatric aspects of Parkinson's disease"
Curr Opin in Psych 2005, 18:335-41

Jones R, Hager K, Aarsland D, Passmore P
"Response to letter by Bullock and Truyen"
Int J Geriatr Psychiatry 2005; 20:85-89

Aarsland D, Janvin C
"Cognitive Impairment and Dementia in PD"
In: Dementia with Lewy Bodies

Aarsland D, Ehrt U, Ballard C
"Neuropsychiatric Assessment in Diagnosis and Research"
In: Atypical Parkinsonian Disorders. Clinical and Research Aspects

5 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

911062, Forskerutdanning - dr.grad
Uwe Ehrt
"Depresjon ved Parkinsons sykdom"

911085, Forskerutdanning - dr.grad
Mona K. Beyer
"Hjerneatrofi ved Parkinsons sykdom"

911218, Forskningsprosjekt
Jan Petter Larsen
"Parkinsonstudien på Vestlandet og i Aust-Agder (PARKVEST). "

911247, Strategiske midler - belønning NFR
Jan Petter Larsen
"Klinisk nevroforskning"

Larsen JP, Tysnes OB
"PARKVEST"

Referansegruppe

Jan Olav Aasly (jan.aasly@medisin.ntnu.no), Helse Midt-Norge
Jan Petter Larsen (jpl@sir.no), Helse Vest
Kirsten Lode (kli@sir.no), Helse Vest
Ole Bjørn Tysnes (ole-bjorn.tysnes@helse-bergen.no), Helse Vest
Steinar Vilming (Steinar.Vilming@ulleval.no), Helse Øst
Espen Dietrichs (espen.dietrichs@klinmed.uio.no), Helse Sør
Svein Ivar Bekkelund (svein.ivar.bekkelund@unn.no), Helse Nord-Norge
Tone Beiske (abeiske@online.no), Helse Øst

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB1:

Nasjonalt kompetansesenter for helsetjenestens kommunikasjonsberedskap (KoKom)

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

Nasjonalt kompetansesenter for helsetjenestens kommunikasjonsberedskap (KoKom) vart etablert av Sosial- og helsedepartementet i 1997. Senteret sitt mandat er å monitorere og videreutvikle medisinsk nødmeldetjeneste og bidra til at medisinsk nødmeldetjeneste fungerer optimalt som ein del av helsetenesta. Medisinsk nødmeldetjeneste er eit landsdekkande system som skal handtere melding, varsling og vidare oppfølging i akuttmedisinske situasjonar og elles når befolkninga har behov for kontakt med helsetenesta i vakt. For å kunne møte oppgåvene i dette arbeidet, har KoKom ei nettverkbyggande rolle nasjonalt og internasjonalt, og er også faglig engasjert i personellopplæring og i utviklinga av verktya som til ei kvar tid vert nytta i medisinsk nødmeldetjeneste. Verksemda ved KoKom er i stor grad prosjektretta, men senteret har ikkje forvaltningsoppgåver utover å forvalte eigne ressursar.

<http://www.kokom.no>

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Utdanning av helsepersonell:

Utdanning skjer i form av innlegg på møter og konferansar, dels knytta til prosjekta og dels ved invitasjon. Fleire av prosjekta ved KoKom er spesifikt retta mot utdanning, spesielt etterutdanning. I 2005 hadde KoKom følgjande presentasjonar:

27.01: User requirements Capturing user requirements Requirement process, communication system in health.

16.02: To viktige løp for helse.

11.04: Forskrift om krav til akuttmedisinske tjenester utenfor sykehus.

14.04: Rescue services in traffic accidents.

29.06: Status nødnett og organisering av helse i nødnett.

24.08: Orientering om helsetjenestens kommunikasjonsberedskap, nødnett, Legevakt m.m.

01.10: Forventninger og erfaringer. Presentasjon av "Samhandling mellom helsepersonell i akuttmedisinske situasjoner".

15.09: Status og videre planer for helse.

05.12: Orientering om nødnett og HDO.

08.12: Lydloggen: Et dokument for pasienten, helsevesenet eller det offentlige?

Den 08.12 var KoKom ansvarleg for seminaret "Lydlogg og medier".

Forskning:

KoKom har ikkje drive sjølvstendig forskning i 2005, og forskning var opphavleg ikkje ein del av hovudoppgåvene ved senteret. KoKom sine prosjekt er typisk reiste av nødmeldetjenesta, og fører som regel til at det blir skrive rapportar som dekkjer dei aktuelle problemområda. Med bakgrunn i evaluering for 2004 planlegg KoKom ein diskusjon med SHdir om i kva grad vi skal endre dette. Forskingsrelatert aktivitet skjer i dag i hovudsak gjennom arbeid med utvikling og testing av ulike løysingar for kommunikasjonsutstyr, i stor grad knytte til prosjekta, Helseradionettet og Opprinnelsesmarkering m.m.)

Undervisning av pasienter og pårørende:

Ei brukarbrosjyre med einheitleg informasjon om legevakter over heile landet er under utforming. Brosjyra skal informere befolkninga om funksjonane ved legevakta, spesielt i forhold til grensegang mot fastlegeverksemd i vanlig arbeidstid, om prioriteringssystem og tilgjengelegheit. Brosjyra er tenkt å skulle vere generisk i den forstand at kvar legevakt skal kunne laste den ned på internett, og evt. tilpasse den til lokale forhold og printe den ut lokalt. Prosjektarbeidet er blitt utført i samarbeid med

Nasjonalt kompetansesenter for legevaktmedisin og ein prosjektmedarbeidar frå Hedmarken interkommunale legevakt.

Nøkkeltall 2005

- 4,6 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Verksemda ved KoKom er i stor grad prosjektretta. Generelt er det slik at det dukkar opp oppgåver underveis som det er hensiktsmessig for tenesta at KoKom prioriterer. Prosjekta "Alternativ drift av legevaktsentraler og "Konfidensialitet i helsenettet" er døme på ad hoc aktivitetar som dukka opp i løpet av 2005.

Ein vesentleg faktor for aktiviteten ved senteret var også KoKoms deltaking i prosjektet "Digitalt radiosystem for nødetatene". Dette er eit prosjekt av stor betydning for tenesta, med vesentlig politisk og økonomisk tyngde. Det har ikkje vore mogleg for dette prosjektet å forutseie i detalj kva som blei aktivitetane i 2005. Eit døme er at det viste seg å vere vesentleg for anbudsarbeidet at ein hadde ei oversikt over forholdet mellom anbudsdokumenta og dei opphavlege brukerkrava frå helses side. Denne gjennomgangen var særers ressurskrevjande og måtte igangsetjast på kort varsel. Ein vesentleg del av KoKom sine samla prosjektmidlar gjekk med til dette.

Forskningsproduksjon

5 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Bovim, Egil

"Forskrift om krav til akuttmedisinske tjenester utenfor sykehus, betydning for kommuner og foretak"
KoKom, 2005-09-05

Bovim, Egil m. fl.

"Alternativ drift av legevaktsentraler, Tilrådningsrapport"
KoKom, 2005-08-06

Dreyer, Kristine

"Utprøving og evaluering av TELEFONRÅD, et verktøy for beslutningsstøtte"
KoKom, 2005-15-03

Bovim E, Færevaa E, Hegvik J A, Jonassen A S, Østerdahl R.

"Sikring av konfidensialitet i helseradionettet"
KoKom, 2005-23-11

Dreyer, Kristine

"Implementering av hjelpemiddel for beslutningsstøtte, fagutvikling og kvalitetssikring ved to LV-sentraler"
Work based project, SEVU 2005

Referansegruppe

Stener Kvinnsland (stener.kvinnsland@helse-bergen.no), Helse Vest
Daniel Haga (daniel.haga@helse-midt.no), Helse Midt-Norge
Nina Hesselberg (nina.hesselberg@helse-nord.no), Helse Nord-Norge
Asgeir Kvam (kvam@uus.no), Helse Øst
Brit Nordbø (nobr@exit.sir.no), Helse Vest
Arild Pedersen (arild.pedersen@helse-midt.no), Helse Midt-Norge
Trond Thoresen (trond.thorsesen@siv.no), Helse Sør

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB10:

Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser

Ansvarlig: **Ove Furnes** (ovfu@helse-bergen.no), Helse Bergen

Nasjonalt Register for Leddproteser ble etablert i 1987 av Norsk Ortopedisk Forening, da det tidlig på 1980 tallet ble avdekket bruk av dårlige hofteproteser. Målsetningen er å oppdage dårlige proteser, sementer og teknikker så tidligst mulig, samt å gi kunnskap om leddproteseepidemiologi. Registeret ble utvidet til å omfatte alle leddproteser fra 1994, korsbåndopererte fra 2004 og hoftebruddopererte fra 1.1.2005. Registeret omfatter informasjon om mer en 107 000 hofteproteser, 22 000 proteser i kne, 6616 proteser i andre ledd, 2500 korsbåndopererte og 6000 hoftebruddopererte. Både førstegangsoperasjon og bytte/fjerning av protese registreres. Registeret baserer seg på frivillighet fra norske ortopediske kirurger og har like god rapportering som Norsk Pasient Register (NPR), med ca 95 % rapporteringsgrad av leddproteseloperasjoner i Norge. De tre registrene (leddproteser, korsbånd og hoftebrudd) utgjør hovedvirksomheten i Nasjonalt Kompetansesenter for Leddproteser.

<http://www.haukeland.no/nrl/>

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

Kompetansesenterets leger er knyttet opp mot proteseseksjonen, traumeseksjonen og barneortopedisk seksjon ved Ortopedisk avdeling ved Haukeland Universitetssykehus og driver der pasientbehandling og klinisk forskning i form av randomiserte studier på leddproteser og kliniske oppfølgingsstudier.

Utdanning av helsepersonell:

Grunnkurs i statistikk og SPSS statistikkprogram for medisinerstudenter og videre og etterutdanning for leger: 2 statistikere: 50 timer

Undervisning og deltagelse i kurskomiteen ved obligatorisk kurs i protesekirurgi for ortopeder: 2 leger (80 timer)

undervisning og deltagelse i kurskomiteen ved obligatorisk kurs i frakturbehandling for ortopeder (Vossakurset) 3 ortopeder (20 timer)

Undervisning for stud.med. ved UIB: 2 professorer i 20 % professorstilling og en i 100 % professorstilling tilknyttet kompetansesenteret (30 timer).

Nettside. Årsrapport til deltagende kirurger. Sykehusvis årsrapport (70 stk). Undervisning ved kirurgisk høstmøte (12 foredrag med abstrakt) og etterutdanningskurs i samarbeid med industrien (20 timer).

Forskning:

Registerforskning vesentlig på hofteprotesers holdbarhet, dødelighet ved hofteprotesekirurgi, kobling av helseregistre for å se på risikofaktorer for hofteproteser (Folkehelseinstituttet og Ortopedisk Senter-Ullevål), Kliniske randomiserte studier med RSA teknikk (samarbeid med Kompetansesenter for Ortopediske Implantat NTNU-St.Olavs hospital), Statistisk metode ved registerforskning, infeksjonsrisiko ved protesekirurgi og reoperasjonsrisiko. Samarbeid med Dartmouth University (USA) på beslutningsanalyse og kost-nytte analyser. Samarbeid med Universitet i Halle-Wittenberg (Tyskland) på Datamining. 1 doktorgrad (november 2005). Hoftebruddregisteret (3 abstrakt) og 2 artikler under skrivning. Korsbåndregisteret (2 artikler og 4 abstrakt). Publisert 1 vitenskapelige artikkel, 4 artikler er akseptert for publisering, og ytterligere 3 er innsendt for publisering, to lærebokkapitler i internasjonal lærebok om hofteprotesekirurgi og 28 abstrakt ved møter og kongresser.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Nettside. Svarer på henvendelser fra pasienter og pårørende.

Nøkkeltall 2005

- 7,4 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Leddregisteret fungerer godt med god rapportering og tilbakemelding til rapporterende leger og sykehus i form av årsrapport og sykehusvise årsrapporter og forskningsrapporter. Aktiviteten ved leddproteseregisteret har vært uendret de siste årene med 3 pågående doktorgradsprosjekter og 2 under oppstartning. Startet opp med Nasjonalt Hoftebruddregister 1.1.2005. Det vil ta 2 år til før de første artiklene vil være publisert. Det samme gjelder Korsbåndsregisteret som startet i juni 2004. Antall stillinger for drift har derfor øket, uten at det foreløpig har gitt utslag i økning i publiserte artikler.

Driften av registrene er nå veletablert med over 90 prosent av sykehusene som rapporterer til Hoftebrudd og Korsbåndsregisteret og 100 % av sykehusene som rapporterer til Leddregisteret. Databasene fungerer og alt ligger tilrette for analyser i forbindelse med forskning for hoftebruddregisteret (2 doktorgardskandidater) og korsbåndsregisteret (2 doktorgardskandidater).

Forskningsproduksjon

43 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Havelin LI

"Revisjon surgery and its results in Norway."

Read at the: International hip meeting, Kupio, Finland, January 2005.

Furnes O

"Norwegian experience in knee replacement surgery 1994-2004."

2nd. Nordic Knee Course, Marinlyst 28.-29. January 2005, Denmark.

Engesæter LB

"Antibiotic prophylaxis: When and what?"

Nasjonalt møte om sementerte hofter i Krsitiansund. 10-12 februar 2005.

Engesæter LB

"Unstable neonatal hips, do they lead to arthrosis?"

Nasjonalt møte om sementerte hofter i Krsitiansund. 10-12 februar 2005.

Hove LM, Lie SA, Furnes O

"Joint Arthroplasty in the Hand and Wrist. A report from the Norwegian Arthroplasty Register 1994-2003."

The Journal of Hand Surgery. British and European volume 30B, suppl. 1, 1-86, 2005.

Havelin LI

"Results of uncemented hip prostheses in Norway."

Read at the meeting of the Corail Club. Berlin, April 2005.

Lie SA

"The Norwegian Arthroplasty Register – Results and Experiences."

Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research, Barcelona, Spain, April 15th 2005.

Furnes O

"Kneprotesekirurgi."

Kurs for operasjonssykepleiere. Smith and Nephew, Bergen 12. mai 2005.

Furnes O, Espehaug B, Lie SA, Vollset SE, Engesæter LB, Havelin LI

"Unicompartmental (UKA) and tricompartmental (TKA) cemented primary knee arthroplasties. A comparison of failure mechanisms."

7th EFORT Congress Lisbon – 7. juni 2005.

Hallan G, Havelin LI, Furnes O

"Uncemented primary femoral stems in Norway 1987-2002."

7th EFORT Congress Lisbon. 4. – 7. juni 2005.

Hallan G, Lie SA Havelin LI

"High wear-rates and extensive osteolysis in three uncemented total hip arthroplasties."
7th EFORT Congress Lisbon. 4. – 7. juni 2005.

Engesæter LB, Furnes O, Lie SA, Vollset SE

"Does neonatal hip instability increase the risk for total hip arthroplasty in young adults?"
7th EFORT Congress Lisbon. 4. – 7. juni 2005.

Engesæter LB, Furnes O, Havelin LI, Lie SA, Vollset SE

"Survival of total hip arthroplasties after DDH in the Norwegian Arthroplasty Register 1987-2004."
7th EFORT Congress Lisbon. 4. – 7. juni 2005.

Lie SA, Engesæter LB, Havelin LI, Furnes O

"Differences in early postoperative mortality after insertion of hip- and knee prosthesis."
7th EFFORT Congress Lisbon. 4. – 7. juni 2005.

Furnes O

"Kliniske konsekvenser av systematisk registrering av resultater."
Lederutviklingsprogram Helse Bergen 6. september 2005.

Havelin LI

"Results from the Norwegian Registry."
Dansk Ortopedisk forenings høstmøte. København, oktober 2005.

Furnes O

"Hip implant registers can help surgeons select implants."
11th SOROT National Congress of Orthopaedics and Traumatology. Bucharest, Romania, 19. – 21. oktober 2005.

Furnes O

"The Norwegian Arthroplasty Register. 15 beneficial years for both the patients and the health care."
11th SOROT National Congress of Orthopaedics and Traumatology. Bucharest, Romania, 19. – 21. oktober 2005.

Gjertsen JE, Vinje T, Fevang J, Engesæter LB, Havelin LI, Steindal K, Furnes O

"Oppstart av Nasjonalt Hoftebruddregister."
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 24. – 28. oktober 2005.

Gjertsen JE, Vinje T, Fevang J, Engesæter LB, Havelin LI, Lie SA, Steindal K, Furnes O

"Resultater etter 8 måneders drift av Nasjonalt Hoftebruddregister."
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 24. – 28. oktober 2005.

Engesæter LB, Lie SA, Vinje T, Gjertsen JE, Havelin LI, Furnes O

"Betydningen av preoperativ ventetid ved hoftebrudd."
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 24. – 28. oktober 2005.

Reigstad A, Røkkum M, Reigstad O, Espehaug B

"Proteseoverlevelse for dobbeltkopp hofteproteser (resurfacing) versus total hofteprotese. 25-årsresultater fra en randomisert, prospektiv studie."
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 24. – 28. oktober 2005.

Hallan G, Lie SA, Furnes O, Havelin LI

"Anti-luksasjonskopper 1987-2005. Resultater fra Nasjonalt register for leddproteser."
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 24. – 28. oktober 2005.

Vinje T, Gjertsen JE, Lie SA, Steindal K, Fevang J, Engesæter LB, Havelin LI, Furnes O

"Peroperative komplikasjoner for totalprotese i hofte."
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 24. – 28. oktober 2005.

Apold H, Flugsrud G, Nordsletten L, Espehaug B, Havelin L, Meyer H

"Risikofaktorer for totalprotese i hoften – Undersøkelse av etnisk tilhørighet og metabolske endringer."
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 24. – 28. oktober 2005.

Lie SA, Hallan G, Engesæter LB, Havelin LI, Furnes O

"Skifte av liner eller liner+caput gir dårligere resultat ved revisjon av usementerte acetabulumproteser."
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 24. – 28. oktober 2005.

Arthursson A, Furnes O, Espehaug B, Havelin LI, Søreide JA

"Kirurgisk tilgang og overlevelse av primære totale hofteproteser."
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 24. – 28. oktober 2005.

Hove LM

"Proteser i håndledd og hånd. Data fra Nasjonalt register for leddproteser."
Symposium på Høstmøtet i Norsk Kirurgisk forening 28. oktober 2005.

Lie SA

"Results of Uncemented Cup Revisions."

Nordic-Benelux Hip Revision meeting. Maastricht, Nederland, November 4th – 5th 2005.

Furnes O, Engesæter LB

"Hofte og kneprotesekirurgi i Helse Vest. Er det mulig å bedre resultatene av kirurgien?"

Vestnorsk Ortopedisk Forening (VOF) Lærdal 18. november 2005.

Espehaug B, Furnes O

"Hvor benytter man seg av fritt sykehusvalg?"

Den trettende norske epidemiologikonferansen. Tromsø, 24.-25. november 2005. Norwegian Journal of Epidemiology 2005;15(Suppl 1):54.

Furnes O

"Sementerte hofteproteser – hva fungerer."

Møte om hofteproteser. OrthoMedic, Bergen 30. november 2005.

Furnes O

"Lessons learned from the Norwegian Arthroplasty Register."

International Heidelberg Cementing course 9. – 10. desember 2005.

Hallan G, Lie SA, Havelin LI

"High wear-rates and extensive osteolysis in three uncemented total hip arthroplasties."

7th EFORT Congress Lisbon. 4. – 7. juni 2005.

Hagala M, Furnes O, Skredderstuen A

"Effekt av cyklokapron hos pasienter med totalprotese i kne?"

Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 24. – 28. oktober 2005.

Hallan G, Furnes O, Aamot A, Haugan K, Skredderstuen A, Stokke T, Havelin LI

"Palamed vs Palacos; En RSA-studie av to beinsementer."

Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 24. – 28. oktober 2005.

Furnes O, Havelin LI, Espehaug B

"Which cement should we choose for primary THA?"

In: The well-cemented total hip arthroplasty (eds. Breusch S J, Malchau H). Heidelberg, Germany. Springer Verlag 2005.

Furnes O, Havelin LI, Espehaug B

"Femoral components: Cemented stems for everybody?"

In: The well-cemented total hip arthroplasty (eds. Breusch S J, Malchau H). Heidelberg, Germany. Springer Verlag 2005.

Arthursson AJ, Furnes O, Espehaug B, Havelin LI, Søreide JA

"Validation of data in the Norwegian Arthroplasty Register and the Norwegian Patient Register. 5134 primary total hip arthroplasties and revisions operated at a single hospital between 1987 and 2003."

Acta Orthop 2005;76:823-828.

Espehaug B, Furnes O, Havelin LI, Engesæter LB, Vollset SE, Kindseth O

"Registration completeness to the Norwegian Arthroplasty Register."

Accepted for publication in Acta Orthop Scand.

Flugsrud GB, Nordsletten L, Espehaug B, Havelin LI, Engeland A, Meyer HE

"The impact of body mass index on later osteoarthritis of the hip varies with age at screening. A cohort study in 1.2 million persons."

Accepted in 2005 for publication in Arthritis Rheum.

Flugsrud GB, Nordsletten L, Espehaug B, Havelin LI, Meyer HE

"The effect of middle-age Body Weight and physical activity on the risk for early revision hip arthroplasty. A cohort study in 1535 persons."

Acta Orthop Scand accepted for revision.

Furnes O, Espehaug B, Lie SA, Engesæter LB, Vollset SE, Hallan G, Fenstad AM, Havelin LI

"Prospective studies of hip and knee prostheses. The Norwegian Arthroplasty Register 1987-2004."

Scientific exhibition presented at the 72nd Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, Washington DC, USA, February 23-27, 2005.

1 doktorgrader er avlagt i 2005 med tilknytning til funksjonen:

Flugsrud G

"Risk factors for disabling osteoarthritis of the hip and for revision hip surgery. An epidemiological investigation"

November 2005

Hovedveileder: Lars Nordsletten

12 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

911024, Forskningsprosjekt

Ove Furnes

"Charnley vs Spectron. En sammenlignende prospektiv randomisert RSA-studie av to hofteproteser"

911139, Nasjonalt kvalitetsregister

Ove Furnes

"Nasjonalt register for leddproteser"

911159, Forskerutdanning - dr.grad

Astvaldur Johann Arthursson

"Kirurgiske tilganger til hofteleddet og resultat av hofteprotesekirurgi"

Engebreetsen, Lars

"Nasjonalt Korsbåndregister"

Engesæter, Lars Birger

"Kan en allerede ved fødsel forutsi risiko for kunstig hofteledd i ung voksen alder"

Engesæter, Lars Birger

"Nasjonalt Hoftebruddregister"

Fevang, Bjørg Tilde

"Kirurgi ved revmatoid artritt"

Furnes O

"Nasjonalt Register for Leddproteser"

Furnes O

"Kirurgiske tilganger til hofteleddet og resultat av hofteprotesekirurgi"

Furnes,Ove

"RSA studie av to hofteproteser"

Monstad, Karin

"Økonomiske vurderinger ved totalprotese i hofteleddet"

Vollset, Stein Emil

"Smerte, funksjon og reoperasjon hos pasienter med kneproteser"

Faglige retningslinjer

Documentation of hip prostheses used in Norway, 2004

SMS rapport 6/2002 Valg av implantater ved innsetting av primær total hofteprotese i Norge, 2002

Kompendium i implantatlære og protesekirurgi kurs 21065, 2004

Kompendium i implantatlære og protesekirurgi 2005, Ukjent

Kvalitetsregistre

Nasjonalt Register for Leddproteser, etablert i Før 1995

Nasjonalt Korsbåndregister, etablert i 2004

Nasjonalt Hoftebruddregister, etablert i 2005

Referansegruppe

Lars Nordsletten, Helse Sør

Arild Aamodt, Helse Midt-Norge

Lars B Engesæter, Helse Vest

Ove Furnes, Helse Vest

Leif Havelin, Helse Vest

Einar Sudmann, Helse Vest

Odd Inge Solem, Helse Nord-Norge

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB4:

Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose. Nasjonalt register.

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

Nasjonalt kompetansesenter for MS arbeider innenfor gitt mandat med fokus på forskning, fagutvikling og undervisning. Det har etablert egne og nasjonale forskningsprosjekter med samarbeid til en rekke andre avdelinger i landet. Det er også etablert prosjekter med internasjonale samarbeidspartnere. Problemstillingene inkluderer epidemiologi, klinikk, behandling, immungenetikk og patologi. Kompetansesenteret bidrar til utarbeiding av nasjonale og internasjonale retningslinjer innen diagnostikk og behandling. Det arrangeres kurs og seminarer av lokal, nasjonal og internasjonal karakter. Kursene er rettet mot leger og annet helsepersonell, men også rettet mot brukere og pårørende. I samarbeid med MS Forbundet betjener kompetansesenteret en webbasert spørsmål tjeneste. Det er etablert et Nasjonalt MS register som via et nettverk av alle nevrologiske avdelinger registrerer alle MS pasienter i landet. I tillegg drives også et medisinsk kvalitetsregister for evaluering av immun behandling.

<http://www.helse-bergen.no/avd/ms/>

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

Nasjonalt kompetansesenter for MS har ikke pasient behandlingsansvar. Senterets leger og sykepleiere har imidlertid en del pasientkontakt som ledd i prosjekter og erverving av klinisk erfaring. Dette dreier seg i hovedsak om polikliniske konsultasjoner. I tillegg har senterets leger ansvar for behandling av malign MS med cytostatika (mitoxantrone). Utover dette tar senteret i mot, via nevrologisk poliklinikk noen pasienter til second opinion og noen som søker særlig til Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, under fritt sykehus valg. Senteret har også i samarbeid med MS forbundet i Norge ansvar for en web-basert spørsmål svar tjeneste, samt også en pasient telefon. Totalt dreier dette seg om:

- Poliklinikk/second opinion/mitoxantrone behandling. av "malign" MS: ca. 550.
- MS-sykepleier konsultasjoner: ca. 200.
- MS-sykepleier telefon svar tjeneste: ca. 900 henvendelser.
- Web. svar tjeneste (<http://www.ms.no>).

Utdanning av helsepersonell:

Nasjonalt kompetansesenter for MS arrangerer, alene og i samarbeid med andre, kurs og seminarer for helsepersonell og studenter av alle kategorier. Virksomheten inngår i videre- og etterutdanning for leger og annet helsepersonell. I tillegg bidrar kompetansesenteret i undervisning av medisiner studenter og studenter i andre helsefag som ergoterapeuter, sykepleiere, hjelpepleier.

Kurs/møter (4) + bidrag en rekke andre kurs & møter: Totalt ca. 45 timer

Særlig trekkes frem den årlige MS konferansen som arrangeres i samarbeid end MS Forbundet i Norge. Senteret arrangerer regelmessige MS register møter som kombineres med et MS symposium. Siste årene har kompetansesenteret også bidratt i arrangering av Skandinavisk MS kurs i København for unge nevrologer.

Forskning:

Kompetansesenteret har forskningsaktiviteter innen en rekke felt, delvis drevet primært av senteret og dels hvor senteret inngår som samarbeidspartner. Flere av prosjektene har tverrfaglig profil og kan deles inn i to hovedkategorier:

A: Klinikk og epidemiologi; med blant annet kartlegging av MS forekomst, overlevelsesanalyser med fokus på klinisk karakterisering av forløp og prognose markører. I tillegg deltar senteret i flere studier for evaluering av immunmodulerende behandling, og fysioterapi. Senteret etablerer analyser for nøytraliserende antistoffer mot interferon-beta.

B: Basale sykdomsmekanismer; med fokus på immunologiske- og genetiske markører for sykdomsaktivitet. Det satses også på studier av MS patologi med fokus på MS lesjoner i hjernebark og akson (nervetråd skade). Senteret har også etablert samarbeid med proteomikk forskningsmiljøet i Bergen for oppstart av analyser av ryggmargsvæske med hovedmålsetning om å identifisere MS spesifikk sykdomsmarkør.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Kompetansesenteret arrangerer og bidrar på kurs og undervisning av pasienter og pårørende både lokalt og nasjonalt. I samarbeid med MS forbundet i Norge er kompetansesenteret ansvarlig for den årlige MS konferansen med parallell sesjon for MS pasienter og pårørende. I tillegg arrangeres MS skole ved Haukeland Universitetssykehus med tilbud til brukere og pårørende. Kompetansesenteret bidrar også regelmessig med foredrag i pasientforeninger

Kurs: 3; Foredrag/undervisning i lokalforeninger m.m.: 22

I samarbeid med MS forbundet i Norge organiserer senteret også en nasjonal telefon tjeneste for pasienter med cirka 900 henvendelse i 2005. Samarbeidet omfatter også organisering og betjening av en webbasert spørsmål - svar tjeneste: (<http://www.ms.no>) for pasienter og pårørende

Nøkkeltall 2005

- 6 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Kompetansesenteret har knyttet til seg forskere med ekstern finansiering. Fem dr. gradskandidater er tilknyttet med finansiering fra Helse-Bergen (1), Universitetet i Bergen (1), Helse og Rehabilitering (1), D-stilling ved Nevrologisk avd. (1) og kompetansesenteret (1). I tillegg har senteret veiledningsansvar for tre andre dr. grads kandidater med annen finansiering. Senteret har også tilknyttet en post doc (UiB), samt en 50 % forsker stilling med annen finansiering.

Senteret har i stor grad samarbeid med andre avdelinger ved HUS, UiB, NHH og andre forskere nasjonalt og internasjonalt.

Prosjektene har i all hovedsak fokus direkte på MS problemstillinger, men det er også noe engasjement inn i andre prosjekter hvor en har parallelle kliniske eller immunologiske problemstillinger som kan nyttes inn mot MS sykdommen.

Det er i 2005 oppført færre forskningsprosjekter. Hovedgrunnen til dette er at hovedansvarlig er oppført med kun "hovedprosjekt" og ikke delprosjekter (som tidl. oppført).

Forskningsproduksjon

25 vitenskapelige artikler publisert i 2005 (PubMed registrert):

Sørensen PS, Deisenhammer F, Duda P, Hohlfeld R, Myhr KM, Palace J, Polman C, Pozzilli C, Ross C
"Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis."
Eur J Neurol. 2005;12(11):817-27
PMID: 16241970

Torkildsen O, Utsi E, Harbo HF, Mellgren SI, Vedeler CA, Myhr KM
 "Ethnic variations of IL-10 polymorphisms in a Sami and Norwegian population."
 Scand J Immunol. 2005;62(1):71-4
 PMID: 16091126

Waje-Andreassen U, Kråkenes J, Ulvestad E, Thomassen L, Myhr KM, Aarseth J, Vedeler CA
 "IL-6: an early marker for outcome in acute ischemic stroke."
 Acta Neurol Scand. 2005;111(6):360-5
 PMID: 15876336

Torkildsen O, Vedeler CA, Ulvestad E, Aarseth JH, Nyland HI, Myhr KM
 "High dose methylprednisolone induces FcγRI on granulocytes in MS-patients."
 J Neuroimmunol. 2005;167(1-2):138-42
 PMID: 16002152

Lorentzen AR, Celius EG, Ekstrøm PO, Wiencke K, Lie BA, Myhr KM, Ling V, Thorsby E, Vartdal F, Spurkland A, Harbo HF
 "Lack of association with the CD28/CTLA4/ICOS gene region among Norwegian multiple sclerosis patients."
 J Neuroimmunol. 2005;166(1-2):197-201
 PMID: 16005527

Sawcer S, Ban M, Maranian M, Yeo TW, Compston A, Kirby A, Daly MJ, De Jager PL, Walsh E, Lander ES, Rioux JD, Hafler DA, Ivinson A, Rimmler J, Gregory SG, Schmidt S, Pericak-Vance MA, Akesson E, Hillert J, Datta P, Oturai A, Ryder LP, Harbo HF, Spurkland A, Myhr KM, Laaksonen M, Booth D, Heard R, Stewart G, Lincoln R, Barcellos LF, Hauser SL, Oksenberg JR, Kenealy SJ, Haines JL
 "A high-density screen for linkage in multiple sclerosis."
 Am J Hum Genet. 2005;77(3):454-67
 PMID: 16080120

Midgard R, Ag KE, Trondsen E, Spigset O
 "Life-threatening acute pancreatitis associated with interferon beta-1a treatment in multiple sclerosis."
 Neurology. 2005;65(1):170-1
 PMID: 16009917

Torkildsen O, Utsi E, Mellgren SI, Harbo HF, Vedeler CA, Myhr KM
 "Ethnic variation of Fc gamma receptor polymorphism in Sami and Norwegian populations."
 Immunology. 2005;115(3):416-21
 PMID: 15946259

Vos CM, Geurts JJ, Montagne L, van Haastert ES, Bö L, van der Valk P, Barkhof F, de Vries HE
 "Blood-brain barrier alterations in both focal and diffuse abnormalities on postmortem MRI in multiple sclerosis."
 Neurobiol Dis. 2005;20(3):953-60
 PMID: 16039866

Gilmore CP, DeLuca GC, Bö L, Owens T, Lowe J, Esiri MM, Evangelou N
 "Spinal cord atrophy in multiple sclerosis caused by white matter volume loss."
 Arch Neurol. 2005;62(12):1859-62
 PMID: 16344343

Gavasso S, Nygård O, Pedersen ER, Aarseth JH, Bleie O, Myhr KM, Vedeler CA
 "FcγRIIIA polymorphism as a risk-factor for coronary artery disease."
 Atherosclerosis. 2005;180(2):277-82
 PMID: 15910853

Rocca MA, Hickman SJ, Bö L, Agosta F, Miller DH, Comi G, Filippi M
 "Imaging spinal cord damage in multiple sclerosis."
 J Neuroimaging. 2005;15(4):297-304
 PMID: 16254392

Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Hoff JM, Gilhus NE
 "Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis."
 Neurology. 2005;65(12):1961-3
 PMID: 16380620

Naess H, Nyland HI, Thomassen L, Aarseth J, Myhr KM
 "Mild depression in young adults with cerebral infarction at long-term follow-up: a population-based study."
 Eur J Neurol. 2005;12(3):194-8
 PMID: 15693808

Figved N, Klevan G, Myhr KM, Glad S, Nyland H, Larsen JP, Harboe E, Omdal R, Aarsland D
"Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis."
Acta Psychiatr Scand. 2005;112(6):463-8
PMID: 16279876

Rocca MA, Hickman SJ, Bö L, Agosta F, Miller DH, Comi G, Filippi M
"Imaging the optic nerve in multiple sclerosis."
Mult Scler. 2005;11(5):537-41
PMID: 16193891

Geurts JJ, Wolswijk G, Bö L, Redeker S, Ramkema M, Troost D, Aronica E
"Expression patterns of Group III metabotropic glutamate receptors mGluR4 and
mGluR8 in multiple sclerosis lesions."
J Neuroimmunol. 2005;158(1-2):182-90
PMID: 15589052

Myhr KM
"[Epidemiological data on multiple sclerosis]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(4):414
PMID: 15742008

Wergeland S, Beiske A, Nyland H, Hovdal H, Jensen D, Larsen JP, Marøy TH, Smievoll AI, Vedeler CA, Myhr KM
"IL-10 promoter haplotype influence on interferon treatment response in multiple
sclerosis."
Eur J Neurol. 2005;12(3):171-5
PMID: 15693804

Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P, Selmaj K, Visser LH, Sørensen PS
"EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS
task force on treatment of multiple sclerosis relapses."
Eur J Neurol. 2005;12(12):939-46
PMID: 16324087

Naess H, Nyland HI, Thomassen L, Aarseth J, Myhr KM
"Fatigue at long-term follow-up in young adults with cerebral infarction."
Cerebrovasc Dis. 2005;20(4):245-50
PMID: 16123544

Geurts JJ, Bö L, Pouwels PJ, Castelijns JA, Polman CH, Barkhof F
"Cortical lesions in multiple sclerosis: combined postmortem MR imaging and
histopathology."
AJNR Am J Neuroradiol. 2005;26(3):572-7
PMID: 15760868

Brink BP, Veerhuis R, Breij EC, van der Valk P, Dijkstra CD, Bö L
"The pathology of multiple sclerosis is location-dependent: no significant complement
activation is detected in purely cortical lesions."
J Neuropathol Exp Neurol. 2005;64(2):147-55
PMID: 15751229

van Horssen J, Bö L, Vos CM, Virtanen I, de Vries HE
"Basement membrane proteins in multiple sclerosis-associated inflammatory cuffs:
potential role in influx and transport of leukocytes."
J Neuropathol Exp Neurol. 2005;64(8):722-9
PMID: 16106221

van Sorge NM, van der Pol WL, Jansen MD, Geleijns KP, Kalmijn S, Hughes RA, Rees JH, Pritchard J, Vedeler CA, Myhr KM, Shaw C, van Schaik IN, Wokke JH, van Doorn PA, Jacobs BC, van de Winkel JG, van den Berg LH
"Severity of Guillain-Barré syndrome is associated with Fc gamma Receptor III
polymorphisms."
J Neuroimmunol. 2005;162(1-2):157-64
PMID: 15833371

29 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Dahl J, Myhr KM, Gilhus NE, Daltveit AK.
"Pregnancy, delivery and birth outcome in women with history of optic neuritis."
ECTRIMS, Tessaioniki. Multiple Sclerosis 2005;11(suppl 1)S31

- Dahl J, Myhr KM, Gilhus NE, Daltveit AK.
"Pregnancy, delivery and birth outcome in women with multiple sclerosis."
EFNS, Athen. Eur J Neurol 2005;12(suppl 2)S13.
- Datta P, Harbo HF, Ryder LP et al.
"Confirmatory study in Nordic MS patients supports susceptibility regions 1p22 and 11q23."
Abstraktefte Nevrodagene, Oslo, 2005.
- Aarseth JH, Midgard R, Nyland H et al.
"Fødselsmåned til norske multipel sklerose pasienter."
Abstraktefte, Nevrodagene, Oslo, 2005.
- Torkildsen Ø, Vedeler CA, Nyland H, Myhr KM.
"Høydose metylprednisolon induserer FcγRI på granulocytter hos MS-pasienter."
Abstraktefte Nevrodagene, Oslo, 2005.
- Grytten N, Glad SB, Aarseth JH, Nyland H, Midgard R, Myhr KM.
"Fifty years of incidence and prevalence of multiple sclerosis in Hordaland County, Norway."
ECTRIMS, Tesseloniki. Multiple Sclerosis 2005;11(suppl 1)S107.
- Midgard R, Aarseth JH, Myhr KM
"Nasjonalt MS Register - Status og utfordringer"
Abstraktefte Nevrodagene, Oslo, 2005.
- Torkildsen Ø, Vedeler CA, Nyland H, Myhr KM.
"High dose metylprednisolone induces FcγRI on granulocytes in MS-patients."
ECTRIMS, Tesseloniki. Multiple Sclerosis 2005;11(suppl 1)S169.
- Grytten N, Glad SB, Aarseth JH, Nyland H, Midgard R, Myhr KM.
"En 50- års oppfølging av insidens og prevalens av multipel sklerose i Hordaland."
Abstraktefte, Nevrodagene, Oslo, 2005
- Myhr KM, Aarseth JH, Midgard R
"Frekvens av immunmodulerende behandling ved MS i Norge."
Abstraktefte Nevrodagene, Oslo, 2005.
- Dahl J, Myhr KM, Gilhus NE, Daltveit AK.
"Svangerskap, fødsel og den nyfødte hos kvinner med opticus nevritt. ."
Abstraktefte Nevrodagene, Oslo, 2005.
- Geurts JGG, Bö L, Blezer ELA, van der Toorn A, Vrenken H, Pouwels PJW, Castelijns JA, Polman CH, Barkhof F.
"Imaging cortical lesions and NAGM at high and standard field-strength (4.7T and 1.5T): combined post-mortem MRI and histopathology"
ECTRIMS, Multiple Sclerosis 2005 11: S8-S9 Suppl. 1.
- Bö L, Brink BP, Breij EC, Veerhuis R, van den Bergh CS, Yan R, Dijkstra CD, van der Valk P.
"Homogenous MS lesion pathology in unselected autopsy material."
ECTRIMS, Multiple Sclerosis 2005 11: S42-S42 Suppl. 1
- Bö L, Geurts JGG, van der Valk P, Polman CH, Barkhof F.
"General subpial cortical demyelination in multiple sclerosis."
ECTRIMS, Multiple Sclerosis 2005 11: S42-S42 Suppl. 1
- Hooper-van Veen T, Dijkhuizen M, Sher F, Uitdehaag BMJ, Verweij CL, Ravid R, Bö L, Huitinga I.
"CCR5 and CCL5 genes, perivascular leukocyte infiltration, and disease course in MS patients."
ECTRIMS, Multiple Sclerosis 2005 11: S115-S115 Suppl. 1
- Gilmore C, Geurts JGG, Evangelou N, Bot J, van Schijndel R, Pouwels PJW, Barkhof F, Bö L.
"Sensitivity of high-resolution MRI for detecting grey matter demyelination in the spinal cord in multiple sclerosis: a post-mortem MRI-histopathological correlative study."
ECTRIMS, Multiple Sclerosis 2005 11: S149-S149 Suppl. 1
- Gilmore CP, Bö L, Owens T, Lowe J, Esiri MM, Evangelou N.
"Extensive grey matter demyelination occurs in the spinal cord in multiple sclerosis."
ECTRIMS, Multiple Sclerosis 2005 11: S179-S179 Suppl. 1
- Myhr KM
"Har omega-3 noen effekt på MS?"
MS bladet nr. 4, 2005: 6.
- Grytten, N & Måseide, P.
"What is expressed is not always what is felt: coping with stigma and the embodiment of multiple sclerosis."

Chronic illness 2005;1:231-243

Grytten N.
"Research into improving the quality of service to MS patients."
3rd Annual MMC QI Research Network Meeting, London 2005

Skår AB, Haugstad R et al.
"Bruker MS pasienten alternativ medisin."
Norsk sykepleierkongress 2005

Haugstad R et al.
"Fagutvikling nytter-God informasjon til MS-rammede-bedre mestring"
Norsk sykepleierkongress 2005

Haugstad R et al
"Norsk MS-Manual for sykepleiere-en håndbok for sykepleiere som arbeider med MS"
Norsk sykepleierkongress 2005

Haugstad R.
"Kontaktsykepleieren har ordet."
MS-nøkkelen, Bergen og Omegn MS forening, nr 1.2005

Haugstad R.
"Tysabri trekkes fra markedet"
MS-nøkkelen, Bergen og Omegn MS forening, nr 1.2005

Gjelsvik, Olav og Smedal, Tori
"Physiotherapy based on the Bobath concept to patients with gait disturbances due to multiple sclerosis."
International Bobath Instructors Training Association conference, Leeds, 2005

Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L, Nyland H, Myhr KM.
"Do all young ischemic stroke patients need long-term secondary preventive medication?"
Neurology 2005;65:609-11

Aarseth JH, Midgard R, Nyland H et al.
"Birth months in Norwegian multiple sclerosis patients."
ECTRIMS, Tessaloniki. Multiple Sclerosis 2005;11(suppl 1)S30.

Svendsen, Bjørn
"Kostnaden for Norge ved multippel sklerose - hvor sikre kan vi være?"
Samfunns- og Næringslivsforskning, NHH 2005; rapport 21/05

18 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

911109, Forskningsprosjekt
Lars Bø
"Multiple Sclerosis. Gene Expression Profiling of Histopathological and Clinical heterogeneity"

911170, Forskerutdanning - dr.grad
Julie Dahl
"Multippel sklerose og svangerskap"

Beiske, Antonie
"Non-motor symptoms in multiple sclerosis"

Bø, Lars
"Gene expression studies in multiple sclerosis (MS) brain"

Dahl, Julie
"Multippel sklerose og svangerskap"

Gavasso, Sonja
"Receptors for IgG and cell signalling pathways in multiple sclerosis"

Glad, Solveig B.
"Long-term follow-up of multiple sclerosis with focus on non-motor function"

Grytten N
"Helsetjeneste for MS-pasienter i et sosiologisk perspektiv"

Haugstad, Randi
"Compliance ved immunmodulerende behandling ved MS"

Kjell-Morten Myhr
"Preklinisk manifestasjoner ved MS"

Rajalathi, Tarja
"Disease markers in multiple sclerosis"

Risberg, Geir
"MS epidemiologi i Oppland"

Skår, Anne Britt
"Frekvens av alternativ behandling ved multipel sklerose"

Smedal, Tori
"Effects of physiotherapy in multiple sclerosis"

Svendsen, Bjørn
"Helseøkonomiske studier ved multipel sklerose"

Øivind Torkildsen
"Immune gene polymorphisms in MS"

Aarseth, Jan
"Fødselsmåned for MS pasienter - risiko for sykdomsutvikling?"

Aarskog, Nina
"Neutralizing antibodies to interferon-beta in multiple sclerosis"

Faglige retningslinjer

Utredning og behandling av multipel sklerose., 2000

Bruk av MR i diagnostikk av multipel sklerose, 2003

Nye diagnostiske kriterier ved multipel sklerose, 2003

Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis., 2004

EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses., 2004

Kvalitetsregistre

Nasjonalt multipel sklerose behandlingsregister, etablert i 2001

Referansegruppe

Professor Svein Ivar Mellgren (Svein.Ivar.Mellgren@unn.no), Helse Nord-Norge

Overlege Harald Hovdal (harald.hovdal@stolav.no), Helse Midt-Norge

Overlege dr.med. Elise Tandberg (eta@SIR.NO), Helse Vest

Avd. overlege Elisabeth G. Celius (ElisabethGulowsen.Celius@ulleval.no), Helse Øst

Overlege dr.med. Christian Lund (Christian.Lund@rikshospitalet.no), Helse Sør

Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi

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

Det Norske Nyrebiopsiregister/Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi er hovedsakelig en databank for alle nyrebiopsier i Norge der kliniske og morfologiske data er samlet. Dette gir grunnlag for forskning og for kobling med andre registre. Fra 2005 er Det Norske Nyrebiopsiregisteret blitt godkjent som biobank og vil fra 2006 starte studier av genetiske markører i nyrebiopsier fra pasienter med nyresykdommer. Senteret har kvalitetssikret norsk diagnostikk på nyresykdommer. Det Norske Nyrebiopsiregisteret/ Kompetansesenter i nefropatologi er også et senter for nyresykdommer, ikke bare morfologisk, men også klinisk. Således gir senteret rådgiving og veiledning andre sykehus. En rekke pasienter blir også henvist med tenke på "second opinion" vurdering. Registeret vil få egen Web-side fra 2006.

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

Det norske nyrebiopsiregisteret/kompetansesenter for nefropatologi diagnostiserer og kvalitetssikrer alle nyrebiopsier i Norge. I tillegg gies det veiledning i behandling og oppfølging av pasienter med ulike nyresykdommer, spesielt de som trenger immunsuppressive behandling. En økende antall pasienter henvender seg til senteret for en "second opinion" Registeret har telekonferanser innenfor Helse Vest.

Utdanning av helsepersonell:

Avdeling for patologi, Gades institutt trener opp en ny nyrepatolog for tiden. Dette vil være av stor betydning for virksomheten av Det Norske nyrebiopsiregisteret. Ved Medisinsk avdeling, Haukeland sykehus, har vi regelmessig opptrening og etterutdanning av leger i nefrologi som trenger videreutdanning. Vi har dessuten regelmessig møter med gjennomgang av nyrebiopsier en gang per uke og vi har videokonferanser hver måned med Stavanger Universitetssykehus. Disse konferansene vil bli utvidet da sykehus i Skien, Kristiansand og Fredrikstad gjerne vil bli tilkoblet et videokonferansesystem. I tillegg har vi kurs i nyresykdommer hver 3 år for leger som skal bli spesialister. Antall timer per år er ca 70 (gjennomsnitt).

Forskning:

Forskningen innenfor Det Norske Nyrebiopsiregister forgår innenfor tre områder:

1. Svangerskapskomplikasjoner og betydning for mors og barns helse. Vi har som de første vist at svangerskapskomplikasjoner gir økt risiko for nyresykdom. Dette arbeidet er akseptert i Journal of American society of Nephrology og vil bli fulgt opp med en pressemelding (mars 2006) over hele verden på grunn av kvalitet og originalitet. Arbeidet er et samarbeid mellom Det Norske Nyrebiopsiregisteret of Medisinsk fødselsregister. Studier av barn etter kompliserte svangerskap pågår.
2. Nyresykdom og kreft. Kartlegging forgår og viser at det er en økt hyppighet av kreft hos nyrepasienter. Arbeidet utføres ved at Nyrebiopsiregisteret der informasjon fra dette registeret er koblet med informasjon fra Kreftregisteret. Årsaken til økt hyppighet av kreft ved nyresykdom vil bli utredet.
3. Studier av Fabrys sykdom. Haukeland Universitetssykehus er blitt et norsk senter for forskning og utredning av denne sykdommen.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Vi har hatt ett møte med informasjon for pasienter med nyresykdom og pårørende til disse pasientene. Møtet konsentrerte seg om informasjon med tanke på forebygging av komplikasjoner til nyresykdom (kosthold, ernæring, medikamentell behandling, etc.). Møtet var vellykket og vi har fått positive tilbakemeldinger. Vi tar sikte på å forsette denne informasjonsvirksomheten. I tillegg vil vi

lage en Web side for Det Norske Nyrebiopsiregisteret der det er mulig og hente mer informasjon for pasienter med nyresykdom.

Nøkkeltall 2005

- 3.0 årsverk
- Behandlede pasienter:
 - 126 fra Helse Sør
 - 153 fra Helse Vest
 - 80 fra Helse Øst
 - 87 fra Helse Midt-Norge
 - 12 fra Helse Nord-Norge

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Det Norske Nyrebiopsiregisteret/Kompetansesenter for nefropatologi har vært drevet etter tidligere retningslinjer. Forskningsaktiviteten har økt og tre prosjekter drives i regi av registeret. Vi har fått et tett samarbeid med Medisinsk Fødselsregister og Kreftregisteret. Vi har søkt om bevilling til en ny avdelingsingeniør som vil arbeide med genmarkører fra blod og vevsmateriale. Det Norske Nyrebiopsiregisteret er nå registrert og godkjent som biobank.

Forskningsproduksjon

1 vitenskapelige artikler publisert i 2005 (PubMed registrert):

Svarstad E, Bostad L, Kaarbøe O, Houge G, Tøndel C, Lyngdal PT, Iversen BM
"Focal and segmental glomerular sclerosis (FSGS) in a man and a woman with Fabry's disease."
Clin Nephrol. 2005;63(5):394-401
PMID: 15909601

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Vikse BE, Irgnes L, Bostad L, Iversen BM
"Advers perinatal outcome and later kidney disease in the mother."
Journal American Society of Nephrology 16, 559A, 2005

5 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

911175, Forskerutdanning - dr.grad
Sabine Leh
"Kronisk nyresvikt: Patogenese og behandlingsopsjoner"

911211, Forskningsprosjekt
Jarle Rørvik
"MR nyrer med funksjonell avbildning - en tverrfaglig satsning"

Bjørneklett R, Iversen BM
"Nyresykdom og kreft"

Tøndel C, Iversen BM, Svarstad E
"Fabrys sykdom og nyreaffeksjon"

Vikse BE, Irgnes L, Iversen BM,
"Svangerskapskomplikasjoner og senere nyresykdom"

Faglige retningslinjer

STATUTTER FOR DET NORSKE NYREBIOPSIREGISTERET (NNR), Før 1995

Kvalitetsregistre

Det Norske Nyrebiospi register, etablert i Før 1995

Referansegruppe

Iversen BM (Bjarne.Iversen@med.uib.no), Helse Vest
Bostad, L (Leif.Bostad@uib.no), Helse Vest
Hartmann A (Anders.Hartmann@rikshospitalet.no), Helse Øst
Aarseth, Harald, (.), Helse Midt-Norge

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB13:

Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer

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

Nasjonalt Kompetansesenter for Søvn sykdommer (SOVno) ble etablert i september 2004. Viktige oppgaver: Forskning og fagutvikling. Dette innebærer både å drive forskning i egen regi, samt bidra til forsknings- og fagutvikling i andre fagmiljøer for å bygge opp nasjonal kompetanse. Kompetansesenteret følger med i internasjonal fagutvikling, samt bidrar til etablering og kvalitetssikring av nasjonale faglige retningslinjer.

Det gis undervisning i grunn-, videre- og etterutdanninger.

Det gis veiledning og rådgivning på nasjonalt nivå, dvs. sikre spredning av kompetanse til landet for øvrig.

Det drives ikke pasientbehandling ved SOVno. Slik behandling foregår ved allerede etablerte kliniske avdelinger/sentre/fastleger. Flere av medlemmene arbeider klinisk ved slike avdelinger/sentre, og behandler pasienter med alle typer søvnsykdommer. Flere hundre pasienter får utredning/behandling årlig. SOVno vil kunne være behjelpelig til å rettlede pasienter i valg av behandlingssted.

<http://www.sovno.no>

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

Kompetansesenteret (SOVno) driver ikke med pasientbehandling, jfr retningslinjene fra Departementet. Pasientbehandling skjer ved ulike kliniske avdelinger, og andre samarbeidspartnere. Flere av medlemmene arbeider klinisk ved slike avdelinger/sentre, og behandler pasienter med alle typer søvnsykdommer. Flere hundre pasienter får utredning/behandling årlig.

Utdanning av helsepersonell:

Det undervises i grunn-, videre- og etterutdanning. Flere av SOVno sine medlemmer jobber ved Universitetet. Ca 290 timer undervisning er gjennomført i 2005, hvor mye av undervisningen er søvnrelatert. Det er også holdt forelesninger internasjonalt for kolleger etc. SOVno medlemmene har gitt råd i forbindelse med en rekke henvendelser fra leger og annet helsepersonell. Det ble avholdt 2-dagers søvnkurs for helsepersonell i desember 2005, i alt 37 deltok. SOVno deltok også med faglig støtte til kurs om søvnsykdommer, som ble avholdt i Trondheim. Det er blitt arrangert to internasjonale kurs om søvnapne på Voss.

Forskning:

Veiledning skjer på doktorgrads- og hovedfagsnivå. 12 doktorgradskandidater er under veiledning av SOVno sine medlemmer. 2 doktorander disputerte i 2005. 2 forskerlinjestudenter veiledes innen søvn. Flere mastergradsstudenter er under veiledning, og to masterstudenter ble ferdige med oppgaven i 2005. 4 studenter leverte særoppgave innen søvn i 2005. Ytterligere 12 studenter holder på med særoppgaver. SOVno arrangerer månedlige forskningsmøter. Vedrørende publikasjoner: se senere punkt.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Formidling har skjedd gjennom foredragsvirksomhet, avisintervjuer, TV etc. I alt 93 foredrag/intervjuer er gitt. Formidling til publikum skjer også gjennom søvn sidene til SOVno (www.sovno.no) og www.lommelegen.no/sovn. I tillegg har SOVno sine medlemmer besvart en rekke henvendelser fra pasienter og pårørende over telefon og e-post.

Nøkkeltall 2005

- 0,7 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Senteret har siden oppstarten i september 2004 hatt stor aktivitet, både forskningsmessig og på formidlingssiden. Vi har årlige møter med referansegruppen. Vi har brukt mye tid til å oppdatere og vedlikeholde websidene, hvor det er lagt ut en rekke informasjonssider for pasienter og helsepersonell. 11 personer er tilknyttet SOVno, men kun to personer får lønn direkte fra SOVno (0,7 stilling). Det er behov for økte økonomiske rammer for å videreutvikle senteret. Referansegruppen har vurdert årsrapporten før denne innrapporteringen.

Forskningsproduksjon

15 vitenskapelige artikler publisert i 2005 (PubMed registrert):

Baerheim A, Oren JN, Bjorvatn B, Hunskaar S

"Tx-discs--no effect against subjective health complaints: a randomised controlled study."

Complement Ther Med. 2005;13(4):239-43

PMID: 16338193

Lehmann S, Grebstad J, Fondenes O, Andreassen AH, Bakke P, Gulsvik A

"[Treatment of obstructive sleep apnea]"

Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(2):199

PMID: 15665900

Pallesen S, Mitsem M, Kvale G, Johnsen BH, Molde H

"Outcome of psychological treatments of pathological gambling: a review and meta-analysis."

Addiction. 2005;100(10):1412-22

PMID: 16185203

Oyane NM, Bjorvatn B

"Sleep disturbances in adolescents and young adults with autism and Asperger syndrome."

Autism. 2005;9(1):83-94

PMID: 15618264

Øyane NM, Holsten F, Ursin R, Bjorvatn B

"Seasonal variations in mood and behaviour associated with gender, annual income and education: the Hordaland Health Study."

Eur J Epidemiol. 2005;20(11):929-37

PMID: 16284871

Fetveit A, Bjorvatn B

"Bright-light treatment reduces actigraphic-measured daytime sleep in nursing home patients with dementia: a pilot study."

Am J Geriatr Psychiatry. 2005;13(5):420-3

PMID: 15879592

Hynninen KM, Breivte MH, Wiborg AB, Pallesen S, Nordhus IH

"Psychological characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a review."

J Psychosom Res. 2005;59(6):429-43

PMID: 16310027

Ursin R, Bjorvatn B, Holsten F

"Sleep duration, subjective sleep need, and sleep habits of 40- to 45-year-olds in the Hordaland Health Study."

Sleep. 2005;28(10):1260-9

PMID: 16295211

Høie B, Mykletun A, Sommerfelt K, Bjørnaes H, Skeidsvoll H, Waaler PE

"Seizure-related factors and non-verbal intelligence in children with epilepsy.

A population-based study from Western Norway."

Seizure. 2005;14(4):223-31

PMID: 15893478

Grønli J, Murison R, Fiske E, Bjorvatn B, Sørensen E, Portas CM, Ursin R

"Effects of chronic mild stress on sexual behavior, locomotor activity and consumption of sucrose and saccharine solutions."

Physiol Behav. 2005;84(4):571-7

PMID: 15811392

Bjorvatn B, Leissner L, Ulfberg J, Gyiring J, Karlsborg M, Regeur L, Skeidsvoll H, Nordhus IH, Pallesen S
"Prevalence, severity and risk factors of restless legs syndrome in the general adult population in two Scandinavian countries."
Sleep Med. 2005;6(4):307-12
PMID: 15923140

Fetveit A, Bjorvatn B
"[Bright light treatment against sleep disturbances in nursing homes--a non-pharmacological alternative]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(12):1679-81
PMID: 15976841

Fetveit A, Bjorvatn B
"[Sleep disturbances among nursing home patients--practical advice on treatment]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(12):1676-8
PMID: 15976840

Berle JØ, Mykletun A, Daltveit AK, Rasmussen S, Holsten F, Dahl AA
"Neonatal outcomes in offspring of women with anxiety and depression during pregnancy. A linkage study from The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT) and Medical Birth Registry of Norway."
Arch Women Ment Health. 2005;8(3):181-9
PMID: 15959623

Kvaal K, Ulstein I, Nordhus IH, Engedal K
"The Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI): the state scale in detecting mental disorders in geriatric patients."
Int J Geriatr Psychiatry. 2005;20(7):629-34
PMID: 16021666

22 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Pallesen S, Nordhus, IH, Omvik S, Sivertsen B, Matthiesen SB, Bjorvatn B
"Pittsburg Sleep Quality Index"
Tidsskrift for Norsk Psykologforening

Fetveit A, Bjorvatn B.
"Søvnforstyrrelser hos ungdom."
Bok-kapittel i Ungdomsmedisin (red. Ole R. Haavet), 2005, s 177-185.

Pallesen S, Nordhus IH, Skelton SH, Bjorvatn B, Skjerve A.
"Bright light treatment in elderly with mild early morning awakening."
Perceptual and Motor Skills, 2005, 101: 759-770.

Øyane NMF, Holsten F, Ursin R, Bjorvatn B.
"Sleep complaints more common among subjects with high seasonality."
Sleep, 2005, 28: A309 (abstract).

Bjorvatn B, Leissner L, Ulfberg J, Gyiring J, Karlsborg M, Regeur L, Skeidsvoll H, Nordhus IH, Pallesen S.
"Prevalence, severity and predictors of restless legs syndrome in Norway and Denmark."
Sleep, 2005, 28 (abstract suppl), A266-7.

Grønli J, Murison R, Kanhema T, Fiske E, Bjorvatn B, Sørensen E, Portas C, Bramhan C, Ursin R.
"Chronic mild stress, an animal model of depression, affects the expression of BDNF and 5-HT levels over the sleep/wake cycle in hippocampus in rats."
Sleep, 2005, 28 (abstract suppl), A20.

Omvik S, Sivertsen B, Pallesen S, Nordhus IH, Bjorvatn B.
"Predictors of outcome in cognitive and hypnotic treatment of insomnia in the elderly."
Annual Congress of the European Association for Behavioural Cognitive Psychotherapies (EABCT). 2005.

Bjorvatn B, Fetveit A.
"Effects of bright light treatment."
Sleep Medicine, 2005, 6 (suppl 2), S21-2.

Lecca D, Cacciapaglia F, Valentini V, Gronli J, DiChiara G.
"Dopaminergic effects induced by contingent nicotine exposure: a microdialysis and self-administration combined study"
National Congress of Italian Society of Neuroscience, Ischia, Italy, October 2005.

Oedegaard K, Neckelmann D, Svendsen FH, Fasmer OB, Holsten F
"Vagus nerve stimulation in Major Depression and bipolar II disorders."
The Fifth International Review of Bipolar Disorders i Lyon, IRBD, 20-22 April 2005

Hynninen KMJ, Nordhus IH, Pallesen S.
"The prevalence and impact of anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary (COPD)."
Lungeforum 2005; 15: 25 – 31.

Nordhus IH, Nielsen, GH.
"Psyriske lidelser hos eldre: Sentrale tilstandsbilder, forekomst og effekter av psykologisk behandling."
Nordisk Psykologi 2005; 57: 86-103.

Nordhus, IH.
"Eldre og psykisk helse- Gode og dårlige nyheter."
Tidsskrift for Norsk Psykologforening 2005; 42:777 – 799.

Nordhus, IH.
"What is the evidence of psychotherapy for anxiety in the elderly?"
International Congress of Cognitive Psychotherapy (ICCP) 2005 A22.

Pallesen S.
"Forsinket søvnfasesyndrom."
Tidsskrift for Norsk Psykologforening 2005; 42: 209-218.

Johnsen BH, Pallesen S.
"Personlighetens rolle i arbeidslivet."
I Den dyktige medarbeider. Behov og forventninger (red. Stle Einarsen & Anders Skogstad), Fagbokforlaget, Bergen. 2005, 43-73.

Johnsen BH, Pallesen S.
"Individuelle forskjeller."
I Operativ psykologi (red. Bjørn Helge Johnsen og Jarle Eid), Fagbokforlaget, Bergen, 2005, 119-135.

Pallesen S.
"Søvn"
I Operativ psykologi (red. Bjørn Helge Johnsen og Jarle Eid), Fagbokforlaget, Bergen, 2005, 196-215.

Pallesen S.
"Søvn og søvnforstyrrelser hos barn."
I ForeldreAtlas (red. Monica Kaasa), Kunnskapsforlaget, Oslo, 2005, 149-164.

Frisk B, Lygren H, Grebstad J, Strand LI.
"Effects of pulmonary rehabilitation followed by long-term group training in patients with COPD"
American Thoracic Society International Conference, USA

Portas C, Maquet P, Rees G, Blakemore S, Frith CD.
"The neural correlates of consciousness."
I boken "Human brain function", Academic Press, San Diego, pp. 269-301.

Portas CM
"Cognitive aspects of sleep: Perception, mentation, and dreaming."
I "The physiologic nature of sleep", World Scientific Publishing Company, 2005.

2 doktorgrader er avlagt i 2005 med tilknytning til funksjonen:

Berle JØ
"The pregnancy and postpartum periods: Studies of foetal growth, anxiety and depression"
Desember 2005
Hovedveileder: Fred Holsten

Fetveit A
"Sleep disturbances in nursing home patients with dementia. A non-pharmacological intervention study"
Juni 2005
Hovedveileder: Bjørn Bjorvatn

21 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

911176, Forskerutdanning - dr.grad
Signe Dørheim Ho-Yen

"Depression in the postnatal period, differences in prevalence, risk factors and health care seeking practice for Norwegian and Nepali women"

Bjorvatn B, Hosten F, Ursin R.
"Årstidsvariasjon i humør og søvn."

Bjorvatn B, Nordhus IH, Pallesen S.
"Skiftarbeid offshore – effekter på søvn og helse."

Bjorvatn B, Pallesen S, Nordhus IH, Grønli J.
"Parasomnier – prevalens og alvorlighetsgrad"

Bjorvatn B, Pallesen S, Nordhus IH.
"Skiftarbeid blant sykepleiere på sykehus."

Bjorvatn B, Pallesen S, Nordhus IH.
"Døgnrytmeproblemer hos ungdom."

Bjorvatn B, Skeidsvoll H, Nordhus IH, Pallesen S.
"Restless legs i Norge, Sverige og Danmark."

Bjorvatn B, Ursin R.
"Søvnlengde og metabolske variabler."

Bjorvatn B.
"Søvnproblemer hos demente sykehjemsbeboere."

Bjorvatn B.
"Lysbehandling og melatonin ved nattarbeid i Nordsjøen."

Bondevik G, Bjorvatn B.
"Søvnproblemer og depresjon i post-partum perioden."

Grønli J, Ursin R, Portas CM, Bjorvatn B.
"Chronic mild stress – animal model of depression."

Holsten F, Bjorvatn B.
"Vagus nerve stimulator – effekt på søvn og bipolar lidelse."

Holsten F.
"Bruk av statistiske metoder ved studier av epidemiologi."

Nordhus IH
"Korte kognitive tester ved utredning av kognitiv svikt."

Nordhus IH, Pallesen S, Bjorvatn B.
"Ikke-medikamentell versus medikamentell behandling av insomni hos eldre."

Pallesen S, Nordhus IH, Bjorvatn B.
"Validerte spørreskjemaer om insomni på norsk."

Portas CM, Grønli J, Ursin R.
"Nivå av kortisol i spytt etter forskjellige søvnstadier."

Portas CM, Ursin R, Grønli J.
"GABAergic modulation of brainstem neurons for sleep."

Tvinnereim M.
"Effekt av kirurgisk behandling av søvnåpne."

Ursin R, Bjorvatn B, Holsten F.
"Søvn og søvnproblemer i befolkningen – data fra HUSK-undersøkelsen"

Faglige retningslinjer

Utredning og behandling av søvnrelaterte sykdommer, 2001

Referansegruppe

Trond Sand (trond.sand@medisin.ntnu.no), Helse Midt-Norge
Gunnar Lundemo (lung@sir.no), Helse Vest
Per Monstad (per.monstad@sshf.no), Helse Sør
Harriet Akre (harriet.akre@omniahelse.no), Helse Øst
Solveig Ervik (solveig.n.ervik@nasjkomp.no), Annen tilhørighet
Margaret Sandøy Ramberg (stramber@online.no), Annen tilhørighet

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB11:

Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI), (sammen med St. Olavs Hospital)

Ansvarlig: **Kenneth Hugdahl** (hugdahl@psych.uib.no), Helse Bergen

Bygge opp et integrert forskningsmiljø som sammen har den nødvendige kompetanse og den nødvendige størrelse for å hevde seg i internasjonal forskning innen fMRI
Drive veiledning og opplæring i fMRI metoder for diagnostikk og utredning av pasienter
Drive undervisning om fMRI i grunnutdanning og videre- og etterutdanning (radiologer, radiografer, annet helsepersonnel, fysikere, ingeniører).
Utvikle protokoller for fMRI tilpasset ulike hjernesykdommer og kliniske indikasjoner og tilpasset utstyr og faglig kompetanse Følge med i internasjonal forskning innen fMRI og vurdere hvilke nye indikasjoner og anvendelser som med fordel kan taes i bruk i Norge, og hvilke fremtidige investeringer i nytt klinisk utstyr som er ønskelig.
Være en rådgivende instans for Sosial og helsedepartementet innen fMRI
Drive forskning og utvikling innen fMRI og MR perfusjons- og diffusjonsavbildning
Initiere forskningssamarbeid innen fMRI med andre norske sykehus og forskningsmiljøer

<http://fmri.uib.no>

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

I rammen av kompetansesenteret ble det ved både HUS og St.Olavs Hospital utført pasientdiagnostikk innen nevrokirurgi med funksjonell MR for å lokalisere områder med viktige hjernefunksjoner i nærheten av svulster og annen patologi. Til sammen 37 pasienter fordelt på Helse Vest (19), Helse Midt-Norge (15), og Helse-Nord-Norge (3). Ved både HUS og St. Olavs ble det i løpet av 2005 etablert en utvidet protokoll for preoperativ kartlegging som omfatter diffusjon tensor MR traktografi for å kartlegge hvit substans baner i nærheten av svulsten. ved St Olav ble og en del nye funksjoner knyttet til avansert visualisering av MR informasjonen inne på operasjonssalen innført. Pasientbehandling er ellers ikke en direkte del av kompetansesenterets aktiviteter, selv om det for rutinediagnostikk for en del pasienter inngikk nye metoder innen funksjonell MR som baserte seg på kompetanse utviklet innen rammen av kompetansesenteret.

Utdanning av helsepersonell:

Ved HUS gjennomføres ukentlige seminarier for personale tilknyttet Kompetansesenteret. Kompetansesenteret gjennomførte i 2005 tre internasjonale kurs og en nasjonal kurs innenfor fMRI og E-prime programmering, med forelesere fra Norge, USA, Canada, Italia. Deltakere var mellom 40-60 personer fra Norden og Europa ved hvert kurs. I tillegg er det gjennomført lokal opplæring av radiografer og radiologer i utførelse og tolkning av flere metoder innen fMRI ved både St Olavs og HUS.

Forskning:

Ved HUS er fokus rettet mot grunnforskning på sammenhenger mellom kognitive prosesser og hjernefunksjon, med særlig fokus på svekket kognitiv funksjon ved alvorlige psykiske lidelser. Nye studier i 2005 er rettet mot studier av kognitiv funksjon i den intakte hjerne, samt svekket funksjon ved schizofreni. Et hovedområde er årsaksmekanismer bak auditive hallusinasjoner ved schizofreni der en utvidet fMRI-protokoll som også innefatter diffusjon tensor avbildning (DTI) og MR spektroskopi blir benyttet. Ved St Olav har fokusert vært rettet mot pasientstudier av preoperativ kartlegging før nevrokirurgi, rehabilitering etter hjerneslag og, hodeskader, hjernesvulster, personlighetsforstyrrelser, og studier av hjernesvulster etter prematur fødsel. Metodeutvikling er en integrert del av forskningsaktiviteten. HUS og St Olavs er med i konkurranse om status som respektive SFF og SFI. Kenneth Hugdahl koordinerer søknad om SFF og Olav Haraldseth koordinerer søknad om SFI.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Ikke relevant

Nøkkeltall 2005

- 1.0 årsverk
- Behandlede pasienter:
 - 19 fra Helse Vest
 - 15 fra Helse Midt-Norge
 - 3 fra Helse Nord-Norge

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Det er ingen overgripende kvalitative eller kvantitative endringer i virksomheten fra 2004. Et kvalitativt trekk ved forskningen er imidlertid en tendens mot mer fokuserte problemstillinger, som undersøkes med et bredere metodearsenal som inkluderer nyere metoder innenfor fMRI-familien. Kompetansesenteret strever hele tiden å være i den internasjonale front også når det gjelder metodeutvikling.

Forskningsproduksjon

16 vitenskapelige artikler publisert i 2005 (PubMed registrert):

Rudner M, Rönnerberg J, Hugdahl K

"Reversing spoken items--mind twisting not tongue twisting."

Brain Lang. 2005;92(1):78-90

PMID: 15582037

Indredavik MS, Skranes JS, Vik T, Heyerdahl S, Romundstad P, Myhr GE, Brubakk AM

"Low-birth-weight adolescents: psychiatric symptoms and cerebral MRI abnormalities."

Pediatr Neurol. 2005;33(4):259-66

PMID: 16194724

Raeder MB, Helland CA, Hugdahl K, Wester K

"Arachnoid cysts cause cognitive deficits that improve after surgery."

Neurology. 2005;64(1):160-2

PMID: 15642927

Eichele T, Specht K, Moosmann M, Jongsma ML, Quiroga RQ, Nordby H, Hugdahl K

"Assessing the spatiotemporal evolution of neuronal activation with single-trial event-related potentials and functional MRI."

Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(49):17798-803

PMID: 16314575

Specht K, Rimol LM, Reul J, Hugdahl K

"Soundmorphing": a new approach to studying speech perception in humans."

Neurosci Lett. 2005;384(1-2):60-5

PMID: 15908119

Rimol LM, Specht K, Hugdahl K

"Controlling for individual differences in fMRI brain activation to tones, syllables, and words."

Neuroimage. 2005

PMID: 16343948

Thuen M, Singstad TE, Pedersen TB, Haraldseth O, Berry M, Sandvig A, Brekken C

"Manganese-enhanced MRI of the optic visual pathway and optic nerve injury in adult rats."

J Magn Reson Imaging. 2005;22(4):492-500

PMID: 16161073

Lehtonen MH, Laine M, Niemi J, Thomsen T, Vorobyev VA, Hugdahl K
"Brain correlates of sentence translation in Finnish-Norwegian bilinguals."
Neuroreport. 2005;16(6):607-10
PMID: 15812317

Eichele T, Nordby H, Rimol LM, Hugdahl K
"Asymmetry of evoked potential latency to speech sounds predicts the ear advantage
in dichotic listening."
Brain Res Cogn Brain Res. 2005;24(3):405-12
PMID: 16099353

Zahn R, Buechert M, Overmans J, Talazko J, Specht K, Ko CW, Thiel T, Kaufmann R, Dykierck P, Juengling F, Hüll M
"Mapping of temporal and parietal cortex in progressive nonfluent aphasia and
Alzheimer's disease using chemical shift imaging, voxel-based morphometry and positron emission tomography."
Psychiatry Res. 2005;140(2):115-31
PMID: 16253483

Sturm W, Schmenk B, Fimm B, Specht K, Weis S, Thron A, Willmes K
"Spatial attention: more than intrinsic alerting?"
Exp Brain Res. 2005;1-10
PMID: 16307253

Martinussen M, Fischl B, Larsson HB, Skranes J, Kulseng S, Vangberg TR, Vik T, Brubakk AM, Haraldseth O, Dale AM
"Cerebral cortex thickness in 15-year-old adolescents with low birth weight
measured by an automated MRI-based method."
Brain. 2005;128(Pt 11):2588-96
PMID: 16123146

Specht K, Minnerop M, Müller-Hübenthal J, Klockgether T
"Voxel-based analysis of multiple-system atrophy of cerebellar type: complementary
results by combining voxel-based morphometry and voxel-based relaxometry."
Neuroimage. 2005;25(1):287-93
PMID: 15734363

Thomsen T, Specht K, Ersland L, Hugdahl K
"Processing of conflicting cues in an attention-shift paradigm studied with
fMRI."
Neurosci Lett. 2005;380(1-2):138-42
PMID: 15854766

Kolstad F, Myhr G, Kvistad KA, Nygaard OP, Leivseth G
"Degeneration and height of cervical discs classified from MRI compared with
precise height measurements from radiographs."
Eur J Radiol. 2005;55(3):415-20
PMID: 16129250

Rimol LM, Specht K, Weis S, Savoy R, Hugdahl K
"Processing of sub-syllabic speech units in the posterior temporal lobe: an
fMRI study."
Neuroimage. 2005;26(4):1059-67
PMID: 15894493

32 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Van den Noort, M., Bosch, M.P.C., Hugdahl, K.
"Understanding Second Language Acquisition: Can Structural MRI bring the Breakthrough?"
The International Conference on Cognitive Systems, New Dehli, December 14-15

Van den Noort, M., Bosch, M.P.C., & Hugdahl, K. (.
"Understanding the Unconscious Brain: Can Humans process Emotional Information in a Non-Linear Way?"
The International Conference on Cognitive Systems, New Dehli, December 14-15

Lehtonen, M., Victor A. Vorobyev, V.A., Hugdahl, K., Tuokkola, T., Laine, M
"Neural correlates of morphological decomposition in a morphologically rich language: An fMRI study"
The Science of Afasia (SOA) Intl.Conference, Helsinki Aug 26-20

Van den Noort, M., Bosch, M.P.C., & Hugdahl, K
"Understanding the Unconscious Brain: An ERP-study on Emotions."
9th European Congress of Psychology, Granada, July 3-8.

- Bergman, Ø., Lundervold, A. & Steihaug, T
 "Generating a synthetic diffusion tensor dataset."
 18th IEEE International Symposium on Computer-Based Medical Systems, Trinity College, Dublin, June 23-25
- Beneventi H., Tønnessen, F.E., Barndon, R. Erslund, L., Hugdahl, K
 "An fMRI study of phoneme and rhyme judgement."
 11th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (HBM). Toronto, Ontario, Canada, June 12-16.
- Moosmann, M., Specht, K., Eichele, T., Jongsma, M. L. A., Quiñero, R., Barndon, R., Nordby, H., Hugdahl, K
 "Simultaneous ERP-fMRI of the auditory N2b modulation to temporal predictability of target"
 11th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (HBM). Toronto, Ontario, Canada June 12-16
- Specht, K., Eichele, T., Moosmann, M., Jongsma, M. L. A., Quiñero, R., Barndon, R., Nordby, H., Hugdahl, K
 "Electrophysiologic and hemodynamic indicators of early attentional modulation in audition: BOLD correlates of processing negativity (PN) in a simultaneous ERP-fMRI"
 11th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (HBM). Toronto, Ontario, Canada June 12-16
- Jongsma, M. L. A., Eichele, T., Vos, PG
 "When the tempo changes. Different brain mechanisms for detecting speeding up or slowing down."
 The Neurosciences and music - II, Leipzig - Germany, May 2005
- Eichele, T., Moosmann, M., Specht, K., Jongsma, M. L. A., Quiñero, R., Barndon, R., Nordby, H., Hugdahl, K.
 "ERP-fMRI of the Auditory Oddball. Correlated Dynamics in Electric and Hemodynamic Responses to"
 HSCN 2005, Lammi, Finland, March 2005
- Hugdahl K
 "Symmetry and asymmetry in the human brain"
 European Review, 13, suppl. 2, 119-133.
- . Egeland, J., Sundet, K., Landrø, N. I., Rund, B. R., Asbjørnsen, A., Hugdahl, K., Lund, A., Roness, A. & Stordal, K
 "Validering av normer for oversatte tester av oppmerksomhet og hukommelse i et norsk normalutvalg"
 Tidsskrift for norsk psykologforening, 42, 99-105, 2005
- van den Noort, M., Hugdahl, K. & Bosch, P
 "Human machine interaction: The special role for human unconscious emotional information processing"
 Lecture Notes in Computer Science, 3784, 598-605., 2005
- Hugdahl, K. & Specht, K
 "Funksjonell magnetresonansavbildning (fMRI) av hjernen ved psykotiske lidelser."
 B.R. Rund (Ed.). Schizofreni. Stavanger: Hertervig forlag, pp. 173-191, 2005
- Skranes, Jon; Vangberg, Torgil; Indredavik, Marit Sæbø; Kulseng, Siri; Evensen, Kari Anne Indredavik; Martinussen, Marit; Haraldseth, Olav; Larsson, Henrik; Dale, Anders; Tuch, David; Vik, Torstein; Brubakk, Ann-Mari
 "White matter abnormalities seen on diffusion tensor imaging relate to neuroimpairments in very-low-birthweight children at 15 years of age"
 EACD conference 2005
- Skranes, Jon; Vangberg, Torgil; Indredavik, Marit Sæbø; Kulseng, Siri; Evensen, Kari Anne Indredavik; Martinussen, Marit; Haraldseth, Olav; Larsson, Henrik; Dale, Anders; Tuch, David; Vik, Torstein; Brubakk, Ann-Mari.
 "White matter abnormalities seen on diffusion tensor imaging relate to neuroimpairments in very-low-birthweight children at 15 years of age"
 Developmental Medicine & Child Neurology 2005;47 Suppl 103:56
- Skranes, Jon; Vangberg, Torgil Riise; Indredavik, Marit Sæbø; Kulseng, Siri; Evensen, Kari Anne Indredavik; Martinussen, Marit; Haraldseth, Olav; Larsson, Henrik; Dale, Anders; Tuch, David; Vik, Torstein; Brubakk, Ann-Mari
 "White Matter Abnormalities seen on Diffusion Tensor Imaging Relate to Neuroimpairments in VLBW Children at 15 Years of Age."
 PAS meeting 2005
- Skranes, Jon; Vangberg, Torgil Riise; Kristoffersen, A; Kulseng, Siri; Indredavik, Marit Sæbø; Evensen, Kari Anne Indredavik; Martinussen, Marit; Tuch, David; Dale, Anders; Haraldseth, Olav; Vik, Torstein; Brubakk, Ann-Mari.
 "Relationship between Neuroimpairments and White matter Abnormalities seen on Diffusion Tensor Imaging in Very low Birthweight (VLBW) Adolescents."
 European journal of paediatric neurology 2005;9:164
- Skranes, Jon; Vangberg, Torgil Riise; Kristoffersen, A; Kulseng, Siri; Indredavik, Marit Sæbø; Evensen, Kari Anne Indredavik; Martinussen, Marit; Tuch, David; Dale, Anders; Haraldseth, Olav; Vik, Torstein; Brubakk, Ann-Mari
 "Relationship between Neuroimpairments and White matter Abnormalities seen on Diffusion Tensor Imaging in Very low Birthweight (VLBW) Adolescents."
 EPNS congress 2005

Kulseng, Siri; Skranes, Jon S; Myhr, Gunnar; Smevik, O; Martinussen, Marit; Haraldseth, O; Vik, Torstein; Brubakk, Ann-Mari
"Activation Measured With fMRI During a Vigilance and an Arithmetic Task in Traumatic Brain Injury Patients"
Nordic Neuroradiology Congress 2005;

Berntsen, Erik Magnus; Rasmussen, Inge; Brunner, Jan; Håberg, Asta; Skandsen,
"Brain Activation Measured With fMRI During a Vigilance and an Arithmetic Task in Traumatic Brain Injury Patients"
Nordic Neuroradiology Congress 2005; 25.05.2005 - 28.05.2005

Rasmussen, Inge; Berntsen, Erik Magnus
"Test-Retest Reproducibility of Language Paradigms for fMRI"
ISMRM; 06.05.2005 - 12.05.2005

Rasmussen, Inge; Berntsen, Erik Magnus.
"Rasmussen, Inge; Berntsen, Erik Magnus. Test-Retest Reproducibility of Language Paradigms for fMR"
11th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (HBM). Toronto, Ontario, Canada June 12-16

Rasmussen, Inge; Berntsen, Erik Magnus; Brunner, Jan; Skandsen, Toril; Håberg, Asta
". Brain Activation Measured with fMRI During a Vigilance and an Arithmetic Task in Traumatic Brain Injury Patient"
11th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (HBM). Toronto, Ontario, Canada June 12-16

Rasmussen, Inge; Berntsen, Erik Magnus; Xu, Jian; Lindseth, Frank; Selbekk, Tormod
"fMRI and Tractography in Pre-Surgical Planning"
Nordic Neuroradiology Congress; 25.05.2005 - 28.05.2005

Berntsen, Erik Magnus; Rasmussen, Inge; Brunner, Jan; Håberg, Asta; Skandsen, Tori
". Brain Activation Measured With fMRI During a Vigilance and an Arithmetic Task in Traumatic Brain Injury Patients"
Nordic Neuroradiology Congress; 25.05.2005 - 28.05.2005

Thuen, Marte; Goa, Pål Erik; Singstad, Trond E.; Pedersen, Tina Bugge; Haraldseth, Olav; Berry, Martin; Sandvig, Axel;
Brekken, Christian
"Axon sprouting in frog and fish optic nerve after complete transection detected by MEMRI"
Molecular Imaging, 4; 2005

Thuen, Marte; Pedersen, Tina Bugge; Haraldseth, Olav; Berry, Martin; Sandvig, Axel; Brekken, Christian.
"Toxic effects of MnCl₂ on adult rat retinal ganglion cell"
Molecular Imaging, 4; 2005

Thuen, Marte; Singstad, Trond E.; Pedersen, Tina Bugge; Mørch, Yrr Asbjørg; Skjåk-Bræk, Gudmund; Haraldseth, Olav; Berry,
Martin; Sandvig, Axel; Brekken, Christian.
"Visualization of the optic nerve in several laboratory animals using manganese-containing contrast agents."
ISMRM 2005; 07.05.2005 - 13.05.2005

Haraldseth, O, Brubakk, A-M
"Barn med lav fødselsvekt som tenåringer."
Regional forsknings- og utviklingskonferanse 2005. Molde 4.-5. april 2005.

Eichele, T, Specht, K, Moosmann, M, Jongasma, MLA, Quiñero, R, Barndon, R, Hugdahl, K, Nordby, H
"When the context needs no update. An ERP-fMRI coregistration study of P3 modulation to random vs regular target to target
regular target"
11th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (HBM). Toronto, Ontario, Canada June 12-16

Rimol, LM, Specht, K, Hugdahl, K
"Brain activation to CVC and CV syllables investigated with fMRI"
11th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (HBM). Toronto, Ontario, Canada June 12-16

2 doktorgrader er avlagt i 2005 med tilknytning til funksjonen:

Grüner R
"Blind deconvolution in magnetic resonance brain perfusion imaging"
September 2005
Hovedveileder: Torfinn Taxt

Indredavik MS
"Mental health and cerebral magnetic resonance imaging in adolescents with low birth weight"
Mai 2005
Hovedveileder: Olav Haraldseth

27 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

911101, Forskningsprosjekt

Kenneth Hugdahl

"Auditory hallucinations in schizophrenia: Function and structural MR imaging"

911141, Strategiske midler - sterke miljøer

Kenneth Hugdahl

"Integrated neuroscience and psychiatric disorders"

911190, Korttidsprosjekt

Anders Lund

"Magnet spektroskopi ved alvorlig depresjon"

Anders Lund, Kenneth Hugdahl

"MR Spectroscopy and depression"

Kenneth Hugdahl

"Nordic Center of Excellence in Cognitive Control"

Kenneth Hugdahl

"Auditory hallucinations in schizophrenia"

Kenneth Hugdahl

"Integrated neuroscience and psychiatric disorders"

Kenneth Hugdahl

"Central auditory processing in schizophrenia"

Kenneth Hugdahl

"Cognitive deficits in schizophrenia"

Kenneth Hugdahl

"fMRI studies of auditory laterality and speech processing"

Kenneth Hugdahl

"fMRI and language localization in the human brain"

Kenneth Hugdahl

"Bergen Mental Health Research Center (BMH-Senteret)"

Kenneth Hugdahl, Anders Lund

"fMRI studies of atypical and typical antipsychotic medication"

Kenneth Hugdahl, Gesche Neckelmann

"Clinical fMRI: Pre-surgical planning"

Kenneth Hugdahl, Hilde Gundersen

"Effects of alcohol on brain activation: fMRI studies"

Kenneth Hugdahl, Håkan Sundberg

"fMRI studies of phobic fear and anxiety"

Kenneth Hugdahl, Turid Helland

"fMRI studies of children at risk for dyslexia"

Kerstin von Plessen, Kenneth Hugdahl

"MRI ved barn med Tourette syndrom"

Olav Haraldseth

"Kvantifisering av hemodynamisk respons i BOLD fMRI"

Olav Haraldseth, Anne Vik, Asta Håberg

"fMRI og effekt av kognitiv terapi ved rehabilitering etter hjerneskade"

Olav Haraldseth, Ann-Mari Brubakk

"Barn med lav fødselsvekt som tenåringer"

Olav Haraldseth, Bent Indradevik, Asta Håberg

"fMRI og effekt av trening ved rehabilitering etter hjerneslag"

Olav Haraldseth, Bent Indradevik, Asta Håberg

"Plastisitet i hjerne i recoveryfasen etter hjerneslag"

Olav Haraldseth, Edvard Moser
"fMRI av hukommelsesfunksjoner i hippocampus"

Olav Haraldseth, Geirmund Unsgård
"Preoperativ kartlegging for nevrokirurgi"

Olav Haraldseth, Gunilla Fosse, Asta Håberg
"fMRI ved pasienter med personlighetsforstyrrelse"

Olav Haraldseth, Henrik Larsson
"Utvikling av ny MR metode for kvantifisering av blodgjennomstrømning i blod-hjerne-barriere skade i hjernen"

Referansegruppe

Ann-Mari Brubakk (ann-mari.brubakk@ntnu.no), Helse Midt-Norge
Derk Avenarius (der.avenarius@unn.no), Helse Nord-Norge
Atle Bjørnerud (Atle.Bjornerud@rikshospitalet.no), Helse Sør
Bernt Engelsen (bernt.engelsen@helse-bergen.no), Helse Vest
Ole Andreassen (o.a.andreassen@medisin.uio.no), Helse Øst

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB9:

Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi

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

Kompetansesenteret ble godkjent i 2001 (Det kongelige sosial- og helsedepartement, brev av 6. juli 2001). Gastroenterologisk ultrasonografi har vært et satsningsområde ved Medisinsk avdeling. Gjennom mange år har gruppens medarbeidere utviklet nye ultrasonografiske metoder for klinisk anvendelse (innen motilitet, endosonografi, Doppler, tredimensjonal ultralyd, Strain Rate Imaging).

Kompetansesenteret er etablert med tanke på:

- Å være et nasjonalt senter for forskning, undervisning, utdanning og informasjon innen gastroenterologisk ultralyd.
- Å fortløpende studere og evaluere nytten av ultralyd ved gastroenterologiske sykdommer.
- Å vurdere ultralyd metodikk i forhold til andre overlappende diagnostiske metoder som konvensjonell røntgenundersøkelse, computertomografi (CT), kjernemagnetisk resonans (MR) og isotopscanning spesielt med hensyn til cost benefit-forholdet.

<http://www.helse-bergen.no/avd/gastroenterologiskultrasonografi/>

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

Det er undersøkt ca. 1000 pasienter med avansert UL-teknologi som ikke er etablert ved andre norske sykehus. Pasienter henvises fra hele landet. Spesielle teknikker som motilitetsundersøkelser, 3D UL, endoskopisk ultralyd, kontrastmiddel-UL, elastografi inkl. strain rate imaging er utført. Pasienter med bl.a. kroniske sykdommer (lever, inflammatorisk tarm) følges nøye med UL. Endo-sonografi brukes også til diagnostikk inkl. biopsi-taking. I tillegg til spes. UL us. utføres "rutinediagnostikk".

Utdanning av helsepersonell:

Det foregår kont. utdanning av helsepersonell, både leger og spl. Dette gjelder personale innenfor flere avdelinger i sykehuset samt personale ved andre sykehus (Norge og utlandet). Det er hold flere kurs, grunnkurs i GE-UL, avansert EUS kurs, motilitetskurs, studentundervisning, kurs og egne sesjoner i UL i regi av spesialforeninger (NFUD, NGF, DNLF). Internasjonale kurs med foredrag og praktisk undervisning (Euroson congress, Euroson school, DEGUM, UEGW, SAGIM). Utgivelse av intern. lærebok.

Forskning:

1. Endosonografi. Etablere intervensjons-EUS.
2. Tre-dimensjonal ultralyd. Videreutvikle akvisisjons- og prosesseringsteknologi.
3. Ultralyd-funksjonsundersøkelser og nye provokasjonstester.
4. Sonoenterologi og ernæring. Etablere nye metoder og ulike måltider.
5. Sonoelastografi. Utvikle kliniske applikasjoner basert på Strain Rate Imaging og anvendelse av biomekanske prinsipper.
6. Ultralydkontrastmidler. Evaluere klinisk nytteverdi. Utvikle harmonisk ultrasonografi til høyere nivåer.

Undervisning av pasienter og pårørende:

I forbindelse med utredning og vurdering av pasienter fra hele landet med ulike sykdommer i fordøyelsessystemet (også second opinion) gis nøye info og opplæring. Yngre pasienter har ofte med pårørende som også får opplæring. Det holdes forelesninger i pasientforeninger, særlig innen sykdommer i fordøyelsessystemet.

Nøkkeltall 2005

- 1,3 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

God aktivitet etter plan. Flere publikasjoner "på beddingen". Stort internasjonalt atlas innen endoskopisk ultrasonografi blir klar i 2006/2007. Flere leger og stipendiater som arbeider med ultralydrelaterte prosjekter, bla med ambisjoner om dr.grad. Det er gode internasjonale prosjektforbindelser bl.a. med grupper i Danmark, England, Holland og Australia.

Forskningsproduksjon

9 vitenskapelige artikler publisert i 2005 (PubMed registret):

Gilja OH, Hausken T, Odegaard S, Lunding J, Berstad A
"Gastric accommodation and ultrasonography."
Neurogastroenterol Motil. 2005;17(1):155; author reply 155-6
PMID: 15670276

Gregersen H, Hausken T, Yang J, Odegaard S, Gilja OH
"Mechanosensory properties in the human gastric antrum evaluated using B-mode ultrasonography during volume-controlled antral distension."
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2005
PMID: 16293656

Arslan G, Gilja OH, Lind R, Florvaag E, Berstad A
"Response to intestinal provocation monitored by transabdominal ultrasound in patients with food hypersensitivity."
Scand J Gastroenterol. 2005;40(4):386-94
PMID: 16028432

Andreassen AH, Ellingsen I, Nesje LB, Gravidal K, Odegaard S
"3-D endobronchial ultrasonography--a post mortem study."
Ultrasound Med Biol. 2005;31(4):473-6
PMID: 15831325

Gilja OH, Hausken T, Odegaard S, Berstad A
"Ultrasonography and three-dimensional methods of the upper gastrointestinal tract."
Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17(3):277-82
PMID: 15716650

Hjelland IE, Oveland NP, Leversen K, Berstad A, Hausken T
"Insulin-induced hypoglycemia stimulates gastric vagal activity and motor function without increasing cardiac vagal activity."
Digestion. 2005;72(1):43-8
PMID: 16110219

O'Donovan D, Hausken T, Lei Y, Russo A, Keogh J, Horowitz M, Jones KL
"Effect of aging on transpyloric flow, gastric emptying, and intragastric distribution in healthy humans--impact on glycemia."
Dig Dis Sci. 2005;50(4):671-6
PMID: 15844700

Mundt MW, Hausken T, Smout AJ, Samsom M
"Relationships between gastric accommodation and gastrointestinal sensations in healthy volunteers. A study using the barostat technique and two- and three-dimensional ultrasonography."
Dig Dis Sci. 2005;50(9):1654-60
PMID: 16133965

Gilja OH
"Ultrasonography for surgeons."
Scand J Gastroenterol. 2005;40(6):615-6
PMID: 16036519

23 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Ødegaard S, Gilja O.H., Gregersen H.

"Basic and New aspects of Gastrointestinal Ultrasonography."
World Scientific. ISBN 981-238-845-1.

Gilja OH, Martin R.

"Three-dimensional Ultrasonography in Gastroenterology."
World Scientific. ISBN 981-238-845-1.

Heimdal A, Gilja OH.

"Strain Rate Imaging. A new tool for studying the GI tract."
World Scientific. ISBN 981-238-845-1.

Martens D, Gilja OH.

"The EchoPac 3D software for 3D analysis."
World Scientific. ISBN 981-238-845-1.

Berstad A, Gilja OH.

"Ultrasound in functional dyspepsia."
World Scientific. ISBN 981-238-845-1.

Pedersen OM, Ødegaard S.

"Clinical applications of ultrasonography."
World Scientific. ISBN 981-238-845-1.

Ødegaard S, Gregersen H.

"Ultrasonographic Assessment of Esophageal Morphology and Function."
World Scientific. ISBN 981-238-845-1.

Hausken T, Ødegaard S.

"Gastric Emptying and Duodeno-gastric Reflux assessed by Duplex Sonography."
World Scientific. ISBN 981-238-845-1.

Folvik G, Hausken T.

"Hydrosonography. In book: Basic and New Aspects of Gastrointestinal Ultrasonography."
World Scientific. ISBN 981-238-845-1.

Ødegaard S, Nesje LB

"The Value of Endoscopic Ultrasound in Diagnosis of Gastrointestinal Disease with special reference to tumor staging."
World Scientific. ISBN 981-238-845-1.

Tefera S, Hatlebakk JG.

"Ultrasound in Patients with Reflux Esophagitis."
World Scientific. ISBN 981-238-845-1.

d. a. l. hoff, h. gregersen, s. odegard, l. b. nesje, k. oevreboe, t. hausken, o. h. gilja, k. matre, j. g. hatlebakk

"A multimodal laser Doppler and endosonographic distension device for studying mechanosensation and mucosal blood flow in the oesophagus"

Neurogastroenterology and Motility , 2005, elektronisk utgave

Nesje LB

"3D Endosonography in GE. Invited speaker, Euroson, Geneve"
Euroson abstraktefte

Nylund K et al

"muscularis mucosae, fibrosis and nodular lymphocyte aggregates"
Ultraschall Med 2005,26

1,2Gregersen, H., 2Hausken T, 1Yang J, 2Ødegaard S, 2Gilja OH.

"Mechanosensory properties in the human gastric antrum evaluated using B-mode ultrasonography during volume-controlled antral distension"

Gastroenterology abstract USA

Odd Helge Gilja, Trygve Hausken, Geir Folvik, Svein Ødegaard

"THE ULTRASOUND CONTRAST AGENT SONOVUE IMPROVES IMAGING OF HEPATIC NEOPLASMS"
Abstraktbok NGF Lillehammer

Nylund K, Leh S, Matre K, Skarstein A, Hausken T, Gilja OH, Immervoll H, Nesje LB, Ødegaard S.

"In vitro ultrasonografi av gastrointestinalkanalens vegg ved Crohn sykdom."

Annual Meeting of Norsk forening for ultralyd-diagnostikk, April 2005, Stavanger, Norway. Published in abstract book p58.

Ayemen Bushra Ahmed 1, Odd Helge Gilja 1,2, Hans Gregersen 1,3, Svein Ødegaard 1,2 and Knut Matre 1
"STRAIN MÅLING MED ULTRALYD DOPPLER I GRISEMAGESEKK IN VITRO"
Annual Meeting of Norsk forening for ultralyd-diagnostikk, May 2004, Stavanger, Norway. Published in abstract book p 68.

Gilja OH.

"Invited lecture. Visualization of Mechanical Stimulation using Ultrasonography:"
nt. Symposium on Neurogastroenterology and Motility, Toulouse, France, July 2005.

Gilja OH.

"Tissue Doppler using Strain Rate Imaging. Invited lecture"
Euroson 2005, Geneve, Sept. 2005.

Ina Hjelland, Vernessa Dizdar, Anne Pernille Ofstad, Jon Kristian Narvestad, Arnold Berstad, Trygve Hausken.
"Evaluation of a drinktest combined with ultrasound in functional dyspepsia"
. Gastroenterology 2005;abstract at DDW

M. Nordstrøm, J Lunding, T Hausken.

"Modified shamfeeding improves stomach function and symptoms in functional dyspepsia"
Gut 2005; abstract UEGW,

Hausken T

"Invited speaker "treatment of functional dyspepsia"."
Stockholm 2005. International meeting on functional Diseases SAGIM

9 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

911162, Forskerutdanning - dr.grad

Dag Arne L. Hoff

"Biomechanics of the Oesophagus in Patients with Functional Chest Pain studied by a multi-modal device"

Berstad A

"Matvareallergi og funksjonelle mage-tarm lidelser"

Gilja OH

"Strain rate imaging"

Gilja OH

"Kontrastultralyd"

Hausken T

"ultralyd ved Mb. Crohn"

Nesje L

"EUS styrt intervensjon"

S.Ødegaard

"Elastografi"

Styringsgruppen NSGU

"ca. 20 delprosjekter under hovedprosjektene"

Styringsgruppen NSGU

"3D ultrasonografi"

Faglige retningslinjer

Ultralyd ved funksjonell dyspepsi, 2003

Endoskopisk ultralyd, 2001

Ultralydstyrt biopsitaking, 1998

Internasjonal EUS retningslinjer, 1996

kontrastforsterket ultrasonografi, 2004

Referansegruppe

Knut Brabrand, Rikshospitalet, Helse Sør

Arthus Revhaug, UNN, Helse Nord-Norge

Jon Florholmen, UNN, Helse Nord-Norge

Arild Olsen, Stavanger, Helse Vest

Per Martin Kleveland, Trondheim, Helse Midt-Norge

Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling

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

Senteret fikk tildelt status i 2001 og har etablert virksomhet fra mars 2002. Overordnet målsetting er å ivareta, bygge opp og formidle kompetanse i diagnostikk og behandling av barn og voksne som grunnet kronisk underventilering behøver hjemmerespiratorbehandling.

Primær målgruppe for senterets opplæringsvirksomhet er helsepersonale, men det er også en grunnleggende målsetting at virksomheten skal ha direkte og målbare konsekvenser for pasientgruppen på følgende områder

- Økt tilbud om behandling
- Likeverdig tilgang til behandling
- Enhetlig og kvalitativt godt tilrettelagt behandling

Senteret vektlegger klinisk virksomhet som en metode for kompetansespredning og utvikling av behandlingstilbud.

Det er etablert et landsomfattende nettverk av 20 prosjektmedarbeidere - leger, sykepleiere og fysioterapeuter som er frikjøpt 20% fra sine faste stillinger for å drive kompetansefremmende virksomhet regionalt. Inkludert den sentrale staben ved NKH omfatter virksomheten 26 personer.

<http://www.helse-bergen.no/avd/hjemmerespiratorbehandling/>

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

I 2004 ble det registrert en betydelig økning i antall pasientkonsultasjoner og oppfølging i forhold til fjoråret. Totalt 643.

Registeret omfatter 763 pasienter, dvs. 16,7 per 100 000 innbyggere. Aldersspredningen er stor, fra 19 mndr til 88 år, med et snitt på 55 år, og gjennomsnittsalderen er fallende. 10 % av pasientene er trakeostomert og 12 % er avhengig av ventilasjonsstøtte hele døgnet. Gruppen av nevrologiske pasienter utgjør 46 % av pasienter. Størst økning av pasienter har det imidlertid vært innen gruppen av lungesyke og Pickwick syndrom. Netto tilvekst av pasienter har ligget omkring 80 – 100 pasienter årlig etter at senteret ble etablert. I løpet av de siste 3 årene er tilvekst av hjemmerespiratorpasienter øket 40 %. Gjennom et tverrfaglig og landsomfattende nettverk av 21 prosjektmedarbeidere har mange av pasientene og deres hjelpere vært i kontakt med senteret. Det har også vært en betydelig økning i second-opinion type henvendelser.

Utdanning av helsepersonell:

Det er avholdt mer enn 150 faglige undervisningsmøter, alt fra kurs eller dagseminar og temadager, til enkeltstående presentasjoner eller hospitering med grupper av helsepersonell i varierende målestokk. Omkring 2500 personer har mottatt et undervisningstilbud i regi av NKH i en eller annen form - en betydelig økning i aktiviteten fra fjoråret. For tredje år på rad ble det også arrangert et omfattende, 3 dagers tverrfaglig universitetskurs: "Respirasjonssvikt og hjemmerespiratorbehandling hos barn og voksne" med 60 deltagere.

Forskning:

Det nasjonale registeret omfatter nå 763 pasienter og i løpet av fjoråret ble det publisert 4 abstrakter basert på data fra registeret. Disse ble presentert under den årlige lungekonferansen i San Diego(ATS) og i tillegg en oral presentation av en poster i København under ERS. Dessuten en poster vedrørende barn og hjemmerespiratorbehandling under verdenskongressen i Lyon og på nordisk lungelegekongress i Trondheim i juni.

En pågående studie for sammenligning av målemetoder for CO₂ hos friske og lungesyke barn nærmer seg avslutning. En studie vedrørende sammenligning av behandlingsmetoder for sekretmobilisering hos hjemmerespiratorpasienter er påbegynt. Det er inngått et samarbeid med Institutt for

Indremedisin ved HUS og opprettet en 20 % adjungert førsteamanuensis stilling. Jon Hardie har tiltrådt stillingen og er allerede involvert i senterets forskningsprosjekter.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Senteret har vært engasjert i opplæring av pasient og pårørende i avdeling, poliklinikk, hjemmesituasjon samt på kurs og seminarer, ofte med grupper av helsepersonell. Totalt estimert har omkring 550 pasienter og pårørende eller hjelpere mottatt opplæringstilbud. En DVD til bruk i undervisning og formidling "Eit meningsfylt liv i ein lam kropp - å leve med ALS" er produsert av Senter for livslang læring ved Høgskolen i Lillehammer i samarbeid med senteret. Gjennom vårt nettverk av prosjektmedarbeidere og ressursgrupper har vi dessuten formidlet kontakt mellom pasient og helsevesen innad i ulike regioner. Vi har hatt regelmessig kontakt med pasientforeninger og deltatt med undervisning på foreningsmøter: Foreningen for muskelsyke, landsforeningen for polioskadde, LHL og Respira.

Nøkkeltall 2005

- 7,6 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Generelt fortsatt en betydelig økning i aktivitet, både med hensyn til pasientbehandling, utdanning av helsepersonell, opplæring av pasienter/ hjelpere og forskning. Det tyngste løftet rent faglig sett var sluttføringen av et høringsutkast til nasjonale retningslinjer for hjemmerespiratorbehandling. Et arbeid som har pågått over mer enn 2 år og resultert i 2 omfattende dokumenter som ble sendt ut på høring til nærmere 300 instanser. Bearbeiding av høringskommentarene og publisering av den endelige versjon vil bli i løpet av 2006. Vi har hatt gode innspill og samarbeid med avd. for retningslinjer, prioritering og kvalitet ved Sosial- og helsedirektoratet i denne fasen av arbeidet og dokumentet vil bli publisert som en veileder av direktoratet.

Forskningsproduksjon

1 vitenskapelige artikler publisert i 2005 (PubMed registret):

Lehmann S, Grebstad J, Fondenes O, Andreassen AH, Bakke P, Gulsvik A
"[Treatment of obstructive sleep apnea]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(2):199
PMID: 15665900

4 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Fondenes O, Hardie J
"Home mechanical ventilation in Norway, report from a national database"
Proc Am Thorac Soc 2005; Vol 2: 670

Hardie J, Ellingsen I, Mørkve O
"Reference values for maximal respiratory pressures in the elderly"
Proc Am thorac Soc 2005; Vol 2: 788

Fondenes O, Hardie J. A.
"Treatment modalities in home mechanically ventilated patients. Report from a national database"
Oral presentation, ERS Copenhagen, 21.09.2005 (OP 4531): Eur Respir J 2005; 26: Suppl. 49, 709s

Milde H, Fondenes O
"Prevalence of home mechanical ventilation in children."
10th International Conference on Home Mechanical Ventilation. Lyon. 09.04.2005

6 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

911145, Strategiske midler - belønning NFR
Amund Gulsvik
"Lungemedisin (NFR-evaluering)"

Hardie J
"Effekt av lungerehabilitering for pasienter med KOLS i forhold til utførelse av daglige aktiviteter"

Hardie J
"Sekretmobilisering hos hjemmerespiratorpasienter"

Hardie J
"Diagnostisk utbytte av endobronkial ultralyd ved utredning av mistenkt malign sykdom i lungene der forandringer ikke er synlig bronkoskopisk"

Hardie J
"Forenklet måling av dynamisk hyperinflasjon hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom"

Milde, H
"Diagnostiske metoder for utredning av hyperkapni hos barn"

Faglige retningslinjer

Mekanisk ventilasjonsstøtte hos barn, 2004
Høringskast - Nasjonale retningslinjer og metodebok for hjemmerespiratorbehandling, 2004

Kvalitetsregistre

Nasjonalt register for hjemmerespiratorbehandling, etablert i 2003

Referansegruppe

Jostein Rostrup (jostein.rostrup@sshf.no), Helse Sør
Dagrun Skylstad (dskylsta@broadpark.no), Helse Vest
Bård Forsdahl (bard.forsdahl@unn.no), Helse Nord-Norge
Nanna Mjelle (nanna.mjelle@helse-bergen.no), Helse Vest
Randi Salvesen (randi.salvesen@stolav.no), Helse Midt-Norge
Rasmussen Magnhild (magnhild.rasmussen@rikshospitalet.no), Helse Øst
Svein Riis (sveriis@hotmail.com), Helse Øst
Fred Bergmann (FHB@LHL.NO), Annen tilhørighet
Kjell Wahl (Kjell.Wahl@ergo.no), Annen tilhørighet

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB6:

Nasjonalt kompetansesenter i porfyrisykdommer (NAPOS)

Ansvarlig: **Sverre Sandberg** (ssan@helse-bergen.no), Helse Bergen

Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS) er tilknyttet **Laboratorium for klinisk biokjemi (LKB)** ved **Haukeland Universitetssykehus**, og arbeider for å bedre **diagnostikk, profylakse og behandling for porfyri pasienter i hele landet**. NAPOS har spesielt fokus på **biokjemisk og genetisk diagnostikk samt FoU arbeid**, og gir i tillegg råd om **behandling og oppfølging av porfyri til helsearbeidere og pasienter**. **Laboratorievirksomheten drives på LKB i samarbeid med Senter for medisinsk genetikk og molekylær medisin**. Det drives en **utstrakt genetisk veiledning og presymptomatisk diagnostikk**. NAPOS driver i tillegg et **nettverkssamarbeid med andre sykehusavdelinger og primærleger**, og har også en **referansegruppe med bred faglig og geografisk sammensetning**, som fungerer som en **rådgivende instans for senteret**. NAPOS har **årlig møte med referansegruppen**, og **deltar også på møter som arrangeres av Avdeling for sjeldne funksjonshemninger i Sosial- og Helsedirektoratet**.

www.napos.no

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

NAPOS gir råd angående diagnostikk, profylakse og behandling av porfyri til helsearbeidere og pasienter. 1270 prøver fra 926 ulike pasienter er analysert. 4317 biokjemiske og 142 genetiske analyser er utført. 97 nye pasienter fikk porfyridiagnose (63 PCT, 23 AIP, 6 HCP, 2 EPP, 1 PV, 1 EP, 1 HEP). 21 ulike mutasjoner ble funnet, 3 av disse er ikke påvist i Norge tidligere. Det er utført 120 genetiske veiledningssamtaler. En ny versjon av medikamentdatabasen ble lansert, og den omfatter nå mer enn 1000 legemidler.

Utdanning av helsepersonell:

Det ble arrangert et to dagers etterutdanningskurs for leger om porfyrisykdommer (godkjent av Den norske Lægeforening). NAPOS har løpende kontakt med helsepersonell over hele landet både per telefon (ca. 5 telefoner daglig) og brev, vedrørende alt fra diagnostikk til behandling. Leger ved NAPOS underviste bl.a. på etterutdanningskurs i klinisk kjemi. Nettsiden www.napos.no hadde 6116 treff i 2005 (i gjennomsnitt 17 treff/dag). Medikamentdatabasen www.drugs-porphyrin.org hadde i gjennomsnitt 87 treff/dag. NAPOS hadde totalt 28 timer undervisning for helsepersonell i 2005.

Forskning:

NAPOS bygger opp sin FoU-aktivitet. Der var 8 abstracts på internasjonale kongresser i 2005. To dr. gradskandidater og fem medisinstudenter er tilknyttet NAPOS. Forskning og utvikling knytter seg til porfyriregisteret, diagnostikk av porfyrisykdommer, biokjemiske studier av retikulocytter, sporadisk og familiær PCT, utprøving av ny medisin til behandling av akutte anfall, samt medikamentdatabasen. NAPOS har også hatt samarbeid med Polen vedrørende porfyridiagnostikk. Ekstern støtte: 150.000 kr (forskningsmidler + kvalitetsregistermidler fra Helse Vest).

Undervisning av pasienter og pårørende:

NAPOS besvarer spørsmål fra pasienter og gir støtte i forbindelse med sykehusinnleggelse og medisinbruk. Vi lager brosjyrer og ID-kort til pasienter, og spesifikk pasientinformasjon ligger på NAPOS sin nettside. NAPOS samarbeider med pasientforeningene, og hadde i 2005 et kontaktmøte med Norsk Porfyriforening, samt at en representant fra NAPOS deltok på årsmøtet til Porfyriforeningen i Nordland. I oktober 2005 arrangerte vi et to dagers kurs for 229 pasienter og pårørende på Solstrand Hotel & Bad utenfor Bergen. Kurset omhandlet bl.a. symptomer, behandling, genetisk testing, legemidler, kosthold, mestring av kronisk sykdom og registerforskning. NAPOS hadde totalt 30,5 timer undervisning for pasienter og pårørende i 2005.

Nøkkeltall 2005

- 5,1 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

I 2005 ble det funnet to porfyrityper som vi ikke tidligere har påvist, nemlig erytropoietisk porfyri og hepatoerytropoietisk porfyri. Det synes som om Norge diagnostiserer flere nye pasienter per mill. innbyggere enn andre land. Dette skyldes sannsynligvis at der etter hvert er blitt en større bevissthet om disse sykdommene i Norge, samt at vi driver en aktiv genetisk veiledning. Det er stor oppslutning om det nasjonale porfyriregisteret som dette året sendte 2 års oppfølgings skjema til de registrerte samt etablerte en biobank med urinprøver. Det ble arrangert et kurs for pasienter og pårørende med 229 deltakere. FoU arbeidet er i utvikling, en rekke arbeider ble presentert på int. kongresser og disse vil resultere i publikasjoner. Medikamntdatabasen som er utviklet av NAPOS er nå akseptert som den eneste på verdensbasis. NAPOS har ansvar for ekstern kvalitetskontroll av porfyrianalyser ved spesialistlaboratorier i Europa og gjennomførte i 2005 en utsendelse med tre DNA prøver.

Forskningsproduksjon

8 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Aarsand AK, Petersen PH, Sandberg S

"Short-term and long-term within-subject biological variation of urinary ALA, PBG and porphyrins in acute intermittent porphyria"

Porphyryns & Porphyrias 2005 Conference, 27 februar – 3 mars 2005, Cape Town, South Africa

Boman H, Aarsand AK, Sandberg S

"UROD R193P - A Norwegian founder mutation for porphyria cutanea tarda"

Porphyryns & Porphyrias 2005 Conference, 27 februar – 3 mars 2005, Cape Town, South Africa

Pomp E, Thunell S, Brun A

"The Drug Database for Acute Porphyria"

Porphyryns & Porphyrias 2005 Conference, 27 februar – 3 mars 2005, Cape Town, South Africa

Pomp E, Thunell S, Brun A

"Drug Porphyrinogenicity Monographs in the Drug Database for Acute Porphyria"

Porphyryns & Porphyrias 2005 Conference, 27 februar – 3 mars 2005, Cape Town, South Africa

Støle E, Johannessen RA, Aarsand AK, Brun A, Sandberg S

"The Norwegian Porphyria Register"

Porphyryns & Porphyrias 2005 Conference, 27 februar – 3 mars 2005, Cape Town, South Africa

Tønder SL, Boman H, Skadberg Ø, Sandberg S

"Experience of Genetic Counseling in Norway"

Porphyryns & Porphyrias 2005 Conference, 27 februar – 3 mars 2005, Cape Town, South Africa

Aarsand AK, Petersen PH, Sandberg S

"Within-subject biological variation of the urinary excretion of ALA, PBG and porphyrins in healthy volunteers."

16th IFCC-FESCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 8-12 mai 2005, Glasgow, UK

Aarsand AK, Petersen PH, Sandberg S

"Within-subject biological variation of the urinary excretion of ALA, PBG and porphyrins in healthy volunteers."

XIX International Congress of Clinical Chemistry IFCC/AACC 2005 24-28 juli 2005, Orlando, USA

11 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

911113, Forskningsprosjekt

Sverre Sandberg

"Registerforskning ved Nasjonalt kompetansesenter for porfyri sykdommer"

911200, Korttidsstipend
Øyvind Skadberg
"Isolerte reticulocytter: Biokjemi og anvendelse"

Brun A
"Akutt intermitterende porfyri og legemidler som potensiell anfallsutløser (sær oppgave på medisinstudiet UiB)"

Brun A
"Regulering av den erytroide hemebiosyntesen (sær oppgave på medisinstudiet UiB)"

Brun A, Pomp E
"Legemidler og akutte porfyrier: en internasjonal nettbasert legemiddeldatabase"

Brun A, Sandberg S, Vivekanathan N
"Erytropoietisk protoporfyri: Undersøkelse av ferrokelatase aktivitet i intakte, humane retikulocytter"

Skadberg Ø
"Heme metabolisme i retikulocytter (dr. gradsprosjekt)"

Skadberg Ø
"A multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group trial, investigating the efficacy and safety of Porphozyme in the treatment of acute attacks in AIP"

Aarsand AK
"The excretion of porphyrins and porphyrin precursors in acute attacks of acute intermittent porphyria (AIP)"

Aarsand AK
"Differentiation between sporadic and familial porphyria cutanea tarda"

Aarsand AK
"The Estimation and Application of Biological Variation of Urinary ALA and PBG in Healthy Individuals and in Patients with Acute Intermittent Porphyria"

Faglige retningslinjer

Det er utarbeidet faglige retningslinjer som dels er lagt på vår nettside www.napos.no og dels på hjemmesiden til European Porphyria Initiative (www.porphyrria-europe.com).

Kvalitetsregistre

Nasjonalt porfyriregister, etablert i 2002

Referansegruppe

Sverre Sandberg (sverre.sandberg@isf.uib.no), Helse Vest
Aasne Karine Aarsand (aasne.aarsand@helse-bergen.no), Helse Vest
Helge Boman (helge.boman@helse-bergen.no), Helse Vest
Steinar Jæger (s-jaege@online.no), Helse Nord-Norge
Yngve Benestad (yngve.benestad@sshf.no), Helse Sør
Wivi-Ann Westgård (porfyri@online.no), Annen tilhørighet
Per Anders Nygaard (Per.Anders.Nygaard@rana.kommune.no), Annen tilhørighet
Arvid Heiberg (arvid.heiberg@rikshospitalet.no), Helse Sør
Jørgen Rønnevig (Jorgen.Rikard.Ronnevig@rikshospitalet.no), Helse Sør

Nasjonalt kompetansesenter i tropesykdommer og importerte infeksjonssykdommer (sammen med Ullevål sykehus)

Ansvarlig: **Nina Langeland** (nila@helse-bergen.no), Helse Bergen

Nasjonalt senter for Tropemedisin og importerte infeksjonssenter (CTID) er underlagt infeksjonsseksjonen ved medisinsk avdeling HUS og har ansvar for oppbygging og formidling av kunnskap om tropesykdommer.

Dette skjer ved hjelp av:

- å stimulere til forskning og publikasjon av forskningsresultater
- å utvikle og videreføre samarbeid med faglige miljøer i Sør
- kurs og internundervisning for leger, studenter og andre helsearbeidere nasjonalt, internasjonalt og lokalt
- egen nettside med medisinsk informasjon til helsearbeidere og allmennheten
- utredning og behandling av inneliggende og polikliniske pasienter etter henvisning
- rådgivning til leger lokalt og nasjonalt om utredning og behandling av pasienter med tropemedisinske tilstander
- ukentlig reisepoliklinikk
- medlemskap i Europeisk nettverk for rapportering og kartlegging av importerte infeksjonssykdommer i Europa
- faglig ansvar for parasittologisk laboratorium på HUS
- eget bibliotek med faglitteratur

<http://www.helse-bergen.no/avd/tropemedisin/>

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

Utredning og behandling av alle pasienter henvist med tropemedisinske problemstillinger fra allmennleger, leger ved andre avdelinger på HUS og leger ved andre sykehus i Norge. Noen pasienter tar direkte kontakt etter å ha vært inne på nettsiden.

Reisepoliklinikk 6 timer per uke der pasienter kan henvises eller ta kontakt direkte. Opplysninger om denne finnes på vår nettside.

Utdanning av helsepersonell:

1. Undervisnings og forsknings samarbeid med Christian Medical College (CMC) i India; planlegger et to ukers kurs i Tropemedisin og Parasittologi ved CMC i 2006, og i 2007 et kurs på nivå med internasjonale diplomkurs. I 2005 ble det holdt et to ukers kurs på CMC i samarbeid med CTID i HIV medisin for norske utsendinger til Botswana.
2. Undervisningstimer innen grunn-, videre og etterutdanning ca 100 timer.
 - i. Fast undervisning to ganger per mnd for infeksjonsseksjonen og parasittologisk laboratorium.
3. Koordinerer sandwich program for leger fra Tanzania som får en del av spesialistutdanningen sin ved HUS, med fokus på fagområder hvor man ikke har kompetanse til å drive utdanningen lokalt i Tanzania.

Forskning:

1. Prosjekt i samarbeid med sykehus i Sør Afrika om immunrespons på tuberkulose og ko-infeksjon med HIV og tuberkulose.
2. Prosjekt i samarbeid med Muhimbili-sykehuset i Dar es Salaam, Tanzania om multiresistente gram-negative bakterier som forårsaker sykehusinfeksjoner.
3. Prosjekt i samarbeid med CMC, Vellore, India om gram-negative sykehusinfeksjoner.

4. Forskningssamarbeid med gastroenterologisk seksjon HUS, institutt for allmenmedisin, smittevernetaten i Bergen og veterinærinstituttet om Giardia epidemien i Bergen i 2004.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Reisepoliklinikk med råd om forebyggende tiltak, malariaprofylakse og vaksiner.

Egen nettside der pasienter kan finne linker til informasjon om tropemedisin og reisemedisin, og informasjon om hvordan de kan få kontakt med Tropesenteret per mail eller telefon.

Nøkkeltall 2005

- 2 årsverk
- Behandlede pasienter:
 - 5 fra Helse Sør
 - 120 fra Helse Vest
 - 5 fra Helse Øst
 - 5 fra Helse Midt-Norge
 - 5 fra Helse Nord-Norge

Forskningsproduksjon

7 vitenskapelige artikler publisert i 2005 (PubMed registret):

Kasubi MJ, Nilsen A, Marsden HS, Bergström T, Langeland N, Haarr L
"A branched, synthetic oligopeptide corresponding to a region of glycoprotein G of HSV-1 reacts sensitively and specifically with HSV-1 antibodies in an ELISA."
J Virol Methods. 2005;125(2):137-43
PMID: 15794983

Ndugulile F, Jureen R, Harthug S, Urassa W, Langeland N
"Extended spectrum beta-lactamases among Gram-negative bacteria of nosocomial origin from an Intensive Care Unit of a tertiary health facility in Tanzania."
BMC Infect Dis. 2005;5:86
PMID: 16225701

Nilsen A, Mwakagile D, Marsden H, Langeland N, Matre R, Haarr L
"Prevalence of, and risk factors for, HSV-2 antibodies in sexually transmitted disease patients, healthy pregnant females, blood donors and medical students in Tanzania and Norway."
Epidemiol Infect. 2005;133(5):915-25
PMID: 16181514

Blomberg B, Jureen R, Manji KP, Tamim BS, Mwakagile DS, Urassa WK, Fataki M, Msangi V, Tellevik MG, Maselle SY, Langeland N
"High rate of fatal cases of pediatric septicemia caused by gram-negative bacteria with extended-spectrum beta-lactamases in Dar es Salaam, Tanzania."
J Clin Microbiol. 2005;43(2):745-9
PMID: 15695674

Shaaly A, Tellevik MG, Langeland N, Høiby EA, Jureen R
"Comparison of serotyping, pulsed field gel electrophoresis and amplified fragment length polymorphism for typing of Streptococcus pneumoniae."
J Med Microbiol. 2005;54(Pt 5):467-72
PMID: 15824425

Blomberg B, Olsen BE, Hinderaker SG, Langeland N, Gasheka P, Jureen R, Kvåle G, Midtvedt T
"Antimicrobial resistance in urinary bacterial isolates from pregnant women in rural Tanzania: implications for public health."
Scand J Infect Dis. 2005;37(4):262-8
PMID: 15871165

Rekand T, Strand I, Langeland N, Haarr L
"[Can poliomyelitis be eradicated in near future?]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(18):2516-7
PMID: 16186878

3 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

911104, Forskningsprosjekt
Nina Langeland
"Klinisk infeksjonsmedisinsk forskning i U-land"

Nina Langeland
"Klinisk infeksjonsmedisinsk forskning i U-land"

Nina Langeland
"Kliniske studier av Giardia epidemien i Bergen"

Faglige retningslinjer

Malaria. Retningslinjer for diagnostikk og behandling ved Haukeland Universitetssykehus., 2004
Tetanus. Retningslinjer for diagnostikk og behandling ved Haukeland Universitetssykehus., 2004
Reisemedisinsk håndbok 2005. Konsulenter S.E.U Dyrskog, B Myrvang, K. Mørch, G. Hasle, S. Kjølstad. Redaktør: M.R. Buhl., 2004

Kvalitetsregistre

Medlem av TropNetEuropes registreringssystem av importerte tilfeller av malaria, schistosomiasis, dengue feber og leishmaniasis, etablert i 2002

Referansegruppe – felles med tropesenteret på Ullevål Universitetssykehus

Jan Backer Christensen, Helse Nord
Bjørn Wiggen, Helse Midt-Norge
Ottar Hope, Helse Vest
Arvid Bjørneklett, Helse Sør
Oddbjørn Brubakk, Helse Øst

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB8:

Nasjonalt kompetanseseter i vestibulære sykdommer

Ansvarlig: **Jan Olofsson** (olof@helse-bergen.no), Helse Bergen

Kompetansesenteret forsker på og formidler kunnskap om vestibulære sykdommer, dvs. sykdommer i balanseorganet i det indre øret og dets forbindelser til hjernen. I tillegg er senteret som en viktig del av det dykkermedisinske miljøet i Bergen, med ansvar bl.a. for otologisk utredning av tidligere pionerdykkere i Nordsjøen på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet. Senteret har tre pågående doktorgradsarbeider i tillegg til samarbeidsprosjekter med andre enheter. Det har skjedd en betydelig utvikling innen behandlingen av vestibulære sykdommer i løpet av de siste 15 årene. Manglende interesse for dette fagfeltet i Norge har gjort at det har tatt lang tid før denne utviklingen har begynt å komme norske pasienter til gode. Kompetansesenteret driver undervisning av helsepersonell på alle nivåer samt av pasienter og pårørende. Det tilknyttede balanselaboratoriet tilbyr landets mest omfattende utredning av vertigopasienter, og mottar mange henviste pasienter fra andre helseregioner.

<http://www.uib.no/med/ore/otoweb/>

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

Antallet pasienter som undersøkes ved Balanselaboratoriet varierer litt fra år til år. Tallene var på 651 i 2002, 637 i 2003, 930 i 2004 og 807 i 2005. Ca. 35 % av pasientene er henvist fra andre helseregioner til en mer omfattende utredning enn det som kan tilbys lokalt.

Utdanning av helsepersonell:

- Grunnutdanning (44 timer): 4 kull medisinske studenter. Omfattende undervisningsmaterieell skriftlig og på Internett. Særoppgaveveiledning.
- Videreutdanning (48 timer): Omfattende undervisning og veiledning av interne spesialistkandidater. Eksternt kurs avholdt i Tromsø.
- Etterutdanning (35 timer): Til sammen 7 kurs/seminar rettet mot eksterne allmennleger, spesialister, sykepleiere og fysioterapeuter. Veiledning av eksterne leger per telefon/e-post.

Forskning:

Pågående doktorgradsarbeider:

1. Effekter av dykking på det cochleovestibulære systemet (Goplen/Nordahl). 1 artikkel i review, 3 artikler under skrivning.
2. Fysioterapi, mestring og livskvalitet ved vestibulære sykdommer (Wilhelmsen/Nordahl) 3 artikler under skrivning
3. Kaosteori i analysen av vestibulære signaler (Torbjørn Aasen). 3 artikler er publisert tidligere.

Andre prosjekter:

1. Dykking langtidseffekt(Goplen/Nordahl): 1 porceedings, 1 rapport til Helse- og omsorgsdepartementet.
2. 2 - Studentoppgave på faktorer som påvirker livskvalitet ved Menières sykdom
3. 3 - FMRI og stabilometri ved kognitive oppgaver
4. Livskvalitet hos pasienter med Ac. nevrinom (Myrseth/Goplen): 1 artikkel innsendt

Undervisning av pasienter og pårørende:

Senteret har drevet undervisning av pasienter og pårørende i samarbeid med Hørselshemmedes landsforbund. Fysioterapeut driver egentrening/veiledning av pasienter med svimmelhet. Det er utformet veiledningsprogrammer i form av brosjyrer som også er lagt ut på Internett.

Deltakelse i konferanse for Menière-rammede.

Nøkkeltall 2005

- 2,3 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Aktivitet og forskningsnivå var omtrent like høyt i 2005 som 2004 da det var en betydelig økning i forhold til tidligere år.

Forskningsproduksjon

5 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Goplen F, Nordahl SHG
"Proceedings to International Workshop on Long Term Health Effects of Diving"
Bergen 2005 - venter på publikasjon

Goplen F, Nordahl
"Prospektiv studie av mulige langtids helseeffekter av dykking 1994-2004"
Rapport til NUI, januar 2005

Wilhelmsen K, Tamber, A, Moe-Nilssen R, Ljunggren AE
"Gait analysis in patients with unilateral vestibular disorders"
Abstracts from Nordic Physiotherapy Congress June 1-3rd, 2005, Helsingør, Denmark

Tamber AL, Wilhelmsen K
"The dynamic gait index: a valuable tool in evaluation of patients with vestibular problems?"
Abstracts from Nordic Physiotherapy Congress June 1-3rd, 2005, Helsingør, Denmark

Wilhelmsen K, Skøien AK
"Models in rehabilitation and physical activity"
Abstracts from Nordic Physiotherapy Congress June 1-3rd, 2005, Helsingør, Denmark

4 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

911052, Forskningsprosjekt
Fredrik Goplen
"Dykkerrelaterte sykdommer i balansesystemet"

Goplen F
"Effects of diving on the human cochleovestibular system"

Wilhelmsen K
"Rehabilitering av pasienter med svimmelhet"

Aasen T
"Kaosteori i analysen av vestibulære signaler"

Faglige retningslinjer

Menières sykdom - retningslinjer under bearbeidelse, Ukjent

Referansegruppe

Professor, dr. med. avd. overlege Sten Harris (sten.harris@rikshospitalet.no), Helse Øst
ØNH-spesialist Thor Johannesen (thorasg@online.no), Helse Øst
Overlege, dr. med. Carsten Tjell (carsten.tjell@sshf.no), Helse Sør
Professor, dr. med. Otto Inge Molvær (otto.molvar@ore.uib.no), Helse Vest
Amanuesis, dr.med. Krister Brantberg (krister.brantberg@karolinska.se), Helse Midt-Norge
Avdelingsoverlege Ole Vik (ole.vik@unn.no), Helse Nord-Norge

Avansert brannskadebehandling

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

Avansert brannskadebehandling er i denne sammenheng akuttbehandling av pasienter med store og kompliserte brannskader. Dette består i en totalbehandling av pasienten både med hensyn til fysiske skader, psykiske skader og planlegging av rehabilitering. Voksne pasienter som har over 20 % av kroppsoverflaten skadet og barn som har over 10% skadet(1% tilsvarer en håndflate)har behov for behandling i spesialavdeling. Pasienter som har dype skader i ansikt, hender og kjønnsorgan blir også henvist til behandling i Brannskadeavsnittet(BSA). Pasienter med andre store bløtvevsskader/bløtvevsinfeksjoner blir i internasjonal sammenheng også behandlet ved brannskadesenter og en del slike pasienter blir også behandlet ved BSA. Disse pasientene krever ofte langvaring kirurgisk og intensivmedisinsk behandling i samarbeid med infeksjonsmedisinsk seksjon ved sykehuset.

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

72 pasienter med akutte brannskader eller andre store bløtvevsproblemer var innlagt og behandlet i BSA. 31 pasienter hadde flammeskader, 23 skoldingsskader, 5 hadde elektriske skader, 2 hadde kontaktskader og 2 hadde etseskader. 1 pasient kom fra utlandet. 9 pasienter med store bløtvevsproblemer var også innlagt og behandlet i BSA. En pasient hadde toksisk epidermal nekrolyse, 4 hadde nekrotiserende fasciitt, 1 pyomyocitt, 2 hadde maligne melanomer med spesielle lokalisasjoner og en hadde pankreatitt med store sårdefekter. På brannskadepasienter ble det utført 71 operasjoner i Sentraloperasjonsavdeling. Det ble også gjennomført mange mindre sårrevisjoner i forbindelse med sårstell på BSA. Av 23 pasienter som hadde skoldingsskader var det bare 2 som hadde behov for operasjon. Respiratorbehandling ble gjennomført i 297 døgn. Det var 153 polikliniske konsultasjoner som ledd i oppfølging av pasientene. De ble samtidig undersøkt av fysioterapeut og fikk kontakt med sosionom.

Utdanning av helsepersonell:

Leger som får spesialistutdanning i Plastikkirurgi og Anestesi har tjeneste ved BSA. Spesialutdannede intensivsykepleiere får opplæring i brannskadebehandling ved BSA. I tillegg til observasjonspraksis har studentene 3 praksisuker ved BSA. Det blir også gitt undervisning til medisinerstudenter med klinikk og forelesninger. 15 sykepleiere og 2 kirurger fra andre sykehus har hospitert ved BSA i løpet av året. Leger som tjenestegjør i Sjøforsvaret hospiterer ved BSA. Sykepleiere, leger og fysioterapeuter underviser ved sykehus i forskjellige helseregioner om brannskadebehandling. Det er etablert samarbeid med Helse Øst om arbeidsfordeling i forbindelse med oppfølging, etterkontroller og rehabilitering av pasienter som har vært behandlet ved BSA fra Helse Øst. Arbeidsfordelingen er kommet frem etter samarbeidsmøter med pasientorganisasjonen til pasienter som har hatt brannskader.

Forskning:

Forskningsprosjektet " Transplantation of cultured human epidermal- and dermal cells using microcarriers. In vivo and in vitro studies of a novel method to improve treatment of extensive burn injuries and chronic wounds" fortsetter med dyreeksperimentelle studier.

Dødsårsaker hos pasienter som tidligere er behandlet ved BSA ble presentert på brannskadekongress i Portugal 2005 og er også publisert i 2005 (se publikasjoner).

Livskvalitetsstudier etter brannskadebehandling fortsetter og resultater av deler av studien ble presentert på 11th European Burn Association Congress, Portugal 2005: Impaired generic health status but perception of good quality of life in survivors of burn injury.

Resultatet av journalgjennomgang av pasienter som var utsatt for elektriske brannskader i perioden 1990-2000 er gjennomført og bearbeides videre for publisering. Etterundersøkelser av pasienter som

tidligere er behandlet for håndbrannskader fortsetter med tanke på langtidsresultat etter disse skadene.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Pårørende og foreldre får opplæring og undervisning om opptrening og rehabilitering etter brannskader i forbindelse med oppholdet ved BSA.

Dette blir fulgt opp i forbindelse med polikliniske oppfølgninger. Fra høsten 2005 har det også blitt etablert kontakt med lærings og mestringssenteret ved Haukeland Universitetssjukehus og pasientorganisasjonen for de som har gjennomgått brannskader. I forbindelse med polikliniske kontroller blir det gitt opplæring til pasienter og pårørende med hensyn til videre forholdsregler etter behandling for brannskader. Sosionom deltar og informerer om forskjellige sosialmedisinske muligheter som finnes alt etter det som er problemstillingene hos pasientene. Barnepsykiater deltar i undervisning av foreldre og barn som ledd i totalbehandlingen av brannskadeproblematikken som i mange sammenhenger er sammensatt. Det blir også etablert kontakt med helsetjeneste på hjemstedet.

Nøkkeltall 2005

- 50,5 årsverk
- Behandlede pasienter:
 - 12 fra Helse Sør
 - 36 fra Helse Vest
 - 10 fra Helse Øst
 - 6 fra Helse Midt-Norge
 - 7 fra Helse Nord-Norge

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Det ble innlagt 72 pasienter med nye brannskader eller alvorlige og kompliserte huddefekter på BSA i 2005. De fleste (31) hadde fått flammeskader og disse gjennomgikk fra 1-9 operasjoner i SOP. Pasienter med elektriske skader gjennomgikk opp til 10 operasjoner før de var ferdigbehandlet. Det som viser tydelig for 2005 er at der er få operasjoner (2) på de 23 pasientene som hadde vært utsatt for skoldingsskader. Om denne trenden holder seg i fremtiden vil være viktig å følge med på og også vurdere langtidsresultatene hos barna med skoldingsskader og som ble konservativt behandlet. I 2005 har noen flere pasienter blitt utskrevet med konservativt behandlingsopplegg og har senere blitt tatt inn for avsluttende behandling. Dette har bl.a. vært tilfelle med en del pasienter med skoldingsskader.

Forskningsproduksjon

1 vitenskapelige artikler publisert i 2005 (PubMed registrert):

Onarheim H, Vindenes HA
"High risk for accidental death in previously burn-injured adults."
Burns. 2005;31(3):297-301
PMID: 15774283

8 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Moi, A.; Wentzel-Larsen,T.;Salem,L.;Hanestad,B
"Impaired generic health status but perception of good quality of life in survivors of burn injury"
Abstract: 11th European Burns Association

E.J.Hauge, Vindenes, H
"Incidence and treatment of burn injuries to the hand: A 10-year material"
Abstract: 11th European Burn Association

Brokke, S;Wikne,V;Haugsmyr,E
"The Burn Nurse- Who are we and why are we Burn Nurses"

Abstract: 11th European Burn Association

Onarheim,H; Vindenes,H.A.

"The risk for subsequent accidental death remains high in previously burn injured patients"

Abstract. 11th European Burn Association

Birgisson, A;Salemarm,L;Kratz,Gunnar;Johnson, J

"transplantation of cultured human epidermal-and dermal cells using microcarriers. In vivo and in vitro studies of a novel method to improve treatment of extensive burn injuries and chronic wounds."

Abstract: Vitenskapelige forhandlinger. De Norske Kirurgiske Foreninger 2005

Seland, H;Farnebo,S;Junker,J;BirgissonA;Kratz;G;Johnson, H

"Transplantation av makroporsøse biodegraderbare gelatinkulor (Microcarriers) og odlade allogena schwannceller till perifer nervskada. En in vitro och in vivo studie av neuronal regenerasjon."

Abstract: Vitenskapelige forhandlinger. De Norske Kirurgiske Foreninger.

Hauge,J.E;Panczel,G;Vindenes,H

"Multifokal pyomyositt;En lærerik pasientkasuistikk"

Abstract: Vitenskapelige forhandlinger. De Norske Kirurgiske Foreninger 2005

Moi, A; Wentzel-Larsen,T; Salemarm,L; Hanestad,B

"Burn specific and work status in Norwegian Burn Patients"

Abstract:12th Annual Conference of the Society for Quality of Life Research,oktober 2005

4 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

911077, Forskerutdanning - dr.grad

Hiwa Malen

"Overflatemarkører på tuberkelbasiller"

911206, Korttidsprosjekt

Henning Onarheim

"Brannskader behandlet ved Haukeland Universitetssykehus over en 20-årsperiode"

Agust Birgisson

"Makroporøse gelatinkulor som vektor ved transplantasjon med epidermal,fett-og bindevevsceller til fullhudsskader"

Asgjerd Littlere Moi

"Helse og livskvalitet hos brannskadepasienter"

Faglige retningslinjer

Metodebok for brannskadebehandling, 2004

LEGEVAKT-håndboken. 3. utgave Gyldendal, Akademisk, Brannskader,2005, 2004

Landsfunksjon L-HB3:

Behandling med keratoprotese

Ansvarlig: **Eyvind Rødahl** (erod@helse-bergen.no), Helse Bergen

Innsetting av "kikkert" gjennom hornhinnen. Forutsetter en fungerende netthinne i øyne med helt uklar hornhinne og hvor hornhinnetransplantasjon ikke har mulighet til å lykkes. Utføres bare hos pasienter hvor begge øyne er "blinde" på grunn av hornhineskaden / hornhinnesykdommen.

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

Ingen nye keratoproteseoperasjoner er utført i 2005.

Strålekniv

Ansvarlig: **Erling Myrseth** (ermy@helse-bergen.no), Helse Bergen

Strålekniven er en strålemaskin som sender inntil 201 coboltstråler lokalisert i en "sfære" mot et definert målpunkt i hjernen. Med en stereotaktisk ramme festet til hodet gjøres en målpunktbestemmelse ved hjelp av CT eller MR. Et dataprogram benyttes så til å beregne strålefeltets form og størrelse, samt strålemengde til målpunktets senter (maximaldose) og ytterkant (periferidose). På denne måten oppnår man en høy stråledose til lesjonen som skal bestråles, samtidig som strålemengden til omkringliggende vev blir liten. Behandlingen gis som en engangsbestråling. Fraksjonering eller re-bestråling blir således ikke benyttet ved denne metoden.

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

Strålekniven kan benyttes til behandling av arteriovenøse malformasjoner (AVM), godartede svulster i sentralnervesystemet (vestibularis-schwannomer, meningeomer, hypofysesvulster), enkelte hjernesvulster (gliomer), samt hjernemetastaser.

Pasientene får skriftlig informasjon om behandlingen før innleggelse i avdelingen, samt muntlig informasjon dagen før behandlingen. Pasientene følger et fast kontrollopplegg etter behandlingen, enten ved nevrokirurgisk avdeling, HUS, eller ved lokalsykehus.

Utdanning av helsepersonell:

Haukeland Universitetssykehus utdanner sine egne leger, fysikere, og sykepleiere som deltar i denne behandlingen. Det undervises om behandlingen for medisinske studenter, og det er tidligere skrevet artikler for norsk helsepersonell i Tidsskrift for den norske legeförening.

Forskning:

Det pågår både dyreeksperimentelle studier og flere prospektive kliniske studier hvor effekten av behandling i strålekniven evalueres.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Pasientene får en skriftlig informasjon om behandlingen før innleggelse i avdelingen. Pasient (og evt. pårørende) får muntlig informasjon ved innleggelsen. I tillegg får de oppdaterte skjemaer om behandlingsresultater for de forskjellige sykdomskategoriene.

Nøkkeltall 2005

- 3 årsverk
- Behandlede pasienter:
 - 46 fra Helse Sør
 - 112 fra Helse Vest
 - 71 fra Helse Øst
 - 33 fra Helse Midt-Norge
 - 25 fra Helse Nord-Norge

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Antall pasienter har i de siste årene økt med ca 25 %. Dette skyldes i hovedsak at flere pasienter med hjernemetastaser behandles. Ennå er det en skjevfordeling mht hvor pasientene henvises fra, men denne er mindre nå enn tidligere.

Forskningsproduksjon

3 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

911056, Forskningsprosjekt
Morten Lund-Johansen
"Langtids prospektive studier av pasienter med vestibularisschwannomer"

911130, Forskningsprosjekt
Paal-Henning Pedersen
"Stråleknivsbehandling av hormonproduserende hypofysesvulster - en retrospektiv case control-studie"

911210, Forskningsprosjekt
Frits Alan Thorsen og Per Øyvind
"Studie av biologiske effekter etter stråleknivsbehandling av maligne hjernesvulster"

Flerregionale funksjon F-HB5:

Behandling av barn med leppe-kjeve-ganespalte

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

Behandling av barn med leppe-kjeve-ganespalte (LKG) er et "team"-arbeid. Hvert år fødes det om lag 120 barn med spalte i Norge. Et "team" arbeider på Haukeland Universitetssjukehus og et på Rikshospitalet. De to spaltesentra har lang tradisjon i behandling av barn med spalter. Store spalter kan nå oppdages ved hjelp av ultralydundersøkelse i svangerskapet. Barn som henvises til behandling blir innen en mnd. innkalt til undersøkelse. Samtidig får foreldre informasjon om behandling for LKG generelt og om deres barn spesielt. Barnet blir undersøkt av plastikkirurg og det lages behandlingsplan helt frem til voksen alder. Behandlingsprotokollene følger internasjonalt anerkjente prinsipper. Resultatene etter behandlingene som er gjennomført registreres. Både vekst, tale og hørsel registreres og evalueres. Tiltak blir satt i verk når det er behov for det, som f. eks. taletrening, innlegging av dren til mellomøret nye operasjoner eller kjeveortopedisk behandling.

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

I 2005 ble det henvist 49 barn med LKG til spalteteamet i Bergen. Det var innlagt 177 som fikk operasjon utført ved Sentraloperasjonsavdeling (SOP) på sykehuset. Logopedene ved Eikelund Kompetansesenter gjennomførte 486 utredninger og behandlinger. Kjeveortopedene gjennomførte 845 behandlinger/undersøkelser. En stor del av den kjeveortopediske behandlingen finner sted lokalt hos nærmeste kjeveortoped i samråd med tannlege knyttet til spalte-"teamet" i Bergen. På den måten blir reisetid og utgifter redusert og behandlingen gjennomføres etter plan som er skissert fra Bergens-"teamet". ØNH-leger ved Haukeland Universitetssjukehus kontrollerer hørsels- og ørestatus. Den aktuelle behandlingen blir i stor grad gjennomført av lokal ØNH-lege. Ved Kjevekirurgisk avdeling, får pasientene oppfølging og operasjoner for kjevestillingsfeil finner sted på SOP.

Utdanning av helsepersonell:

Haukeland Universitetssjukehus utdanner leger. De har tjeneste ved plastikkirurgisk sengepost, ØNH-avdelingen og SOP. På den måten får de kunnskaper om LKG. Det blir dessuten gjennomført uketjeneste og forelesninger for studentene og pasientdemonstrasjoner gjennomføres. Det blir gitt utdanning til tannlegestudenter både ved De Odontologiske Institutter og ved Kjevekirurgisk avdeling, Haukeland Universitetssjukehus. Leger som gjennomgår spesialistutdanning i plastikkirurgi og øre-nese-halssykdommer og tannleger som gjennomgår spesialistutdanning i kjeveortopedi og oral kirurgi får undervisning om behandling av barn med LKG. Sykepleierstudenter har tjeneste ved Plastikkirurgisk sengepost og får da også undervisning om LKG.

Forskning:

Innsamlet prøvemateriale fra barn med spalter fra perioden 1996-2001 analyseres videre. For tiden arbeides det med å analysere alle prøver hos barn som hadde spalter i ganen. Årsaken til at den analysen gjøres er at vi ønsker å finne forekomst av pasienter som har delesjon i kromosom 22Q11. Disse barna har da DiGeorge syndrom eller også benevnt cardio-velo-pharyngealt syndrom med mer eller mindre uttalte kliniske manifestasjoner. Fra materialet i Svangerskap - arv og miljø undersøkelsen (SAM) utføres det også studier av forekomst av LKG og bruk av folat/ vitamintilskudd i de første mnd. av svangerskapet. Analyser av forekomst av LKG og røyking er også under bearbeidelse med grunnlag i SAM-materialet. Studier om medikamentbruk i svangerskapet og risiko for utvikling av LKG videreføres. Epidemiologiske studier av forekomst av LKG i Etiopia fortsetter.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Foreldre får undervisning om hva en spalte er ved første konsultasjon hos spalteteamet. De blir da også orientert om behandling av LKG fra fødsel til voksen alder. Foreldre får også undervisning av sosionom om rettigheter og ordninger som gjelder for foreldre som har barn med LKG. I forbindelse med Fellesklinikker som blir holdt for pasienter som er 6 og 15 år 2 ganger for året blir det også gitt undervisning til pasient og foreldre. Logopedene hadde 20 besøk til barnehager i landet i 2004.

Nøkkeltall 2005

- 30 årsverk

Forskningsproduksjon

1 vitenskapelige artikler publisert i 2005 (PubMed registrert):

Harville EW, Wilcox AJ, Lie RT, Vindenes H, Abyholm F
"Cleft lip and palate versus cleft lip only: are they distinct defects?"
Am J Epidemiol. 2005;162(5):448-53
PMID: 16076837

1 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

911119, Forskningsprosjekt
Keijo Luukko
"Identification of Genes behind inherited Dental Defects in Norwegian Families in Western Norway"

Kvalitetsregistre

Behandling av barn med LKG, etablert i 1999

Flerregionale funksjon F-HB1:

Cochlea implantat – behandling av voksne

Ansvarlig: **Jan Olofsson** (olof@helse-bergen.no), Helse Bergen

Innlegging av elektronikk og elektroder i sneglehuset slik at døve kan få hørsel

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

30 pasienter operert

30 prøvestimulert

135 konsultasjoner for tekniske etterkontroller

Undervisning av pasienter og pårørende:

Pågår kontinuerlig i forbindelse med oppfølgende kontroller

Nøkkeltall 2005

- 2,0 årsverk
- Behandlede pasienter:
 - 1 fra Helse Sør
 - 25 fra Helse Vest
 - 0 fra Helse Øst
 - 0 fra Helse Midt-Norge
 - 5 fra Helse Nord-Norge

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

År 2005 fikk Klinikken midler til 17 ekstra CI, dvs. at vi til sammen opererte 30 pasienter. For år 2006 har klinikken kun midler til 13 CI. Økende pågang for utredning, dermed økte ventelister for operasjon.

Episkleral brachyterapi

Ansvarlig: **Eyvind Rødahl** (erod@helse-bergen.no), Helse Bergen

Episkleral brachyterapi er en lokal bestråling av øyesvulster. Teknikken benyttes vanligvis i behandlingen av choroidale maligne melanomer, men kan også brukes til behandling av melanomer i conjunctiva og andre svulster i øyet. Vi benytter frø av radioaktivt jod som legges inn i en liten gullplate. Denne platen festes til sclera nøyaktig svarende til det området hvor svulsten er lokalisert innvendig i øyet. Den nødvendige stråledosen beregnes på forhånd, og er bl.a. avhengig av svulstens størrelse og lokalisasjon. Etter noen dager fjernes gullplaten fra øyet, og pasientene fortsetter med regelmessige, halvårlege kontroller ved Øyeavdelingens poliklinikk. Man vurderer da regresjon av tumor og kontrollerer pasienten mht. synsfunksjon, strålerelaterte komplikasjoner og spredning.

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

I 2005 ble til sammen 10 pasienter innlagt og utredet ved Øyeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus, pga. mulig choroidalt malignt melanom. Etter omfattende utredning ble 5 av pasientene behandlet med episkleral brachyterapi. De andre pasientene ble enten operert med enukleasjon eller fulgt videre med annen behandling/observasjon. Vi har siden 1993 behandlet 59 pasienter med episkleral brachyterapi, og flertallet av disse går til regelmessige kontroller ved Øyeavdelingens poliklinikk.

Utdanning av helsepersonell:

Det skjer en fortløpende undervisning av ulike grupper helsepersonell (leger og pleiepersonale) når det gjelder behandlingen av pasienter med maligne øyesvulster generelt og episkleral brachyterapi spesielt. Vi har som målsetting at det alltid skal være tilgjengelig personale både ved Øyeavdelingen og ved Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, som har den nødvendige kunnskap og erfaring til å kunne gjennomføre episkleral brachyterapi.

Forskning:

Ved sykehuset foregår det en kontinuerlig registrering av behandlingsresultatene for denne pasientgruppen. Leger som er involvert i behandlingen har holdt foredrag ved nasjonale konferanser om emnet.

I løpet av høsten 2005 har vi, med støtte fra Kreftforeningen, gjennomført en retrospektiv studie av samtlige pasienter som har blitt behandlet med episkleral brachyterapi eller enukleasjon ved Haukeland Universitetssykehus i perioden fra 1993 til 2005. Data fra denne undersøkelsen bearbeides nå, og studien vil gi ytterligere informasjon om behandlingsresultatene etter brachyterapi (synsfunksjon, komplikasjoner, overlevelse etc.) samt generelle data når det gjelder uveale melanomer og insidens av tilstanden i vår region.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Før episkleral brachyterapi legger vi vekt på å gi en grundig informasjon både når det gjelder behandlingsprinsipper, prognose og den praktiske gjennomføringen av behandlingen. Informasjonen blir gitt både av øyelege og onkolog til pasienter og pårørende.

Nøkkeltall 2005

- 0,3 årsverk
- Behandlede pasienter:
 - 5 fra Helse Vest

Intersex

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

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

Beskrivelse av aktivitet 2005 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

Aktiviteten er først og fremst knyttet til tverrfaglig vurdering (barneleger, plastikkirurg, barnepsykiater) av nyhenviste pasienter (fra egen helseregion og resten av landet), korrigerende kirurgiske inngrep, og psykososial oppfølging. Oppfølging med kontroller ved innleggelser og i poliklinikk fra barne- til voksenalder.

Utdanning av helsepersonell:

1. Opplæring av leger som ledd i spesialistutdanning i klinisk hverdag.
2. Gjeste forelesning: Prof. CN Fekete, Paris (14/9-05): Intersex.
3. Arrangert Universitetskurs "Hypospadi - behandling og etiologi", september, 2005.
4. Deltagelse og koordinator for program for opplæring av barnekirurger og barnenedokrinologer i utredning og først og fremst kirurgisk behandling av barn med intersex i Arkhangelsk, Russland. Dette inngår som en del av Barentsprogrammet for helse.

Forskning:

Deltagelse (nasjonal koordinator) i Europeisk multisenterundersøkelse av prenatal dexamethasonbehandling ved adrenogenitalt syndrom forårsaket av 21-hydroksylasesvikt.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Tverrfaglige klinikker der barn og foreldre møter fagfolkene i teamet til undervisning og opplæring.

Nøkkeltall 2005

- 1 årsverk
- Behandlede pasienter:
 - 1 fra Helse Sør
 - 29 fra Helse Vest
 - 1 fra Helse Øst
 - 5 fra Helse Midt-Norge
 - 5 fra Helse Nord-Norge

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

I praksis ingen endring i aktivitet fra forrige år. Det er vanskelig å gi et eksakt anslag over samlet bruk av årsverk da dette er spredt på en rekke fagfolk innen barnesykdommer, plastikkirurgi, barnepsykiatri, urologi, barnesykepleier, etc.

Del 3:

Forskningsprosjekter 2004

Forskningsprosjekt 911005:

Genmarkører og nye behandlingsstrategier ved urogenital kreft (GATES)

Prosjektansvarlig: **Lars A. Akslen** (lars.akslen@gades.uib.no), Universitetet i Bergen

Genmarkører og nye behandlingsstrategier ved urogenital kreft (GATES).

Prosjektet har vist at en rekke gener er involvert i utvikling og progresjon av kreft i prostata og livmor. Flere av disse er involvert i angiogenese (dannelse av nye blodkar). Det pågår nå videre analyser for å se om disse genmarkørene kan benyttes klinisk.

Prosjektet ble etablert i 2000 for å identifisere og karakterisere tumormarkører til bruk i diagnostikk og vurdering av behandling ved urogenital cancer og relaterte svulster, og for å identifisere molekyllære endringer som kan være aktuelle kandidater for målrettet (molekyllær) terapi. Det er særlig fokusert på å kunne identifisere grupper av aggressive kreftsvulster. For å oppnå dette er det etablert metodikk for analyser av multiple geners aktivitetsprofil (over 20.000 gener) ved hjelp av mikromatriser. Denne teknikken gjør det mulig å sile ut særlig interessante gener, og disse må videre vurderes i oppfølgingsstudier.

Det er også bygget opp en biobank med over 700 kasus, og en del av disse blir nå analysert. Videre er det etablert molekyllær-patologiske metoder for å bekrefte betydningen av de funn en gjør i mikromatrise-analysene. Det er så langt utført studier for kreft i prostata og livmor (endometrium). I prostataprojektet har vi påvist mange kjente og ukjente gener som kan ha stor betydning for diagnostisk og prognostisk vurdering, og vi har gjort funn som ikke tidligere er beskrevet. Resultater er publisert og under videre bearbeidelse. Tilsvarende er det påvist unike genmønstre (genprofiler) for karinnvekst, en tidlig metastasemarkør, og angiogenese i endometriekarsinomer. Resultater fra dette arbeidet bearbeides videre og vil bli publisert i nær fremtid.

Resultater fra våre genstudier tyder på at det kan etableres nye markører for malignitet i urogenitale kreftsvulster, og disse markørene ser også ut til å gi informasjon om svulstenes aggressivitet (pasientenes prognose). Dette er data som kan få betydning for klinisk vurdering av pasienter, men videre studier er nødvendig for å bekrefte dette. I tillegg gir funnene økt forståelse for de molekyllære mekanismer som ligger til grunn for svulsters utvikling og progresjon. Prosjektet er et samarbeid mellom flere institutt ved Universitetet i Bergen og Haukeland Universitetssykehus. Det er etablert internasjonalt samarbeid (USA, både University of Washington, og Harvard University).

Angiogenese, dvs. nydannelse av blodkar, har sentral betydning for vekst og spredning av maligne svulster. Vi har derfor i dette prosjektet fokusert en del på denne mekanismen, og vi har her gjort interessante funn som bearbeides for publisering. Det er etablert et aktivt samarbeid med Prof. Judah Folkman og hans forskningsgruppe ved Harvard University, der Akslen tilbragte sabbatsår 2004-05.

12 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Arnes JB, Brunet JS, Stefansson I, Bégin LR, Wong N, Chappuis PO, Akslen LA, Foulkes WD
"Placental cadherin and the basal epithelial phenotype of BRCA1-related breast cancer."
Clin Cancer Res. 2005;11(11):4003-11
PMID: 15930334

Aas T, Geisler S, Helle H, Børresen-Dale AL, Lønning PE, Akslen LA
"Prognostic and predictive value of changes in tumour cell proliferation in locally advanced breast cancer primarily treated with doxorubicin."
Oncol Rep. 2005;13(3):525-30
PMID: 15706428

Collett K, Stefansson IM, Eide J, Braaten A, Wang H, Eide GE, Thoresen SØ, Foulkes WD, Akslen LA
"A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors."
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(5):1108-12
PMID: 15894660

Salvesen HB, Kumar R, Stefansson I, Angelini S, MacDonald N, Smeds J, Jacobs IJ, Hemminki K, Das S, Akslen LA
"Low frequency of BRAF and CDKN2A mutations in endometrial cancer."
Int J Cancer. 2005;115(6):930-4
PMID: 15723290

Bachmann IM, Straume O, Puntervoll HE, Kalvenes MB, Akslen LA
"Importance of P-cadherin, beta-catenin, and Wnt5a/frizzled for progression of melanocytic tumors and prognosis in cutaneous melanoma."
Clin Cancer Res. 2005;11(24 Pt 1):8606-14
PMID: 16361544

Akslen LA, Angelini S, Straume O, Bachmann IM, Molven A, Hemminki K, Kumar R
"BRAF and NRAS mutations are frequent in nodular melanoma but are not associated with tumor cell proliferation or patient survival."
J Invest Dermatol. 2005;125(2):312-7
PMID: 16098042

Halvorsen OJ, Oyan AM, Bø TH, Olsen S, Rostad K, Haukaas SA, Bakke AM, Marzolf B, Dimitrov K, Stordrange L, Lin B, Jonassen I, Hood L, Akslen LA, Kalland KH
"Gene expression profiles in prostate cancer: association with patient subgroups and tumour differentiation."
Int J Oncol. 2005;26(2):329-36
PMID: 15645116

Gjengstø P, Paus E, Halvorsen OJ, Eide J, Akslen LA, Wentzel-Larsen T, Hoisaeter PA
"Predictors of prostate cancer evaluated by receiver operating characteristics partial area index: a prospective institutional study."
J Urol. 2005;173(2):425-8
PMID: 15643193

Straume O, Akslen LA
"Strong expression of ID1 protein is associated with decreased survival, increased expression of ephrin-A1/EPHA2, and reduced thrombospondin-1 in malignant melanoma."
Br J Cancer. 2005;93(8):933-8
PMID: 16189525

Sharma P, Sahni NS, Tibshirani R, Skaane P, Urdal P, Berghagen H, Jensen M, Kristiansen L, Moen C, Sharma P, Zaka A, Arnes J, Sauer T, Akslen LA, Schlichting E, Børresen-Dale AL, Lønneborg A
"Early detection of breast cancer based on gene-expression patterns in peripheral blood cells."
Breast Cancer Res. 2005;7(5):R634-44
PMID: 16168108

Gravdal K, Halvorsen J, Haukaas A, Akslen A
"Expression of bFGF/FGFR-1 and vascular proliferation related to clinicopathologic features and tumor progress in localized prostate cancer."
Virchows Arch. 2005;1-7
PMID: 16220297

Molven A, Grimstvedt MB, Steine SJ, Harland M, Avril MF, Hayward NK, Akslen LA
"A large Norwegian family with inherited malignant melanoma, multiple atypical nevi, and CDK4 mutation."
Genes Chromosomes Cancer. 2005;44(1):10-8
PMID: 15880589

1 doktorgrader er avlagt i 2005 med tilknytning til prosjektet:

Stefansson IM
"Biologic and Prognostic Markers of Endometrial Carcinoma. A study with special focus on cell-adhesion proteins, angiogenesis and histologic features"
Desember 2005
Hovedveileder: Lars A. Akslen

Korttidsprosjekt 911194:

Venepunksjon versus hæl-lansett ved blodprøvetaking hos nyfødte

Prosjektansvarlig: **Andreas Andreassen** (andreas.andreassen@helse-fonna.no), Helse Fonna HF

Blodprøvetakingsmetoder hos nyfødte

Prosjektet skal foreta en sammenligning mellom to ulike måter å utføre blodprøver hos nyfødte, henholdsvis ved stikk i hælen (kapillærteknikk) og på håndbaken (veneprøve).

Tradisjonelt har blodprøver hos nyfødte blitt gjort ved stikk i hælen og såkalt kapillær prøvetakingsteknikk. En del nyfødtavdelinger har etter hvert gått over til venøs prøve, da dette er vurdert til å være mer skånsomt og påføre barnet mindre smerte. Vitenskaplig dokumentasjon vedrørende dette er mangelfull, og vårt prosjekt tar sikte på å kunne påvise om det foreligger en sammenheng mellom prøvetakingsmetode og opplevd smerte hos barnet. Tidligere studier har vist at sukkervann som smertelindring er effektivt til nyfødte barn: Dette benyttes rutinemessig ved vår avdeling, og inngår også hos barna som deltar i studien.

Bedømming av smerteopplevelse hos et nyfødt barn er vanskelig, og bygger på visuelt observerte endringer i barnets atferd, som for eksempel skrik. Det er utarbeidet ulike skåringsverktøy for dette, og vi benytter en av de mest utbredte, kalt PIPP (premature infant pain profile). Første del av prosjektet har gått med til undervisning og opplæring av personalet i dette verktøyet, og dette har tildels vært tidkrevende. Vi er nå kommet så langt at vi mener å ha nok kunnskap og erfaring om metoden, slik at vi kan starte registreringene. Vi vil videofilme barnet under stikkeprosedyren, og i ettertid foreta en videoanalyse med bestemmelse av smerteopplevelse i henhold til PIPP. Prosjektet vil kunne munne ut i en anbefaling om hvilken prøvetakingsprosedyre som er mest skånsom for det nyfødte barn, og således forhåpentligvis kunne være et bidrag til bedre behandling av nyfødte barn på sykehus.

Korttidsprosjekt 911197:

Homocysteine and B-vitamins in patients on antiepileptic drugs

Prosjektansvarlig: **Terje Apeland** (apte@sir.no), Helse Stavanger HF og Universitetet i Bergen

Homocysteine and B-vitamins in patients on antiepileptic drugs

Pasienter med epilepsi har økt risiko for hjerte- og karsykdom samt fostermisdannelser. Det gjøres en tverrsnittstudie av pasienter på epilepsi-medikamenter og friske personer. Høy homocysteine og lave B-vitaminer er påvist i relasjon til visse antiepileptika. Grad av oksidativt stress og effekt av vitaminedbehandling blir kartlagt.

Studien omhandler fem vanlige epilepsi-medikamenter («antiepileptika») og deres effekter på viktige B-vitaminer samt omsetningen av eggehvitestoffet homocystein. «Antiepileptika» brukes daglig av over 30000 nordmenn til behandling av epilepsi, enkelte smertetilstander, samt visse psykiske lidelser. Ofte vil behandlingen strekke seg over mange år.

I denne studien ble 101 pasienter med epilepsi undersøkt og sammenliknet med 101 friske personer av samme kjønn og alder. For å kartlegge omsetningen av homocystein best mulig, fikk alle deltakerne drikke en buljong med aminosyren metionin. Pasienter på behandling med epilepsi-medikamentene, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital eller primidon, hadde høye nivåer av homocystein, kombinert med lave nivåer av vitaminene folat, B2 og B6. Pasientene på valproat hadde normale nivåer av homocystein, folat og vitamin B2, men lave konsentrasjoner av vitamin B6 og høye konsentrasjoner av vitamin B12.

Pasienter med høye nivåer av homocystein hadde også høye plasma-konsentrasjoner av såkalte endotelcelle-markører; noe som kan tyde på at de har en økt risiko for å utvikle hjerte-karsykdom. Dette er interessant, sett i lys av tidligere rapporter om tredobbelte økt dødelighet av hjerte-karsykdom blant pasienter med epilepsi.

Pasienter med forhøyet plasma homocystein fikk tilbud om behandling med tre B-vitaminer (folat, B2 og B6) i en måned. Etter vitaminbehandlingen var homocystein konsentrasjonene tilnærmet normalisert; og konsentrasjonene av noen, men ikke alle, endotelcelle-markører var bedret. Dette kan tyde på at slik vitaminbehandling motvirker hjerte-karsykdom hos pasienter som bruker «antiepileptika».

Det er rimelig å anta at endringene i B-vitamin og homocystein konsentrasjoner har betydning for den økte forekomst av misdannelser hos barn av mødre med epilepsi. De aktuelle funn kan sannsynligvis også ha sammenheng med enkelte bivirkninger av «antiepileptika», slik som tretthet, depresjon og hukommelsesvansker.

Konklusjonen er at pasienter som behandles med «antiepileptika», ofte vil ha behov for tilskudd av de tre B-vitaminene: folsyre, vitamin B2 og vitamin B6.

Siste ledd i undersøkelsen dreier seg om kartlegging av det økte oksidative stress som følger fra høye homocysteinnivåer. Oksidativt stress er antatt å være en viktig mekanisme for karskade i forbindelse med høy homocysteine. En mulig gunstig vitamin-effekt på homocystein og oksidativt stress av vitaminer vil også bli evaluert. Det laboratoriemessige arbeidet er alt utført og den vitenskapelige analyse blir ventelig klar i nær fremtid.

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Apeland T, Froeyland ES, Kristensen O, Strandjord RE, Mansoor MA
"THE EFFECT OF FOLINIC ACID ON OXIDIZED LDL IN PATIENTS ON MAINTENANCE HAEMODIALYSIS"
XLII ERA-EDTA Congress, Istanbul, Sunday, June 5, 2005: Abstract: SP326

Apeland T, Frøyland ES, Kristensen O, Strandjord RE and Mansoor MA
"Homocysteine, folic acid and oxidized LDL in patients on haemodialysis"
Nordiske Nyredager, Scandinavian Society of Nephrology, 4 mai 2005, Bergen, Norge: Abstract

Korttidsstipend 911201:

Signaling in cell migration and metastasis

Prosjektansvarlig: **Anna M. Aragay** (anna.aragay@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for arvelig kreft.

Study of cell motility and its involvement in metastasis

Disruption of normal cell-cell adhesion in transformed cells may contribute to tumor cells enhanced migration and proliferation, leading to invasion and metastasis. Our results have shed light on the mechanism controlling the transition from cell adhesion to migration.

The loosening of intracellular adhesiveness at invasive carcinomas is due to functional disturbance cell-cell contacts. Several mechanisms for disruption of cell-cell adhesion have been proposed in human cancer. The majority of epithelial tumors show reduced expression of molecules that are important in keeping cell-cell adhesion contacts, like the cadherin proteins. A correlation between reduced E-cadherin expression, loss of tumor differentiation and increased invasiveness has been found. These findings are consistent with the hypothesis that inhibition of E-cadherin function enhances the release of cancer cells from the primary site.

The E-cadherin protein binds to different proteins, which in turn links the adhesive complex to the cytoskeleton inside the cell and stabilizes the contacts between cells. One candidate regulator of adhesion that binds to the cytoplasmic tail of cadherins is the catenin p120. It is still not clear how this protein controls the adhesion contacts but it is known that its interaction to the cadherin is necessary to keep the adhesion between cells. Our group has recently started a new line of research at the Department of Biomedicine investigating a possible mechanism of regulation of the catenin p120ctn. Our initial findings, published in the prestigious journal Proc. Natl. Acad. Sci. (Krastad et al. PNAS), described a link between the catenin p120 and a protein involved in signaling through cell surface receptors. This protein belongs to the family of heterotrimeric G proteins, G12.

After our initial findings, many questions were still left open. Therefore our objectives are now to understand by what mechanism does G12-p120 interaction regulate cadherin function and in turn cell-cell adhesion. Bente Johansson more recent experiments have unraveled a possible mechanism through which G12 and p120ctn interaction is controlled. The results suggest that de-phosphorylation of p120ctn is necessary for G12 binding. Also G12 interaction produces a change in the conformation of p120ctn. It is likely that the change in p120ctn structure also affects its association with the adhesion complexes. Taking together our findings have open a new avenue on the field of cell adhesion since it postulates a model of how signaling proteins can affect cadherin-cadherin interaction between cells.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Johansson BB, Minsaas L, Aragay AM

"Proteasome involvement in the degradation of the G(q) family of Galpha subunits."

FEBS J. 2005;272(20):5365-77

PMID: 16218966

Forskerutdanning - dr.grad 911159:

Kirurgiske tilganger til hoftelrådet og resultat av hofteprotesekirurgi

Prosjektansvarlig: **Astvaldur Johann Arthursson** (araj@sir.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser.

Kirurgiske tilganger til hoftelrådet.

Prosjektets hovedmål er å forsøke å finne ut om det er forskjell i langtidsresultatet av hofteproteser, avhengig av operasjonstilgang og hvilken rolle kirurgens erfaring har på langtidsresultatet. Totalproteser i hoftelrådet er den hyppigste elektive ortopediske operasjonen. Det kreves nøyaktig gjennomført operasjonsteknikk og metode.

Datakvalitet i hofteregister database

Pasienter som er operert ved Sentralsjukehuset i Rogaland fra 15.07.87 t.o.m. 31.12.03, ca. 5500 primære hofteproteser og revisjoner. Ønsker å finne ut alle feilregistreringer og alle ikke-registrerte pasienter til NRL.

Hensikten med denne artikkelen er å få oversikt over datakvaliteten i databasen for NRL. Vi har mulighet for å avsløre to typer registrering feil:

1. Hvor mye mangler/ikke sent inn til registrering.
2. Kvalitet av dataen som er tilsendt
 - a. Feilregistrering av sekretæren.
 - b. Feilregistrering av kirurgen.

Det er og viktig for alle som har dataregistrering og database at de veit og har ide om nøyaktigheten av sine registrerte data. Det er og planen at finne ut om feilregistreringen og de ikke registrerte pasientene utgjør noe for total overlevelse for hofteprotesen.

Overlevelse av Charnley hofteprotese avhengig av operativ tilgang

Data materialet er operasjoner som er registrert inn til NRL i perioden 15.07.87-31.12.03, hofteprotese operasjoner fra alle samtlige sykehus i Norge. Det man ønsker å oppnå med dette arbeidet, er å finne om det er forskjell i overlevelse av proteser som er meldt inn til NRL avhengig av operativ tilgang. I et såpass stort materiell kan man kompensere for andre faktorer og bruke Charnley hofteprotesen som konstant.

Komplikasjoner ved fiksasjon av trochanter etter trochanterosteotomi med primær hofteprotese operasjon

Materialet: Primær hofteproteser operert fra 21.10.82- 31.12.03, ca. 4000 primær hofteproteser operert med trochanterosteotomi. Alle protese relaterte operasjoner er registrert inn i databasen, og kan man kjøre ut og finne hvor mange disse er direkte knyttet til trochanterosteotomien og fikseringen av trochanter. Inni det må man ta fjerning av trochantertrådene: Fjerning av ekstra bein eller eksostose etter trochanterosteotomien og refikseringen av trochanter. Hensikten er å finne ut komplikasjonsfrekvensen og reoperasjonsfaren pga. trochanter fikseringen ved primær trochanterosteotomi.

Sammenligning av abduksjonsmuskelstyrke avhengig av operativ tilgang

En prospektiv randomisert studie med 130 hofteoperasjoner i perioden 09.01.02-30.02.03. 65 i hver gruppe med og uten trochanterosteotomi. Hensikten med studien er å finne ut om det er forskjell i muskelstyrke, klinisk skor, pasient fornøydhet og overlevelse avhengig av operativ tilgang. Det skal og forsøkes med nytt funksjonstest ved 2 års oppfølging. Pasientene er foreløpig under oppfølging, men komplett 12 måneders oppfølging er ferdig i midten av februar 2004. Resultat av kraftmålingen og muskelstyrken vil da foreligge.

Proteseoverlevelse av primær Charnley-hofteprotese relatert til kirurg

Alle hofteproteser operert ved Sentralsjukehuset i Rogaland fra 21.10.82-31.12.02. Ca. 5600 primære hofteoperasjoner. Hensikten med dette arbeidet er å finne ut om det er stor forskjell i overlevelse av primær hofteprotese avhengig av kirurg.

Noen av kirurgene har lang operasjonsperiode, en periode som dreier seg opp imot 20 år. En vil også forsøke å se om overlevelse forandrer seg i den perioden. En vil også forsøke å se om det er forskjell i overlevelse avhengig av utdanning status kirurgens, dvs. om det er forskjell i overlevelse mellom overleger og assistentleger. Det går og an å se om det er forskjell i overlevelse hos assistentlegene avhengig av assistansen.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Arthursson AJ, Furnes O, Espehaug B, Havelin LI, Soreide JA

"Validation of data in the Norwegian Arthroplasty Register and the Norwegian Patient Register - 5,134 primary total hip arthroplasties and revisions operated at a single hospital between 1987 and 2003"

Acta Orthopaedica 76 (6): 823-828 DEC 2005

Molecular mechanisms of tissue specific gene regulation

Prosjektansvarlig: **Marit Bakke** (marit.bakke@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen

Molekylære mekanismer som styrer genuttrykk

Korrekt uttrykk av gener er avgjørende for alle cellulære prosesser som for eksempel fosterutvikling, vevsspesifikke cellefunksjoner og cellevekst. Det er derfor viktig å forstå hvordan ytre signaler som lys, lukt, hormoner og vekstfaktorer overføres i cellen og hvordan dette leder til endringer i genuttrykk

Alle cellulære prosesser involverer ulike typer proteiner. Disse proteinene er kodet for av gener, og dermed er korrekt regulert genuttrykk en forutsetning for at en celle fungerer. Utvikling av sykdommer skyldes ofte forstyrrelser i regulering av gener slik at cellen uttrykker feil dose proteiner eller proteiner som inneholder mangler (mutasjoner). I visse sykdommer finner man også at proteiner som binder til DNA og regulerer genuttrykk, såkalte transkripsjonsfaktor, er muterte. For å forstå hvorfor sykdommer oppstår det derfor viktig å forstå hvordan transkripsjonsfaktorer påvirkes av ulike cellulære signaler og hvordan de virker sammen med andre proteiner. Flere typer transkripsjonsfaktorer virker som "sensorer" for signaler fra både miljøet rundt oss og fysiologiske forbindelser som naturlig finnes i kroppen. Hensikten med den basalmedisinske forskningen som bedrives i vår gruppe er å kartlegge hvordan aktiviteten til transkripsjonsfaktorer påvirkes av cellulære signaler og hvordan sammensetningen av transkripsjonsfaktorer endres slik at uttrykket av genene endres. Som modellsystem bruker vi steroidogene celler. Dette er celler som finnes i binyrene og i gonadene (testikler og ovarier) og som produserer en spesiell type hormoner (steroidhormoner). Denne celletypen er et godt modellsystem for å studere stimulert genregulering siden de svarer på diverse naturlige hormonsignaler. De og er også et relevant fysiologisk system for å studere vevsspesifikt genuttrykk, siden de gener som koder for proteiner som kreves for dannelse av steroidhormoner er aktive nesten utelukkende i disse cellene. Samtidig forekommer alle de basale cellulære mekanismene i steroidogene celler som er felles for alle celletyper.

Som eksempel på cellulære forløp som er unike for denne celletypen, har vi nylig arbeidet fram resultater som peker på en hittil ukjent mekanisme for hvordan transkripsjonsfaktorer medierer hormonstimulert aktivering av gener som er avgjørende steroidhormonbiosyntese. Det er interessant å merke seg at tilsvarende interaksjoner mellom de samme transkripsjonsfaktorene eksisterer i lungeceller, men der aktiveres gener av et annet hormon. Disse funnene viser derfor at selv om en mekanisme tilsynelatende er unik for et vev, kan samme faktorer medvirke i en tilsvarende prosess i et annet organ selv om både stimuli og de genene som stimuleres er forskjellige. Som eksempel på studier på genregulatoriske forløp som foregår i alle celletyper, har vi kommet fram til en molekylærbiologisk forklaring på hvordan celledeling kan påvirkes av miljøfremmende forbindelser. Det viser seg at en transkripsjonsfaktor som binder slike forbindelser interagerer med andre faktorer på gener som er avgjørende for korrekt regulering av celledeling. En mengde proteiner virker sammen for å regulere den komplekse prosess som celledeling er, og typer kreft er samspillet mellom disse faktorene unormalt. Selv om de cellulære mekanismene vi studerer foregår i friske celler er de resultatene vi kommer fram til likevel viktige sett fra et sykdomsperspektiv siden de bidrar til å forstå kompleksiteten i biologiske mekanismer som ofte er ute av kontroll i syke celler.

Forskningsprosjekt 911020:

GenKols: Nye risikogener og biomarkører for KOLS

Prosjektansvarlig: **Per Bakke** (pbak@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Leting etter KOLS gener

Leting etter KOLS gener innbærer at en trenger både bedre karakterisering av genene og av sykdommen selv

Den viktigste risikofaktoren for kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) er røyking. Men bare mellom 15 og 50 % av røykerne vil utvikle KOLS. Samtidig vet vi at enkelte aldri-røykere også vil utvikle sykdommer. En spekulerer derfor på om det er egenskaper i arvematerialet (genene) som gjør at enkelte er mer disponert for å få sykdommer enn andre. Forskning hittil har vist at det ikke er bare ett KOLS gen, men sannsynligvis mange som påvirker hverandre.

For å finne disse KOLS genene trenges det i prisnippet to forhold. Vi må finne de genene som er assosiert med sykdommen og vi må ha en best mulig karakterisering av sykdommen. I vår forskningsgruppe har vi arbeidet langs begge disse to aksene. De artiklene som er publisert fra prosjektet i år går særlig på den sistnevnte aksen. Vi har fått en bedre karakterisering av pasientene med KOLS.

Vi har funnet at ca 7 % av befolkningen har KOLS og at forhold i fosterliv og tidlig barneår disponerer for utvikling av astma og KOLS i voksen alder, selv om man ikke har hatt symptomer på sykdommen i barnealderen. Det kan tyde på at for eksempel passiv røyking i fosterliv og barneår setter i gang en prosess i luftveisslimhinnen som først manifesterer seg i voksen alder.

Vi har visere vist at i eldre år er KOLS meget utbredt, ca 15 % av befolkningen over 70 år. Samtidig viser analysene at vi trenger andre kriterier for sykdom hos eldre fordi det er vanskelig å skille sykdomsutvikling fra normale aldersforandringer. Dette er viktig å ta hensyn til når en skal undersøke relasjonene mellom gener og sykdomsutvikling. Hvis en finner mer spesifikke mål på sykdom vil en ha større sjans for å finne gener som er relatert til KOLS.

Vi arbeider nå å karakterisere KOLS pasientene ved hjelp av funn på røntgenundersøkelser (HRCT), i tillegg til de tradisjonelle pusteprovne som brukes. Forhåpentligvis vil det også kunne øke sjansene for å finne KOLS genene

8 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Hardie JA, Vollmer WM, Buist AS, Bakke P, Mørkve O
"Respiratory symptoms and obstructive pulmonary disease in a population aged over 70 years."
Respir Med. 2005;99(2):186-95
PMID: 15715185

Lehmann S, Bakke PS, Eide GE, Humerfelt S, Gulsvik A
"Bronchodilator reversibility testing in an adult general population; the importance of smoking and anthropometrical variables on the response to a beta(2)-agonist."
Pulm Pharmacol Ther. 2005
PMID: 16169762

Johannessen A, Omenaas E, Bakke P, Gulsvik A
"Incidence of GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease in a general adult population."
Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9(8):926-32
PMID: 16104642

Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brøndum E, Nieminen MM, Aine T, Bakke P
"Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression."
Eur Respir J. 2005;26(3):414-9
PMID: 16135721

Skorge TD, Eagan TM, Eide GE, Gulsvik A, Bakke PS
"The adult incidence of asthma and respiratory symptoms by passive smoking in uterus or in childhood."
Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(1):61-6
PMID: 15805186

Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A
"Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study."
Thorax. 2005;60(10):842-7
PMID: 16085729

Skorge TD, Eagan TM, Eide GE, Gulsvik A, Bakke PS
"Indoor exposures and respiratory symptoms in a Norwegian community sample."
Thorax. 2005;60(11):937-42
PMID: 16055627

Eagan TM, Brøgger JC, Eide GE, Bakke PS
"The incidence of adult asthma: a review."
Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9(6):603-12
PMID: 15971386

Forskerutdanning - postdoc 911238:

Kronisk kuldeagglutininsykdom - videre studier

Prosjektansvarlig: **Sigbjørn Berentsen** (s.beren@online.no), Helse Fonna HFog Universitetet i Bergen

Kronisk kuldeagglutininsykdom: videre studier

Mål for prosjektet er videre kartlegging av sykdomsprosessen ved kronisk kuldeagglutininsykdom og forbedring av behandlingsresultater vist i tidligere studier.

Primær kronisk kuldeagglutininsykdom er en type autoimmun hemolytisk anemi, dvs. en tilstand der røde blodceller sprekker fordi immunsystemet danner unormale antistoffer (autoantistoffer) mot dem. Tilstanden fører til anemi og sirkulasjonsforstyrrelser. Prosjektet bygger på tidligere arbeider, der vi har vist at sykdommen er en klonal lymfoproliferativ B-cellesykdom (dvs. karakteriseres av ekspansjon av en klon av unormale B-lymfocytter) og at behandling med rituximab (et antistoff mot B-lymfocytter) har effekt hos over halvparten av pasientene.

I det pågående prosjektet har vi for det første utført en retrospektiv, populasjonsbasert, klinisk forløpsstudie av så mange som mulig av alle pasienter med kronisk kuldeagglutininsykdom i Norge. Vi studerte data fra 86 pasienter. Prevalensen av sykdommen var 16 per million innbyggere, og antall nye tilfeller var 1 per million innbyggere per år. Vi fant at sykdommen ikke er assosiert med andre autoimmune sykdommer. Sirkulasjonsforstyrrelser ved eksposisjon for kulde forekom hos 91% av pasientene, sykdommen ble forverret ved febersykdommer hos 74%, og over halvparten hadde trengt blodtransfusjoner. Vi kartla også forekomsten av ulike typer autoantistoff mot røde blodceller. Lymfom (lymfekreft) i beinmargen kunne påvises hos 75 %, men transformasjon til aggressivt lymfom forekom sjelden (3,5 % i løpet av 10 år). 61 % av pasienter som hadde fått behandling med rituximab hadde hatt effekt av behandlingen, mens mer konvensjonelle behandlingsmetoder bare hadde hatt effekt hos en ubetydelig andel. Resultatene vil bli publisert i tidsskriftet *Haematologica*/The Hematology Journal våren 2006.

Prosjektet omfatter også en nasjonal prospektiv multisenterstudie der pasienter får kombinasjonsbehandling med rituximab og fludarabin. Studien vil pågå i minst et år til, men foreløpige resultater vil bli presentert på den europeiske hematologikongressen i Amsterdam i juni 2006.

Det planlegges dessuten en videre studie av biopsimateriale fra flest mulig pasienter med kronisk kuldeagglutininsykdom. Denne studien vil bli ledet av overlege Ulla Randen ved Avdeling for patologi, Rikshospitalet, og blir et sideprosjekt til det pågående prosjektet.

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Berentsen S, Tjønnfjord GE, Ulvestad E

"Primær kronisk kuldeagglutininsykdom: Ny prospektiv behandlingsstudie. Retrospektiv klinisk studie (kongressforedrag)"
Norsk selskap for hematologi, Lillehammer 11. mars 2005.

Berentsen S

"Primær kronisk kuldeagglutininsykdom (abstrakt)"
Tidsskr Nor Laegeforen 2005; 125(3): 298

Modifiserte bioaktive fettsyrer - ny kreftbehandling?

Prosjektansvarlig: **Kjetil Berge** (kjetil.berge@med.uib.no), Helse Bergen HF og Universitetet i Bergen

Modifiserte bioaktive fettsyrer – ny kreftbehandling?

Bioaktive fettsyrer er blitt studert i en årrekke. Særlig er det TTA og dens lipidsenkende effekt som har fått fokus. Men i den i den senere tid er det også oppdaget andre gunstige effekter av denne fettsyren. Blant annet så hemmer den veksten av flere typer kreftceller. Studier på tarm- og brystkreftceller er blitt finansiert av dette prosjektet.

TTA har vist seg å ha en veksthemmende effekt i flere typer kreftceller. Forsøk har vist at aktivering av apoptose (programmert celledød) er sentral i den veksthemmende effekten. I tillegg til TTA, er også andre beslektede fettsyreforbindelser under utvikling. En del av disse forbindelsene er allerede under utprøving på brystkreftceller, men det er ennå for tidlig å konkludere med hvordan disse virker inn på vekst av kreftceller. I løpet av 2004 ble det i samarbeid med Dr Svanhild Schønberg ved NTNU, Trondheim, utført microarray studier (Affymetrix) i tarmkreftceller som hadde vært behandlet med TTA. Målet med studiet var å identifisere gener som kan tenkes å spille en viktig rolle i induksjonen av celledød etter behandling med TTA og andre bioaktive fettsyrer. I skrivende stund har vi identifisert et titalls gener som synes å være svært interessante. Videre studier av et utvalg av disse genene er blitt gjort og det er identifisert en rekke interessante targets som kan tenkes å spille en rolle i den veksthemmende effekten. Det ble også utført et dyreforsøk for å studere om TTA også hadde en gunstig effekt på vekst av tarmkreft in vivo. Dette studiet ble gjort i samarbeid med samme forskningsgruppe ved NTNU, og det ble vist at TTA også hadde en signifikant veksthemmende effekt på tarmkreftceller in vivo. Progresjonen i prosjektet er tilfredsstillende, og det arbeides nå med å avslutte prosjektet og få publisert resultatene i internasjonale tidsskrift. Samtidig er det påbegynt et nytt prosjekt der vi vil studere forebygging og behandling av ventrikkeltkreft. Dette prosjektet er også støttet av Helse Vest.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Berge RK, Tronstad KJ, Berge K, Rost TH, Wergedahl H, Gudbrandsen OA, Skorve J
"The metabolic syndrome and the hepatic fatty acid drainage hypothesis."
Biochimie. 2005;87(1):15-20
PMID: 15733731

3 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Tronstad, K.J., Gudbrandsen, O.A., Berge, K., Wergedahl, H., Berge, R.K.
"THE IMPORTANCE OF MITOCHONDRIA AND PPAR α ; TARGET GENES FOR IMPROVED INSULIN SENSITIVITY."
3rd International Symposium on PPARs Efficacy and Safety, Monaco, 19-23 Mars 2005

Berge K, Tronstad KJ, Røst T, Berge RK
"A PAN-PPAR LIGAND INHIBITS PROLIFERATION OF CANCER CELLS AND INDUCES APOPTOSIS VIA PPAR-DEPENDENT AND PPAR-INDEPENDENT MECHANISMS."
3rd International Symposium on PPARs Efficacy and Safety, Monaco, 19-23 Mars 2005

Berge K, Tronstad KJ, Berge RK
"A PAN-PPAR LIGAND INHIBITS PROLIFERATION OF CANCER CELLS AND INDUCES APOPTOSIS VIA PPAR-DEPENDENT AND PPAR-INDEPENDENT MECHANISMS."
64th ICBL, 20-24 september, Korsika, Frankrike

Forskningsprosjekt 911016:

Mitochondria - metabolic syndrome and cancer

Prosjektansvarlig: **Rolf Berge** (rolf.berge@med.uib.no), Universitetet i Bergen

Mitokondria-dets rolle og funksjon innen metabolsk Syndrom(Livsstilsykdommer) o

Det metabolske syndrom er en tilstand hvor en rekke risikofaktorer som overvekt, dyslipidemi, hypertensjon og insulin resistens/type II diabetes er til stede samtidig. Hvordan mitokondrie funksjonen er relatert til metabolske Syndrome og kreft er blitt undersøkt ved å endre næringsbetingelsene og bioaktive proteiner og lipider

Mange av livsstilsykdommene blir påvirket av dietten, i særlig grad av kostens innhold av fettsyrer og proteiner, Ved lite fysisk aktivitet og påfølgende overvekt, utvikler mange insulinresistens. Denne tilstand vil ofte utvikle seg til diabetes mellitus type 2, som i seg selv er en risiko for hjerte-kar sykdommer. Vi har undersøkt om fisk og fiske oljer har gunstige virkninger på fedme og insulinresistens både i dyreforsøk og mennesker. I noen forsøk har vi også gjort forsøk med nye bioaktive fettsyrer, som har vist jeg å ha tilsvarende, men mer potente effekter enn n-3 fettsyrer i fisk. En av disse bioaktive fettsyrer, TTA har en positiv effekt på livsstilssykdommer og dens mekanisme synes å medieres via mitokondriene- organeller som spiller en viktig rolle i stoffskiftet hvor den som cellens kreftverk omdanner fett og proteiner til energi. Når næringsstoffer brytes ned via mitokondriene kan det dannes skadelige oksygenradikaler (ROS) som kan forandre red/oks status og inflammasjonsstatus. Således kan næringsstoffer påvirke andre prosesser som signalomforming, Vi har funnet at noen fettsyrer har antiinflammatorisk og antioksydant effekter.

I samarbeid med andre forskningsgrupper er vår metodikk og kunnskaper brukt i inflammasjons-sykdommer. Videre har vi funnet at fiskeprotein hydrolysat og peptider fra andre kilder har en gunstig effekt på kolesterolet i blodet.

POst.doc. Tronstad og post.doc Kjetil Berge har sendt sine egne rapporter og deres forskningsfelt kan regnes som delprosjekter i dette hovedprosjektet so her beskrevet. Tronstad og K. Berge har nylig funnet at mitokondriene spiller en viktig rolle i reguleringen av celledød. Henviser til deres rapporter for videre detaljer.

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Sandberg MB, Fridriksson J, Madsen L, Rishi V, Vinson C, Holmsen H, Berge RK, Mandrup S
"Glucose-induced lipogenesis in pancreatic beta-cells is dependent on SREBP-1."
Mol Cell Endocrinol. 2005;240(1-2):94-106
PMID: 16002205

Fernø J, Raeder MB, Vik-Mo AO, Skrede S, Glambek M, Tronstad KJ, Breilid H, Løvlie R, Berge RK, Stansberg C, Steen VM
"Antipsychotic drugs activate SREBP-regulated expression of lipid biosynthetic genes in cultured human glioma cells: a novel mechanism of action?"
Pharmacogenomics J. 2005;5(5):298-304
PMID: 16027736

Vegusdal A, Gjøen T, Berge RK, Thomassen MS, Ruyter B
"Effect of 18:1n-9, 20:5n-3, and 22:6n-3 on lipid accumulation and secretion by Atlantic salmon hepatocytes."
Lipids. 2005;40(5):477-86
PMID: 16094857

Gudbrandsen OA, Wergedahl H, Liaset B, Espe M, Berge RK
"Dietary proteins with high isoflavone content or low methionine-glycine and lysine-arginine ratios are hypocholesterolaemic and lower the plasma homocysteine level in male Zucker fa/fa rats."
Br J Nutr. 2005;94(3):321-30
PMID: 16176601

Gudbrandsen OA, Dyrøy E, Bohov P, Skorve J, Berge RK
"The metabolic effects of thia fatty acids in rat liver depend on the position
of the sulfur atom."
Chem Biol Interact. 2005;155(1-2):71-81
PMID: 15949791

1 doktorgrader er avlagt i 2005 med tilknytning til prosjektet:

Erichsen K
"Iron therapy in inflammatory bowel disease : effects on oxidative stress and disease activity"
Desember 2005
Hovedveileder: Trygve Hausken

Psykofarmakologisk behandling ved schizofreni

Prosjektansvarlig: **Jan Øystein Berle** (jan.berle@psyk.uib.no), Helse Bergen HF

Psykofarmakologisk behandling ved schizofreni

Schizofreni er vår alvorligste sinnslidelse. Bivirkninger av psykofarmakologisk behandling fortsatt et klinisk problem. Fall i funksjonsnivå samt motoriske forandringer er vanlig, sistnevnte kan være bivirkninger av behandlingen. Vi undersøker nå aktigrafi som en ny metode for objektivt å registrere motoriske forandringer.

Schizofreni er vår alvorligste og mest invalidiserende sinnslidelse. Tross betydelige fremskritt i behandlingen er behandlingsresistens og bivirkninger av psykofarmakologisk behandling fortsatt et klinisk problem. Schizofreni oppfattes nå som en alvorlig hjerneorganisk lidelse med funksjonelle forandringer i cerebral aktivitet, forandringer som lar seg påvise ved nyere undersøkelsesmetoder som funksjonell magnetresonansundersøkelse (fMRI). I tillegg til tenkningsmessige forandringer hos pasienter med schizofreni, sees hyppig atferdsendring, motoriske forandringer samt fall i funksjonsnivå. Antipsykotiske legemidler er førstevalg, kan gi god symptomatisk effekt men samtidig bivirkninger. Motoriske bivirkninger sees hyppigst ved de eldre antipsykotiske medikamentene. Kvalitative og kvantitative trekk ved den motorisk aktiviteten samt endringer i denne kan reflektere sykdom, endring av sykdomstilstand ved behandling samt bivirkninger av behandlingen.

Antipsykotiske legemidler kan også påvirke det autonome nervesystemet, og derigjennom bl.a. forandre hjerterytmen. Det er dessuten gjort studier som tyder på at det kan foreligge en endret vagusaktivitet ved schizofreni.

Nærmere kartlegging av motorisk aktivitet og vagusaktivitet hos pasienter med schizofreni ved objektive registreringsmetoder har sjelden vært foretatt men er fokus for våre studier ved registreringer gjennom aktigraf og actiheart. Aktigraf bæres rundt håndleddet og registrerer motorisk aktivitet inntil 14 dager.

Actiheart er et lite registreringsapparat som veier rundt 10 gram. Actiheart kobles til to EKG-registreringsputer festet på brystkassen. Apparatet registrerer hjerterefrekvens inntil 24 timer med lite besvær for pasienten. Dette gir bl.a. et mål på vagusaktivitet.

Analyse av hjerterefrekvensvariabilitet er av betydning både for bedre å kunne forstå sykdommen schizofreni og for å kunne gi en bedre behandling av denne. Det foreligger forskningskompetanse innen området i vår helseregion som utnyttes og videreutvikles i dette prosjektet.

Våre hypoteser er:

- 1) at motorisk aktivitet er lavere og viser mindre variabilitet hos schizofrene enn hos deprimerte og friske
- 2) variabilitet av motorisk aktivitet og hjerterefrekvens hos schizofrene kan beskrives ut fra matematiske modeller basert på "kaos-teori"
- 3) håndleddsbasert actigraf kan gi valid beskrivelse av medikamentelle bivirkninger som tremor og akathisi
- 4) det er lavere vagusaktivitet og mindre variabilitet av hjerterefrekvens målt ved ikke-lineære matematiske metoder hos schizofrene pasienter sammenlignet med kontroller

Aktigraf- og actiheart-teknikkene har hittil i liten grad vært utnyttet i psykiatrisk forskning. Vi har derfor i denne første del av studiene særlig arbeidet med metodespørsmål og metodebeskrivelse. En forstudie der pasienter med schizofren grunnlidelse, pasienter med alvorlig depresjon samt friske kontroller sammenlignes ved bruk av disse metoder, er foretatt. Samtlige pasienter samt de aller fleste kontroller er inkludert i Bergensområdet. Erfaringene er videre at pasientene er positivt innstilt

til å gå med aktigraf. Erfaringene og resultatene av disse forstudiene er lovende og gjør det formålstjenlig å fortsette prosjektet.

Schizofrene pasienter har et mer stereotyp motorisk aktivitetsmønster enn friske kontroller. Aktigraf-registreringer kan være nyttige for å kvantifisere motorisk aktivitet som er forbundet med motoriske bivirkninger som akathisi og andre parkinsonistiske bivirkninger.

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Berle JØ, Castberg I, Fasmer OB.

"Objective registration of motor activity in schizophrenia."

Poster presented at the WPA XIII World Conference in Cairo, Egypt – September 10th -15th, 2005.

Berle JØ, Hauge ER, Oedegaard K, Holsten F, Fasmer OB.

"Objective registration of motor activity pattern in schizophrenia and depression."

Poster presentation at the APA, Atlanta, GA, USA – May 23rd, 2005

Forskningsprosjekt 911112:

Kost, fordøyelse og helse

Prosjektansvarlig: **Arnold Berstad** (bers@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen

Kost, fordøyelse og helse

Hvordan magen fungerer påvirker i betydelig grad hvordan vi har det, og omvendt. Matoverfølsomhet er forekommer hyppig. Årsaken kan være organisk sykdom, allergi, bakteriell overvekst, kognitivt eller perifer overfølsomhet. Vi har etablert en tverrfaglig gruppe for strukturert utredning, behandling og forskning angående problemet.

I løpet av 2005 har 3 nye stipendiater begynt på sine prosjekter relatert til matoverfølsomhet. Kristine Lillestøl forsker på mastcellereaksjoner i duodenalslimhinne. Det er tatt slimhinnebiopsier fra en rekke pasienter og antallet mastceller kvantifiseres vha immunhistologi. Hun har første publikasjon klar: "Visualisation of food hypersensitivity by ultrasonography and MRI in a patient lacking systemic food-specific IgE."

Mette Helvik Morken forsker på bakteriell overvekst i tynntarm undersøkt med laktulose pusteprobe. Hun har undersøkt pasienter med matoverfølsomhet og pasienter med post-giardiasis irrtabel tarmsyndrom, totalt ca 300 pasienter. Vi har forsøkt forskjellige behandlinger, men disse har stort sett vært mislykket så langt. Første publikasjon er snart klar: "Lactulose breath tests in patients with persistent abdominal complaints related to recent or current Giardia lamblia infection."

Kine Gregersen fokuserer på serotonin i tarmskyllevæske fra pasienter med inflammatorisk tarmsykdom og pasienter med matoverfølsomhet. Tarmen er det organ i kroppen som produserer mest serotonin. Serotonin er svært viktig for den peristaltiske refleks og har betydelige motoriske effekter i tarmen. Dessuten er det transmitter i det afferente nervesystem og påvirker sensibiliteten i magetarmsystemet. Hun bruker Liquid Chromatography Ion-Trap Mass Spectrometry (LCITMS) for påvisning og kvantitering av serotonin og har hittil arbeidet mest med metoden, som nå er klar for publisering. Siden dette er en nyutviklet metode med state of the art utstyr (ved NIFES) har vi store forventninger til hva dette kan gi i fortsettelsen.

13 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Våge V, Berstad A, Solhaug JH, Viste A
"Cardiovascular risk factors in obese patients treated with jejunioileal bypass operation: a 25-year follow-up study."
Scand J Gastroenterol. 2005;40(1):90-5
PMID: 15841720

Gilja OH, Hausken T, Odegaard S, Lunding J, Berstad A
"Gastric accommodation and ultrasonography."
Neurogastroenterol Motil. 2005;17(1):155; author reply 155-6
PMID: 15670276

Erichsen K, Ulvik RJ, Grimstad T, Berstad A, Berge RK, Hausken T
"Effects of ferrous sulphate and non-ionic iron-polymaltose complex on markers of oxidative tissue damage in patients with inflammatory bowel disease."
Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(9):831-8
PMID: 16225492

Berstad A, Arslan G, Lind R, Florvaag E
"Food hypersensitivity-immunologic (peripheral) or cognitive (central) sensitisation?"
Psychoneuroendocrinology. 2005;30(10):983-9
PMID: 15979811

Lind R, Arslan G, Eriksen HR, Kahrs G, Haug TT, Florvaag E, Berstad A
"Subjective health complaints and modern health worries in patients with subjective food hypersensitivity."
Dig Dis Sci. 2005;50(7):1245-51
PMID: 16047467

Berstad A
"[Intestinal gas--unpleasant but interesting]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(6):770-1
PMID: 15776077

Arslan G, Gilja OH, Lind R, Florvaag E, Berstad A
"Response to intestinal provocation monitored by transabdominal ultrasound in patients with food hypersensitivity."
Scand J Gastroenterol. 2005;40(4):386-94
PMID: 16028432

Erichsen K, Milde AM, Arslan G, Helgeland L, Gudbrandsen OA, Ulvik RJ, Berge RK, Hausken T, Berstad A
"Low-dose oral ferrous fumarate aggravated intestinal inflammation in rats with DSS-induced colitis."
Inflamm Bowel Dis. 2005;11(8):744-8
PMID: 16043990

Berstad AE, Aaløkken TM, Kolbenstvedt A, Bjørtuft O
"Performance of long-term CT monitoring in diagnosing bronchiolitis obliterans after lung transplantation."
Eur J Radiol. 2005
PMID: 16387465

Petersen H, Schumacher KP, Waldum HL, Berstad A, Florholmen J, Selbekk B, Veenstra M
"[Mutual evaluation as a method of quality assurance in hospital units]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(9):1201-4
PMID: 15880161

Erichsen K, Ulvik RJ, Nysaeter G, Johansen J, Ostborg J, Berstad A, Berge RK, Hausken T
"Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease."
Scand J Gastroenterol. 2005;40(9):1058-65
PMID: 16165718

Hjelland IE, Oveland NP, Leversen K, Berstad A, Hausken T
"Insulin-induced hypoglycemia stimulates gastric vagal activity and motor function without increasing cardiac vagal activity."
Digestion. 2005;72(1):43-8
PMID: 16110219

Gilja OH, Hausken T, Ødegaard S, Berstad A
"Ultrasonography and three-dimensional methods of the upper gastrointestinal tract."
Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17(3):277-82
PMID: 15716650

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Milde AM, Arslan G, Overmier B, Berstad A, Murison R
"An acute stressor enhances sensitivity to a chemical irritant and increases 51CrEDTA permeability of the colon in adult rats."
Integrative Physiological & Behavioral Science 2005; 40: 35-44.

1 doktorgrader er avlagt i 2005 med tilknytning til prosjektet:

Erichsen K
"Iron therapy in inflammatory bowel disease : effects on oxidative stress and disease activity"
Desember 2005
Hovedveileder: Trygve Hausken

Hjerneatrofi ved Parkinsons sykdom

Prosjektansvarlig: **Mona K. Beyer** (bemk@sir.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser.

Hjerneforandringer ved Parkinson's sykdom - mild kognitiv svikt .

I prosjektet "Hjerneatrofi ved Parkinson's sykdom" studeres hjerneforandringer på magnettomografibilder (MR) av pasienter med Parkinson's sykdom med og uten demens. En av målsetningene med prosjektet er å finne karakteristiske forandringer i hjernen hos disse pasientene som skiller dem fra kontrollpersoner og pasienter med andre typer demens.

I en nylig avsluttet studie har vi undersøkt hjerneforandringer hos pasienter med Parkinson's sykdom med og uten demens ved bruk av MR av hjernen.

Mild kognitiv svikt

Begrepet mild kognitiv svikt (MCI) er introdusert i de senere år, og betegner en tilstand hvor eldre personer har kognitiv svikt uten å oppfylle kriteriene for en demens diagnose. Det er vist at personer som har mild kognitiv svikt konverterer hyppigere til demens, enn eldre som ikke har MCI. Således kan man si at ved å studere disse personene, kan man studere demens i de aller tidligste stadier. Samtidig ser det ut til at ikke alle som har mild kognitiv svikt, vil bli demente.

Man har lenge visst at MCI forekommer hyppig også ved Parkinsons sykdom. Vår gruppe har nylig vist at også hos parkinsonpasienter er MCI forbundet med betydelig høyere risiko for demensutvikling. Vi har studert MR-bilder av pasienter med Parkinson's sykdom (PD), som har fått diagnostisert mild kognitiv svikt ved alderpsykiatrisk poliklinikk, Stavanger Universitetssjukehus. Når vi sammenlignet disse med pasienter med Parkinson's sykdom som ikke har mild kognitiv svikt, fant vi at de med MCI har forandringer med reduksjon av grå substans i enkelte områder av hjernen. Dette har ikke vært vist tidligere hos PD pasienter. Ved å følge pasienter over tid med gjentatte avbildninger av hjernen vil man i fremtiden kanskje kunne identifisere hvilke pasienter som kommer til å bli demente ut fra lokalisasjon og grad av reduksjon i grå substans.

Demens ved Parkinson's sykdom

I den samme studien har vi også undersøkt pasienter med PD og demens, og sammenlignet dem med friske kontrollpersoner og pasienter med PD uten demens. Her fant vi at PD pasienter med demens har utbredte forandringer med atrofi i hjernen. Det ses forandringer både i temporal-lappene inkludert mediale temporal-lapp, frontal-lappene, parietal-lappene og occipitalt. Forandringene finnes i de samme områdene som hos MCI pasientene, men i mye større grad.

I en ny studie som er under arbeid vil vi undersøke om forandringene ved PD og demens er annerledes enn de som finnes ved Alzheimers demens eller Demens med Lewy legemer. Det finnes en tidligere studie som antyder dette, men funnene har ikke blitt bekreftet i senere studier med samme metode. Det foregår også en studie av PD pasienter som skal følges over lang tid, og som kanskje kan gi svar på hvordan forandringene hos MCI pasienter utvikler seg til demens hos noen, men ikke hos andre, eller om man med hjelp av MR kan identifisere de pasientene som har høy risiko for å utvikle demens, og derved komme tidligere i gang med antidemensbehandling.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Beyer MK, Aarsland D, Greve OJ, Larsen JP
"Visual rating of white matter hyperintensities in Parkinson's disease."
Mov Disord. 2005
PMID: 16161159

Forskningsprosjekt 911010:

A Diagnostic Centre for mitochondrial disease

Prosjektansvarlig: **Laurence Bindoff** (lalb@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen

Mitokondrieforskning ved Haukeland Universitetssykehus

Mitokondriesykdom er et felles navn for en stor gruppe sykdommer som rammer både barn og voksne.

Mitokondrier er kroppens "kraftverk" og bryter ned (på en måte "brenner opp") maten vi spiser for å produsere energi. I og med at mitokondrier finnes i alle vev kan mitokondriesykdom ramme hvor som helst i kroppen. men noen typer vev er mer avhengige av store mengder energi og disse, f. eks. muskel og hjerne, blir oftere rammet. I tillegg til den livsviktige funksjonen å danne energi, er mitokondrie også genetisk spesielt. Mitokondrie har sitt eget arvestoff som koder for 13 protein som fungerer i den delen av mitokondrion som produserer energi, respirasjonskjeden. Mitokondriene, og dermed mitokondrie arvestoffet (mitokondrie DNA; mtDNA), nedarves kun fra moren slik at sykdom som oppstår p.g.a. en mtDNA defekt (mutasjon) viser vanligvis maternal arvegang.

Selv om mitokondrie har eget arvestoff er de absolutt avhengige av genprodukter kodet for på kromosomene for å fungere. Slike "kjernegen" kontrollerer f.eks. replikasjon og alle andre viktige prosesser nødvendig for mtDNA overlevelse. Defekt i disse gen fører også til mitokondrie sykdom slik at mitokondriesykdommer kan vise maternal, autosomal og kjønnsbundet arvegang.

Mitokondriesykdommer er hyppige. Studier gjort i Sverige, England og Australia viser en forekomst på ca. 5/100.000 for barn og 12/100000 for voksne, kun for kjente mutasjoner i mtDNA. Studier gjort her i Bergen antyder enda høyere tall (ser nedenfor).

Midlene fra Helse Vest blir brukt til å etablere forskning på mitokondriesykdom ved Nevrologisk Avdeling, HUS. Målet er å etablere et senter her på Haukeland som kan tilby undersøkelse/utredning av pasienter med mitokondriesykdom. Pasienter fra Hordaland, Midt Norge, Nord Norge og Østlandet blir undersøkt og forskningssamarbeid med kolleger i Italia, Finland og England er etablert. Flere artikler er produsert, men viktigst blant disse er:

- 1) en "multisenter" analyse gjort på risiko av å arve mtDNA delesjoner som kom ut i Lancet 20041. Den var et resultat av et møte som jeg sammen med en engelsk kollega arrangerte i 2003
- 2) Forskning som ble publisert i Neurology og American Journal of Human Genetics i 2005 hvor vi undersøkte et gen som heter polymerase gamma (POLG). Studiet som ble gjort her i Bergen viser at en defekt i dette genet forårsaker en alvorlig syndrom med epilepsi og ustøhet (ataksi) som hovedmanifestasjoner. Samarbeid med kolleger i Finland viste at POLG gendefekter er en hyppig årsak til ataksi både her og i Finland. Forekomst av en slik gendefekt blant populasjonen på Vestlandet kan være så høy som 1:50.

Videre forskning på mitokondriesykdommer blir noe usikker fremover siden prosjektet ikke fikk fornyet støtte.

1. Chinnery PF, DiMauro S, Shanske S, Schon EA, Zeviani M, Mariotti C, Carrara F, Lombes A, Laforet P, Ogier H, Jaksch M, Lochmüller H, Horvath R, Deschauer M, Thorburn DR, Bindoff LA, Poulton J, Taylor RW, Matthews JNS, Turnbull DM. Lancet 2004;364:592-96.
2. Chinnery PF, Bindoff LA. 116th ENMC international workshop: the treatment of mitochondrial disorders, 14th–16th March 2003, Naarden, The Netherlands. Neuromuscular Disorders 2003;13:757–764.
3. Wnterthun S, Ferrari G, He LP, Taylor RAW, Zeviani M, Turnbull DM, Engelsen BA, Moen G, Bindoff LA. Neurology, 2005;64:1204-1208.

4. Hakonen AH, Heiskanen S, Juvonen V, Lappalainen I, Luoma PT, Rantamäki M, Goethem GV, Löfgren A, Hackman P, Paetau A, Kaakkola S, Majamaa K, Varilo T, Udd B, Kääriäinen H, Bindoff L, Suomalainen A. Am J Hum Genet. 2005;77:430-41

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Winterthun S, Ferrari G, He L, Taylor RW, Zeviani M, Turnbull DM, Engelsens BA, Moen G, Bindoff LA
"Autosomal recessive mitochondrial ataxic syndrome due to mitochondrial polymerase gamma mutations."
Neurology. 2005;64(7):1204-8
PMID: 15824347

Hakonen AH, Heiskanen S, Juvonen V, Lappalainen I, Luoma PT, Rantamäki M, Goethem GV, Löfgren A, Hackman P, Paetau A, Kaakkola S, Majamaa K, Varilo T, Udd B, Kaariainen H, Bindoff LA, Suomalainen A
"Mitochondrial DNA polymerase W748S mutation: a common cause of autosomal recessive ataxia with ancient European origin."
Am J Hum Genet. 2005;77(3):430-41
PMID: 16080118

Korttidsstipend 911189:

Gir gjentatte depresjonar kognitiv svikt?

Prosjektansvarlig: **Eva Biringer** (eva.biringer@psyk.uib.no), Universitetet i Bergen

Gir gjentatte depresjonar kognitiv svikt?

Førekosten av depresjon i Bergen var 9% for 72-74-åringar i "Helseundersøkelsen i Hordaland 1997-'99 (HUSK)". Deprimerte slit ofte med konsentrasjonsevna og minnefunksjonen. I prosjektet blei det bevist at desse plagene betrar seg når folk blir friske frå depresjonen.

Mange alvorleg deprimerte slit med minne- og konsentrasjonsevne. Dette kan gjere det vanskeleg å gjennomføre slike kvardagslege gjeremål som å lese ei avis eller få med seg innhaldet i eit TV-program. Kanskje kan slike vanskar også gjere det ekstra vanskeleg å fungere i jobb. Til no er det ikkje klarlagt om desse kognitive problema betrar seg når folk blir friske frå depresjonen sin.

I prosjektet blei ei gruppe unge menneske med alvorleg depresjon undersøkte med eit stort batteri av testar som måler ulike aspekt av kognitiv funksjon (minne, konsentrasjonsevne, merksemd, tempo). I prosjektet fann vi ut at dei kognitive problema knytta til depresjonen blir betre eller heilt bra når depresjonen betrar seg.

Dette kan vere nyttig å vite for folk som slit med konsentrasjons- og minneproblem når dei er deprimerte. Kanskje kan betringa av kognitiv funksjon også gjere det lettare for dei å komme tilbake i jobb igjen etter å ha gjennomgått ein depresjon.

I eit delprosjekt blei kognitive problem hos eldre som deltok i "Helseundersøkelsen i Hordaland 1997-'99 (HUSK)" undersøkt. Det viste seg også her at folk med depresjon skåra dårlegare på kognitive testar. Samanhengen blei påvist hos folk allereie når dei berre var litt deprimerte, sjølv om det då var snakk om ein veldig liten negativ effekt av depresjon på kognitiv funksjon. I motsetnad til ved depresjon, var det ikkje nokon samanheng mellom det å lide av angstsjukdom og det å fungere dårleg kognitivt.

Førekost av angst og depresjon blei også målt i denne befolkningsundersøkinga. Den var 13% for angst og 9% for depresjon for 72-74-åringar i Bergen.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Stordal KI, Lundervold AJ, Mykletun A, Asbjørnsen A, Biringer E, Egeland J, Hammar A, Landrø NI, Roness A, Rund BR, Sundet K, Lund A

"Frequency and characteristics of recurrent major depressed patients with unimpaired executive functions."

World J Biol Psychiatry. 2005;6(1):36-44

PMID: 16097404

Biringer E, Mykletun A, Dahl AA, Smith AD, Engedal K, Nygaard HA, Lund A

"The association between depression, anxiety, and cognitive function in the elderly general population--the Hordaland Health Study."

Int J Geriatr Psychiatry. 2005;20(10):989-97

PMID: 16163751

Biringer E, Lundervold A, Stordal K, Mykletun A, Egeland J, Bottlender R, Lund A

"Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression."

Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2005;255(6):373-80

PMID: 15793669

4 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Biringer E

"Functioning after a major depressive episode: complete or incomplete recovery?"

Evid Based Mental Health 2005; 8(3):65

Biringer E, Lundervold A, Stordal KI, Mykletun A, Egeland J, Bottlender R, Lund A
"Cognitive function in unipolar depression during the depressive episode and after recovery"
European Psychiatry 2005;20 Suppl. 1: S122 ISSN 0924-9338/AEP 2005

Biringer E, Mykletun A, Dahl AA, Smith AD, Engedal K, Nygård HA, Lund A
"Cognitive function in depression and anxiety in the elderly general population-the Hordaland Health Study"
International Psychogeriatrics 2005, Vol. 17, spl. 2: p. 152

Biringer E, Stordal K, Johansen K, Aase K, et al.
"Ni år med Samtalegrupper for medisinstudentar i Bergen"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(16):2219-20

Forskerutdanning - dr.grad 911171:

Intrarenale enzym systemer ved renal hypertensjon og effekt av PPAR aktivering på disse systemene

Prosjektansvarlig: **Liliana Monica Bivol** (monica.bivol@med.uib.no), Universitetet i Bergen

Tetradecythioacetic acid (TTA) i behandling av renal hypertensjon.

TTA er en fettsyre som har et svovelatom i en av karbonkjedene og dermed forandrer fettets sine egenskaper og har en rekke effekter. Hensikten med denne studien var å undersøke hvordan TTA virket på høyt blodtrykk (hypertensjon) hos rotte som har såkalt renal hypertensjon dvs. hypertensjon som er forårsaket av en forandring i nyrene.

Høyt blodtrykk forekommer i ca 10 % hos den vestlige befolkning. Vanligvis finner man ingen sikker årsak til det høye blodtrykket, men genetiske årsaker spiller en viktig rolle. Hos 5-10 % av de som har høyt blodtrykk finner man at forandringer i nyren eller i nyrens blodtilførsel er årsak til det høye blodtrykket. Nyrearteriestenose er en forsnævring på nyrepulsåren og dette fører til høyt blodtrykk. Denne tilstanden er den vanligste form for nyrebetinget høyt blodtrykk og behandlingen av en slik stenose kan føre til varig helbredelse. Resultatet er best hos unge pasienter.

Renin er et hormon som spaltes og danner angiotensin II som er et kraftig blodtrykksøkende hormon. Kan man senke renin nivået vil også blodtrykket bli bedre. TTA har vist seg å ha en rekke effekter og på rotter hvor vi har laget en kunstig nyrearterie-stenose viser det seg at TTA forebygger utvikling av høyt blodtrykk, og det normaliserer også allerede utviklet høyt blodtrykk i disse rottene. I langtidsstudier har vi vist at TTA reduserer blodtrykket over lang tid og at det forebygger komplikasjoner i form av økt eggehvite i urinen og økning i hjertestørrelse.

Studien har også tatt for seg mekanismer som gjør at TTA å redusere blodtrykket. Renin har et komplisert samspill med prostaglandin-systemet som danner en rekke små molekyler som påvirker renin produksjonen. I våre arbeider har vi vist at et av disse enzym- systemene som hemmer prostaglandin produksjonen, det såkalte COX2 systemet er redusert i betydelig grad. Dette systemet er trolig redusert gjennom en rekke faktorer som fører til redusert syntese av disse stoffene og videre kartlegging pågår. Trolig har også TTA en anti-oksidativ effekt som kan tenkes å redusere det høye blodtrykket.

Arbeidene viser dessuten at TTA bare har effekt der renin produksjonen er høy. Ved genetisk hypertensjon der renin nivået er normalt, har TTA minimal effekt.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Bivol LM, Vågnes OB, Iversen BM
"The renal vascular response to ANG II injection is reduced in the nonclipped kidney of two-kidney, one-clip hypertension."
Am J Physiol Renal Physiol. 2005;289(2):F393-400
PMID: 15784843

Forskningsprosjekt 911235:

Vekst og vekt hos norske barn

Prosjektansvarlig: **Robert Bjerknes** (bjer@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Vekst og vekt hos norske barn

Overvekt er et rask økende helseproblem hos barn og unge som disponerer for utvikling av flere sykdommer og plager som metabolsk syndrom, diabetes mellitus type 2, hjerte-kar-sykdommer og redusert livskvalitet. I Norge er det således viktig å fremskaffe oppdaterte data angående prevalens av overvekt og fedme i disse aldersgruppene.

Norske barn og unge var høyere og tyngre på 1970-tallet enn på 1950-tallet. Nyere tall i større populasjoner er ikke tilgjengelig, og det mangler også data over kroppsproporsjoner. Tidligere norske vekstundersøkelser fra 1950-tallet og 1970-tallet ble begge utført i Bergen og la grunnlaget for både tidligere og nåværende nasjonale vekstkurver.

Studien vil kartlegge omfanget av overvekt og fedme hos norske barn og å studere mulige årsaksfaktorer, bl.a. prenatale og perinatale faktorer, familiære og sosiodemografiske forhold, samt ernæring og fysisk aktivitet i barnealder. Dette vil bli gjort med tilknytting til andre databaser og spørreundersøkelser. I studien kartlegges også høydeutvikling, kroppsproporsjoner og tilveksthastighet. Studien vil danne datagrunnlag for etablering av nye nasjonale standarder (percentilkurver) for norske barns vekst- og vektutvikling.

Barn i alderen 0-18 inkluderes og disse måles i et tilfeldig utvalgte helsestasjoner, barnehager samt barne-, ungdoms- og videregående skoler. Målingene inkluderer i tillegg til lengde/høyde og vekt, måling av sittehøyde, armspenn, underarms- og legg lengde, hode- og mageomfang, samt to hudfoldmålinger.

Pr. desember 2005 er over 6.000 barn målt og vel 50.000 enkeltmålinger ligger i prosjektets database.

Datainnsamling for aldersgruppen 6-15 år er avsluttet, og de første analyser er utført. Disse viser bl.a. at rundt 15% av jentene og 14% av guttene fyller internasjonale kriterier for overvekt. Dette er svært høye tall, og sammenligning med data fra Bergen fra tidlig på 1970-tallet viser at prevalensen av overvekt hos barn i skolealder er 3-4 doblet. Gjennomsnittshøyden har vokst med 1-2 cm hos gutter og 0,8-1,5 cm hos jenter siden 1970-tallet.

I 2006 og 2007 vil resterende del av datainnsamling finne sted. Parallelt vil det bli utført dataanalyser med tanke på å konstruere nye percentilkurver for vekt- og vektparametre som vil ha nasjonal anvendelse.

3 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Juliusson P, Vinsjansen S, Nilsen B, Sælensminde H, Vågset R, Eide GE, Waaler PE, Bjerknes R.
"Måling av vekst og vekt: En oversikt over anbefalte teknikker."
Pediatrisk Endokrinologi 2005; 19:23-9.

Juliusson R, Eide GE, Roelants M, Hauspie R, Waaler PE, Bjerknes R.
"Secular trends in height and weight among Norwegian Children: The Bergen Growth Study."
Abstract 34th Congress of ESPE, Lyon, Sept. 2005

Juliusson R, Eide GE, Roelants M, Hauspie R, Waaler PE, Bjerknes R
"Sekulære trender i høyde og vekst hos norske barn: Vekststudien i Bergen"
Abstrakt: Norsk Barnelegeforenings høstmøte, Oslo, Okt. 2005

Forskningsprosjekt 911099:

Eksperimentell terapi og biologiske mekanismer relatert til hjernesvulsters vekst og spredning

Prosjektansvarlig: **Rolf Bjerkvig** (rolf.bjerkvig@pki.uib.no), Universitetet i Bergen

Hjernesvulsters vekst og spredning

Prosjektet vil kartlegge kreftstamceller i maligne hjernesvulster. Arbeidet kan føre til utvikling av nye terapeutiske prinsipper ved hjernekreft.

Forskningsgruppen arbeider med å kartlegge de biologiske mekanismene som forårsaker at kreftsvulster blir dannet. Nyere forskning har vist at kreft kan oppstå fra såkalte kreftstamceller som gir opphav til en kreftutvikling. Kreftstamcellene har vist seg å være meget motstandsdyktige mot terapi. De benytter seg av en rekke "overlevelsesprogrammer" som også karakteriserer normale stamceller i kroppen. Kreftstamcellene er, som normale stamceller, også meget invasive. Et spørsmål er om det er en undergruppe av kreftceller, med stamcelle-egenskaper som forårsaker metastatisk spredning. Gruppen har utviklet en rekke metoder for å studere kreftstamceller i hjernesvulster. Formålet med arbeidet er å finne ut hvordan kreftstamcellene blir dannet for så å gjøre en nøyaktig biologisk kartlegging av disse. Sentrale spørsmål er å finne ut hvilke likhetstrekk kreftstamcellene har med normale stamceller, og hvilke forskjeller de har. Et annet sentralt spørsmål er om kreft oppstår fra normale stamceller i kroppen. For å kunne finne svar på disse spørsmålene benytter forskningsgruppen seg av en rekke dyremodeller og avanserte gen- og protein-profileringsmetoder. Hensikten med disse metodene er å finne nye mål for terapi. For å kunne få en funksjonell viten om evt. nye terapeutiske mål benytter gruppen seg av sykehusets spissfunksjonsprogram innenfor genterapi. Prosjektet vil gi ny viten om hvordan kreftstamcellene dannes og hvordan de skal behandles. Gruppen har et nært samarbeid med Nevrokirurgisk avd. ved Haukeland Sykehus, samt en rekke forskningsgrupper internasjonalt.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Schichor C, Kerkau S, Visted T, Martini R, Bjerkvig R, Tonn JC, Goldbrunner R
"The brain slice chamber, a novel variation of the Boyden Chamber Assay, allows time-dependent quantification of glioma invasion into mammalian brain in vitro."
J Neurooncol. 2005;73(1):9-18
PMID: 15933811

Huszthy PC, Svendsen A, Wilson JM, Kotin RM, Lønning PE, Bjerkvig R, Hoover F
"Widespread dispersion of adeno-associated virus serotype 1 and adeno-associated virus serotype 6 vectors in the rat central nervous system and in human glioblastoma multiforme xenografts."
Hum Gene Ther. 2005;16(3):381-92
PMID: 15812233

Günther W, Skaftnesmo KO, Arnold H, Bjerkvig R, Terzis AJ
"Distribution patterns of the anti-angiogenic protein ADAMTS-1 during rat development."
Acta Histochem. 2005;107(2):121-31
PMID: 15878613

Bjerkvig R, Tysnes BB, Aboody KS, Najbauer J, Terzis AJ
"Opinion: the origin of the cancer stem cell: current controversies and new insights."
Nat Rev Cancer. 2005;5(11):899-904
PMID: 16327766

1 doktorgrader er avlagt i 2005 med tilknytning til prosjektet:

Enger PØ
"Malignant brain tumours. Biological mechanisms and experimental therapies"
Februar 2005
Hovedveileder: Rolf Bjerkvig

Helseøkonomi

Prosjektansvarlig: **Afsaneh Bjorvatn** (afsaneh.bjorvatn@econ.uib.no), Universitetet i Bergen

Fritt sykehusvalg: Konsekvenser for pasienter og helseforetak

Problemstillinger knyttet til fritt sykehusvalg med vekt på hvordan ordningen har påvirket pasientstrømmer og helseprodusentenes atferd. Alle analyser vil være basert et teoretisk grunnlag om sykehuskonkurranse. Prosjektet skal fokusere spesielt på Helse Vest, ved å bruke data fra Helse Vest og dets foretak, i tillegg til registerdata.

Doktoravhandlingen retter fokuset mot problemstillinger knyttet til fritt sykehusvalg med vekt på hvordan ordningen har påvirket pasientstrømmer og helseprodusentenes atferd. Avhandlingen vil være empirisk. Alle analyser vil være basert et teoretisk grunnlag om sykehuskonkurranse. Prosjektet skal fokusere spesielt på Helse Vest, ved å bruke data fra Helse Vest og dets foretak, i tillegg til registerdata. Spørsmål som ønskes besvart i avhandlingen er:

- a) I hvilken grad har fritt sykehusvalg påvirket pasientstrømmer? Har pasientenes valg av sykehus vært påvirket av faktorer som avstand til sykehus, karakteristika ved pasientene slik som alder, kjønn, familieforhold, etc? Hvilke helseforetak i Helse Vest rammes mest av "pasientflukt"? Hvilke faktorer ved de enkelte sykehus kan forklare at sykehuset tiltrekker seg pasienter, eller at pasienter i nærområdet i større grad enn andre steder velger sykehus lengre borte?
- b) Hva er de økonomiske konsekvensene av fritt sykehusvalg for helseforetakene? Et relevant spørsmål her er om det er slik at helseforetakene prioriterer pasienter fra egen region som følge av sørge for-ansvaret eller om det er slik at prioriteringene påvirkes av foretakenes insentiver til å tjene inn inntekter ved å ta imot pasienter fra andre regioner.
- c) Har ordningen ført til redusert ventetid for pasientene? Et viktig empirisk spørsmål er i hvilken grad fritt sykehusvalg og innsatsstyrfinansiering har gitt kortere ventetid, på hvilke områder effekten har vært størst, og om reduksjonen primært skyldes en omallokering av pasienter fra lange til korte ventelister, eller økt produksjon i systemet som helhet. Er det slik at reformen gir sykehusene insentiver til å øke produktiviteten og tiltrekke seg pasienter ved å redusere ventetider på behandling?
- d) Har ordningen ført til bedre kvalitet på behandlingen? Det rettes søkelys på konkurranse mellom sykehus og effekten på behandlingskvalitet. Spørsmålet som ønskes besvart er om kvaliteten på sykehustjenester i Helse Vest har økt som følge av konkurranse mellom sykehus etter innføringen av fritt sykehusvalg.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Bjorvatn A, Kristiansen F
"Fondaparinux sodium compared with enoxaparin sodium: a cost-effectiveness analysis."
Am J Cardiovasc Drugs. 2005;5(2):121-30
PMID: 15725043

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Bjorvatn Afsane
"Evaluation of decentralized hemodialysis in Norway"
Dialysis & Transplantation

Forskningsprosjekt 911126:

Symptomer og symptomendringer hos pasienter i et distriktpspsykiatrisk senter

Prosjektansvarlig: **Jofrid Bjørkvik** (jofrid.bjorkvik@fss.no), Helse Fonna HF

Samanhengar mellom sjølvakting og interpersonleg stil

Vår oppleving av oss sjølv heng nøye saman med kvaliteten på våre relasjonar til andre. Prosjektet fokuserer på sjølvakting og interpersonlege problem hjå pasientar i psykisk helsevern, med vekt på korleis slik kunnskap kan brukast i klinisk psykologisk arbeid.

Livet me lever fortel om livet me har levd; kva erfaringar me har gjort oss på godt og vondt. Vekst og utvikling, men også hindringar og problemområde, speglar på ulike måtar det levde livet, eit liv som alltid handlar om fleire personar. Det kan handla om menneske som var der, og dei som ikkje var der. Dei som bidrog til vekst og utvikling, og dei som på ymse vis la ut snubletrådar. Og det handlar om oss sjølv som aldri er passive i denne prosessen, men aktive medspelarar i vårt eige mellommenneskelege prosjekt, der me formar, og blir forma av, dei mellommenneskelege samspele me heile tida er ein del av.

Eit fleirårig forskningsprosjekt ved Stord DPS tar sikte på å undersøkje korleis interpersonleg stil heng saman med ulike typar psykiske problem og lidingar. Eit viktig spørsmål er korleis individet sine særlege måtar å forholde seg til andre på, og vedkommande sin oppfatning av seg sjølv, gjensidig påverkar kvarandre. Kunnskap på dette område vil kunna ha stor relevans for psykoterapeutisk behandling. Datainnsamlinga starta i 2004 og vil i følgje planen foregå til 2007.

Interpersonleg orienterte psykologiske teoriar legg vekt på at all menneskeleg vekst og utvikling skjer i relasjon til andre, der mennesket sitt primære, biologisk gitte behov er å knyta seg til andre og oppnå tilhøyre. Mennesket sine basale kjenslemessige behov blir gjerne gruppert i to hovudkategoriar; behov for å høyra til og behov for å meistra. Personlegdomen blir utvikla i samspelet mellom desse to linene, ei som fører til tilfredstillande intimitet med andre og ei som fører til evne til individuering/sjølvstende. Utvikling på den eine lina fordrar det same på den andre. I følgje interpersonlege teoriar kan personlege problem oppstå som følgje av manglande tilhøyre, utilstrekkeleg evne til individuering (meistring) eller begge delar. Det er også grunn til å anta at sjølvakting er nært knytta til individet si evne til både tilhøyre og individuering. Individet sitt forhold til seg sjølv kan dermed seiast å spegla kvalitetar i individet sine nære relasjonar.

Innan ei slik referanseramme kan ein også definera psykiske lidingar som problematiske og lite hensiktsmessige måtar å relatera seg til andre på. Kunnskap om menneskeleg samhandling og interpersonlege stil synest dermed viktig, både for å utvida kunnskapen om psykiske lidingar og for å utvikla gode behandlingsstrategiar.

Individet si overordna vurdering av eigen verdi blir i prosjektet kalla sjølvakting (self-esteem), og reflekterer følelsen av å vera "god nok". Prosjektet tar utgangspunkt i dokumenterte empiriske samhangar mellom sjølvakting og både psykisk og somatisk helse, og svekka sjølvakting synest vera eit gjennomgåande trekk ved menneske som søker eller blir tilvist psykisk helsevern. Prosjektet, som blir gjennomført i samarbeid med Psykologisk Fakultet, Universitetet i Bergen, omfattar også ei undersøking av endring i pasientar si sjølvakting og interpersonlege stil i løpet av psykologisk behandling. Dei første resultatane er venta å bli publisert i 2006.

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Bjørkvik, J., Nielsen, G.H.
"Selvaktelse i lys av interpersonlig teori"
Innsendt Tidsskrift for Norsk Psykologforening

Bjørkvik, J.

"Symptomer og symptomendring hos pasienter i et distriktpsikiatrisk senter"

Presentasjon på 18. norske forskningskonferanse om mental helse (Øyerkonferansen) 14.-16.2.05

Korttidsprosjekt 911195:

Fra sentralisert til differensiert fødselsomsorg - konsekvenser for fødekvinne og jordmor

Prosjektansvarlig: **Gunnhild Blåka** (Gunnhild.Blaaka@kk.uib.no), Universitetet i Bergen

Fra sentralisert til differensiert fødselsomsorg. Pilotprosjekt

I dette prosjektet settes det søkelyset på hvilke konsekvenser overgangen fra sentralisert til differensiert fødselsomsorg har for fødekvinne og fødselshjelper. Ved bruk av både kvantitative og kvalitative metoder vil omstillingsprosessen bli fulgt opp i 2006.

Norsk fødselsomsorg er inne i et paradigmeskifte. Stortinget vedtok i forbindelse med akuttmeldingen en kursendring, noe som innebar demedikalisering og differensiering av norsk fødselsomsorg. En slik kursendring stiller Kvinneklinikken overfor særlige utfordringer når en til dels fragmentert tjeneste skal byttes ut med prinsipper om nærhet, helhet og kontinuitet. Som et ledd i demedikaliseringen av fødselen er målet også å redusere inngrepsfrekvensen, unngå bruk av unødig teknologi og igjen ha fokus på fødselen som en normal begivenhet i kvinnens liv.

Det er denne endringen som skal følges i dette forskningsprosjektet. Ved normal enheten Storken, er det allerede utarbeidet kriterier for seleksjon av fødekvinne. Disse seleksjonskriteriene vil fra 1/2-2006 også bli brukt på den vanlige fødeavdelingen ved Kvinneklinikken. Etter at de nye seleksjonskriteriene er blitt brukt, i første omgang i løpet av en 6 måneders periode, vil utfall bli vurdert etter et standardisert skjema for ulike medisinske parametre.

Jordmødre har et selvstendig ansvar for normale fødsler, noe som vil bli tydeliggjort i dette prosjektet. De skal unngå unødig bruk av teknologi og lede den normale fødsel, uten innblanding av fødselsleger, i en kultur hvor det tradisjonelt har vært lett å ty til teknologi. I denne omstillingsprosessen må jordmoren som profesjonell yrkesutøver i langt større grad bruke seg selv, stole på sine kliniske kunnskaper, være til stede over tid sammen med fødekvinne og bygge opp og vedlikeholde relasjoner som gjør at fødekvinne får tiltro til sine "fødeevner".

En dr.gradsstudent vil gjennom ulike kvalitative metoder følge et strategisk utvalg av jordmødre i denne omstillingsprosessen. Parallelt med at jordmødrene følges opp, vil også et strategisk utvalg av kvinner bli fulgt opp.

Endringene forutsetter en ny organisasjonsstruktur, nye former for kommunikasjon og samarbeid, innad blant jordmødrene, men også samspillet og samarbeidet mellom leger og jordmødre påvirkes. Spørsmålet er i hvilken grad en i denne endringsprosessen skaper en lærings- og utviklingsorientert organisasjon og hvor de ulike profesjonsgruppene blir gode lagspillere, eller om det resulterer i konkurranse og profesjonskonflikter. Denne pedagogisk-organisasjonssosiologiske delen av prosjektet, vil starte opp høsten 2006. G. Blåka vil i samarbeid med forsker C. Filstad, Handelshøyskolen, BI, Oslo, være ansvarlig for gjennomføring av denne delen av prosjektet.

7 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Blåka, G og Filstad C
"Newcomers workplace Learning- a sociocultural perspective"
International Journal of learning. Vol.12, 2005

Blåka, G og Filstad, C
"Newcomers Construction of identity - a sociocultural perspective"
Conference proceeding, publisert i; Gheradi, S & Nicolini, D (eds) The passion for learning and knowing. proceedings of the 6. International Conference on organizational learning and and knowing (2vols). University of Trento, italia e-books, Trento ISBN 8

Blåka G og Filstad. C
""From outsider to insider". Newcomers way of getting access in the organisation"
Journal of Management learning (in press)

Blåka, G
"Learning of Midwifery practice in a labour ward. a sociocultural perspective"
Journal. learning in Health and social care akseptert des 2005

Blåka G
"Doing Midwifery practice between different belief-system"
Journal of Midwifery (in press)

Blåka G og Hanestad B
"Læring gjennom egen erfaring og deltakelse i sosialt fellesskap"
Diabetesforum. Nr.4 s.16-18

Blåka, G
"Ikke rom for døden. Døden i moderne institusjoner. Et fenomenologisk perspektiv"
Paper presentert på flerfaglig forskningskonferanse, Solstrand bad, 23-25. april 2005

Forskningsprosjekt 911125:

Gene and protein expression profiling in Sjögren`s syndrome

Prosjektansvarlig: **Anne Isine Bolstad** (anne.bolstad@odont.uib.no), Universitetet i Bergen

Gene and protein expression expression profiling in Sjögren`s syndrome

Sjögrens syndrom er en sykdom karakterisert ved tørre øyne og tørr munn på grunn nedsatt tåre- og spyttsekresjon. Gjennom dette prosjektet ønsker man å få vite mer om sykdomsmekanismene bak Sjögrens syndrom ved å sammenligne hvilke gener som er uttrykt i friske og betente spyttkjertler. Prosjektet innebærer også studier på musemodeller.

Sjögrens syndrom (SS) er en autoimmun sykdom karakterisert ved kronisk inflammasjon i eksokrine kjertler. Sykdomsspektrum kan strekke seg fra en organspesifikk lidelse til en systemisk prosess og har en forekomst på 0.6 %. Diagnosen er uspesifikk. Et sett med diagnostiske kriterier må oppfylles for å få diagnosen, og det er foreløpig ikke utviklet en spesifikk diagnostisk test for sykdommen. Sykdommen er kompleks og man har holdepunkter for at multiple genetiske faktorer i tillegg til miljøfaktorer spiller inn på utvikling og opprettholdelse av tilstanden. Verken etiologi eller sykdomsmekanismer er fullstendig utredet.

Formålet med prosjektet er å undersøke genuttrykking i inflammerte spyttkjertler for å identifisere gener med spesiell betydning for SS. Dette vil i neste omgang kunne være med på å gi oss mer kunnskap om sykdomsårsaker, og derved gi oss bedre muligheter for bedret terapi, sykdomsforebygging og mer spesifikk diagnostikk.

I første del av prosjektet (Arthritis Rheum, 2005, 52(5):1534-44) ble genuttrykkingsmønsteret i spyttkjertler fra SS pasienter og friske individer studert med mikromatriseteknologi. Det ble funnet en klar forskjell i genuttrykkingsmønster mellom pasienter og kontrollere. I 19 av 20 tilfeller var det mulig å korrekt klassifisere prøver som enten pasient- eller kontrollprøve basert på ekspresjonsprofil. Flere gener som tidligere har blitt knyttet til patogenese ved Sjögrens syndrom ble identifisert som signifikant differensiert uttrykt i pasienter sammenlignet med kontrollere.

I andre del av prosjektet (Arthritis Rheum 2005; 52; (9) S374) har vi studert genuttrykking i musemodeller. Vi fant tidligere et område på kromosom 4 (locus Nss1) som var assosiert med betennelse i spyttkjertlene i NOD mus. Andre forskere har funnet et tilsvarende område på kromosom 1 (Idd5). Vi har etablert musemodeller (dobbeltkongene) der disse to kromosomale områdene er introdusert til mus som normalt ikke vil utvikle spyttkjertelbetennelse, og deretter kartlagt genuttrykking samt betennelsesgrad i kjertlene.

I tillegg til å studere genuttrykking, har vi også arbeidet med genetiske assosiasjonsstudier. Noe har vært utført på SS pasienter (Eur J Immunol 2005, 35:305-317), men vi har også deltatt i et samarbeid med en gruppe i Sverige på genetiske studier av individer (ikke SS pas) som mangler spyttkjertler og/eller tårekjertler. Der ble det påvist at mutasjoner i genet som koder for fibroblast vekstfaktor 10 er assosiert med mangel på (aplasi) tåre og spyttkjertler (Nat Genet. 2005;37(2):125-7).

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Harangi M, Kaminski WE, Fleck M, Orsó E, Zeher M, Kiss E, Szekanecz Z, Zilahi E, Marienhagen J, Aslanidis C, Paragh G, Bolstad AI, Jonsson R, Schmitz G

"Homozygosity for the 168His variant of the minor histocompatibility antigen

HA-1 is associated with reduced risk of primary Sjögren's syndrome."

Eur J Immunol. 2005;35(1):305-17

PMID: 15593299

Bolstad AI, Jonsson R

"Gene therapeutics in Sjögren's syndrome."

Expert Opin Biol Ther. 2005;5(6):763-72

PMID: 15952907

Entesarian M, Matsson H, Klar J, Bergendal B, Olson L, Arakaki R, Hayashi Y, Ohuchi H, Falahat B, Bolstad AI, Jonsson R, Wahren-Herlenius M, Dahl N

"Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor 10 are associated with aplasia of lacrimal and salivary glands."

Nat Genet. 2005;37(2):125-7

PMID: 15654336

Hjelmervik TO, Petersen K, Jonassen I, Jonsson R, Bolstad AI

"Gene expression profiling of minor salivary glands clearly distinguishes primary Sjögren's syndrome patients from healthy control subjects."

Arthritis Rheum. 2005;52(5):1534-44

PMID: 15880807

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Hjelmervik TO, Lindqvist AK, Petersen K, Jonassen I, Jonsson R, Holmdahl R, Bolstad AI.

"The influence of Nss1/Id5 loci on sialadenitis and salivary gland gene expression in congenic mice models."

Manuscript

Hjelmervik TO, Lindqvist AK, Petersen K, Jonassen I, Jonsson R, Holmdahl R, Bolstad AI.

"The influence of Nss1/Id5 loci on sialadenitis and salivary gland gene expression in congenic mice models."

Arthritis Rheum 2005; 52; (9) S374. Abstract no. 957. American College of Rheumatology 69th Annual Scientific Meeting, 2005, San Diego, USA.

Strategiske midler - forprosjekt 911240:

Pasientsikkerhet, forprosjekt

Prosjektansvarlig: **Marit Boyesen** (marit.boyesen@his.no), Universitetet i Stavanger

Programplanen for forskning innen pasientsikkerhet beskriver aktuelle temaer for forskning vedrørende risiko innen pasientbehandling i helsesektoren.

Programmets mål er å frembringe kunnskap som kan gi en bedre forståelse av pasientsikkerhet og et bedre grunnlag for risikohåndtering innenfor helsesektoren. Viktige delmål er å bidra til konkretisering av premissene for pasientsikkerhet, å etablere overordnede prinsipper, metoder og modeller for styring av risiko innen pasientsikkerhetsområdet, å studere pasientsikkerhet i et videre samfunnsperspektiv og å studere hvordan ulike måter å organisere risikohåndtering på kan påvirke pasientsikkerheten.

Den største kunnskapsmessige utfordringen når det gjelder pasientsikkerhet er å bygge bro mellom ulike profesjons- og forskningsbaserte perspektiver innen helsesektoren. Dette programmet ønsker derfor å inkludere forskningsprosjekter som innebærer ulike tilnærminger til, og perspektiver på, pasientsikkerhet.

Det er definert følgende hovedtemaer for forskning i programmet:

- Prinsipper og modeller for risikostyring innen pasientsikkerhet
- Sikkerhetskultur, risikopersepsjon og kommunikasjon i helsesektoren
- Håndtering av feil og avvik i helsesektoren
- Pasientsimulering og interaktiv læring for økt pasientsikkerhet

Innenfor hvert av disse temaene gir forskningsprogrammet rom for å definere ulike prosjekter med tilknytning til pasientsikkerhet. Det er forutsatt at prosjekter som gjennomføres innenfor programmet er langsiktige og har et omfang og en dybde som tilsvarer doktorgradsnivå. Det forutsettes videre at undervisning og forskning innen pasientsimulering ved det planlagte Akuttmedisinske Senter for Læring og Forskning i Stavanger vil spille en sentral rolle i utviklingen av prosjekter.

Strategiske midler - forskningsprogram 911249:

Pasientsikkerhet - prinsipper og modeller for risikostyring

Prosjektansvarlig: **Marit Boysen** (marit.boyesen@his.no), Universitetet i Stavanger

Pasientsikkerhet - en risikobasert tilnærming

Et arbeid som bygger på et kunnskaps- og beslutningsorientert perspektiv på risiko. Dr.gradsstudent er tilsatt.

Overordnet målsetting for prosjektet er å utvikle prinsipper, metoder og modeller med utgangspunkt i en risikoinformert tilnærming for å oppnå pasientsikkerhet på en ressurseffektiv måte. Et kunnskaps- og beslutningsorientert perspektiv på risiko legges til grunn, der usikkerhet knyttet til konsekvenser og utfall uttrykkes, kvantitativt og kvalitativt. Hoveddelen av prosjektet gjennomføres som et dr.gradsprosjekt. Kandidaten er tilsatt fra 1/10-05, og startet arbeidet med kursdelen. En del aktuelle problemstillinger er identifisert, og relevant litteratur samlet inn.

Prosjektet vil bestå av flere delprosjekter. Foreløpig er følgende identifisert:

1. Gjennomgang av relevant litteratur innenfor området pasientsikkerhet og arbeider knyttet til bruk av risikostyring innen dette området.
2. Etablering av overordnede prinsipper for styring av risiko i en pasientsikkerhetssammenheng. Sentralt her står både analyse av risiko, vurdering av risiko, risikoaksept, risikokommunikasjon, risikoindikatorer, kost-nytte, og beslutningsprosesser under usikkerhet.
3. Utvikling av egnede metoder og modeller.
4. Eksempler på anvendelser

Risikostyringen vil ta utgangspunkt i det kunnskaps- og beslutningsorienterte perspektivet på risiko som er utviklet de siste 10 årene og dokumentert i Aven (2003), Aven m.fl. (2004), Aven and Kristensen (2005) og Aven m.fl. (2006).

Aven, T. (2003) Foundations of Risk Analysis – A knowledge and decision oriented perspective, Wiley, N.Y., 2003.

Aven, T., Nilsen, E. and Nilsen, T. (2004) Economic risk – review and presentation of a unifying approach. Risk Analysis, 24, 989-1006.

Aven, T. and Kristensen, V. (2005) Perspectives on risk – Review and discussion of the basis for establishing a unified and holistic approach. Reliability Engineering and System Safety, 90, 1-14.

Aven, T., Vinnem, J.E. and Wiencke, H.S. (2006) A decision framework for risk management. Reliability Engineering and System Safety, to appear.

Senvirkninger etter behandling for testikkelkreft med vekt på fertilitet og hørsel.

Prosjektansvarlig: **Marianne Brydøy** (mbry@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Nedsatt fertilitet og andre seneffekter av testikkelkreftbehandling

Vi har tidligere rapportert at 71 % av testikkelkreftpasienter som forsøkte å bli far, lyktes innen 15 år etter diagnosen, med en variasjon fra 48 % til 92 % avhengig av gitt behandling. Vi har nå studert sæd kvalitet og hormoner relatert til fruktbarhet. Nærmere halvparten viser tegn til nedsatt fruktbarhet. Andre typer seneffekter er også kartlagt.

I 1998-2002 ble det gjennomført en landsomfattende undersøkelse av menn behandlet for testikkelkreft i Norge i 1980-1994. Hele 1463 menn deltok i studien som kartla ulike sider ved fysisk og psykisk helse. Fra denne undersøkelsen har vi tidligere rapportert oppnådd farskap blant de som forsøkte å få barn. Femten år etter diagnosen var 71 % blitt fedre, men det varierte fra 48 % til 92 % i forhold til gitt behandling.

Vi har nå analysert hormoner relatert til fertilitet hos 1198 menn under 65 år. En sædprøve ble også analysert hos 348 av disse. Nitten prosent av mennenes sædprøver inneholdt ingen sædceller, men dette varierte fra 10 % blant menn der operasjon var tilstrekkelig behandling til 43 % blant de som ble behandlet med mer enn fire cellegiftkurer. Totalt hadde 49 % lavere sædkonsentrasjon enn det som regnes for normalt (varierte fra 38 til 71 % i forhold til behandling). Follikkel stimulerende hormon gjenspeiler sædproduksjonen, og en forhøyet verdi som tyder på nedsatt produksjon, ble funnet hos 42 % av de 1198 mennene (varierte fra 31 til 72 % i behandlingsgruppene). En testosteronverdi i blodet under normalnivå eller bruk av testosterontilskudd ble funnet hos 8 % av de som bare ble operert, 15 % av de som fikk strålebehandling, og 18 % av de som fikk cellegift. Vi fant at FSH og sædkonsentrasjon, men ikke testosteron, var signifikant assosiert med hvorvidt mennene hadde lyktes i å bli far.

Vi har også sett på andre kjente bivirkninger av cellegiftbehandling for testikkelkreft for å kartlegge langtidsforekomsten av disse. Denne studien er basert på hva mennene selv svarte i et tilsendt spørreskjema.

Skader av nerver som arter seg som prikking og stikking i hender og føtter er nokså vanlig kort tid etter behandling med cisplatin, en av cellegiftene som inngår i behandlingen. Disse symptomene kan imidlertid være forbigående eller avta med tiden. Vi fant at ca 30 % av de som var behandlet med mer enn 4 cellegiftkurer vedvarende hadde "en del" eller "mye" slike plager. Dette tilsvarer en 3.6-3.9 ganger så stor sannsynlighet som de som var behandlet med kirurgi alene. Etter lavere cellegiftdoser hadde 18 % slike plager fra føttene.

Raynauds fenomen arter seg som kalde og hvite fingre og tær, en bivirkning som kan være spesielt plagsom i et relativt kaldt land som Norge. Sammenlignet med kirurgi, fant vi økt forekomst av dette både blant de med lave og høye cellegiftdoser, og 49 % av de behandlet med mer enn 4 kurer rapporterte kalde/hvite fingre.

Cisplatin kan også skade hørselen, men vi fant ingen signifikant forskjell mellom menn behandlet med kirurgi og de som fikk opp til 4 cellegiftkurer. Blant de med høyere cellegiftdoser var det imidlertid 37 % som rapporterte øresus, og 25 % nedsatt hørsel, hhv 3,9 og 2,3 ganger sannsynligheten for dem behandlet med kirurgi alene.

De som var behandlet med strålebehandling hadde ikke signifikant økt forekomst av disse symptomene sammenlignet med de som ble behandlet med kirurgi alene.

Vi konkluderer med at bivirkninger etter cisplatin-basert cellegift er vedvarende hos mange av de som er behandlet for testikkelkreft.

Med unntak av farskapsdataene er disse data ikke publisert. Vi ønsker derfor ikke at det formidles til media før artiklene er publisert.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Brydøy M, Fosså SD, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, Dahl O
"Paternity following treatment for testicular cancer."
J Natl Cancer Inst. 2005;97(21):1580-8
PMID: 16264178

3 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Brydøy M, Fosså SD, Bremnes RM, Klepp O, Wist EA, Dahl O
"Gonadal hormones, sperm counts and post.treatment paternity in long-term survivors of unilateral testicular cancer"
ECCO, Paris, november 2005

Saxman S
"Doctor... Will I Still Be Able To Have Children?"
J Natl Cancer Inst. 2005 Nov 2;97(21):1557-9 (Editorial, relatert til vår artikkel i JNCI)

Fromer MJ
"Norwegian Study Shows Increasing Likelihood of Paternity following Treatment for Testicular Cancer"
Oncology Times. 2005 Dec; Volume XXVII (24): 9-12 (Omtale av artikkelen i JNCI)

Forskningsprosjekt 911109:

Multiple Sclerosis. Gene Expression Profiling of Histopathological and Clinical heterogeneity

Prosjektansvarlig: **Lars Bø** (labo@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for Multipel sklerose.

Er multipel sklerose flere ulike sykdommer?

Multipel sklerose (MS) er en hyppig årsak til invaliditet hos unge. Sykdomsforløpet arter seg ulikt fra pasient til pasient, og er vanskelig å forutsi. - Vi undersøker om sykdomsmekanismene kan være forskjellige hos ulike MS-pasienter, sier prosjektleder Lars Bø ved Nasjonalt kompetansesenter for Multipel sklerose på Haukeland Universitetssykehus.

MS er kjennetegnet ved at det oppstår flekker med betennelse i hjerne og ryggmarg, hvor isolasjonsmaterialet rundt nervetrådene er fjernet. Dermed skades nervetrådene. Konsekvensene er at ledningen av nerveimpulser hemmes.

MS er en ulikeartet sykdom, sykdomsforløpet kan arte seg forskjellig og er vanskelig forutsigbart hos den enkelte pasient. Også fordelingen av flekker i hjernen og det mikroskopiske bildet av disse er ulikeartet. MS kan derfor være et samlebegrep på ulike sykdomsbilder som trenger forskjellig behandling og har forskjellig prognose.

- Vi tar i dette forskningsprosjektet sikte på å bruke såkalt mikromatriseteknikk for å undersøke disse forskjellene nærmere, sier prosjektleder Bø.

- Vi vil studere hvilke gener som "slås av og på" i og utenfor sykdomsflekker i hjernevev fra avdøde MS pasienter.

Teknikken som brukes i prosjektet gjør det mulig å studere flere tusen gener samtidig.

- Vi vil lete etter mønstre i hvilke gener som slås av og på, og sammenholde slike mønstre med kliniske data, herunder røntgenfunn (MRI), mikroskopiske patologiundersøkelser, blodprøver, og spinalvæskefunn.

På denne måten søker forskningsgruppen å komme fram til en "molekylær" klassifikasjon av MS som kan brukes til å tilpasse behandlingen avhengig av sykdomsgruppe, og å kunne gi pasientene en mere nøyaktig prognose.

Forskningsprosjektet utføres i samarbeid med MS-senteret ved VU medisch centrum, et universitetssykehus i Amsterdam. Første del av prosjektet har gått ut på å analysere et obduksjonsmateriale ved sykehuset i Amsterdam, for å finne hvilket vev som er egnet for mikromatriseundersøkelsene, og å se om det ved mikroskopiske undersøkelser er holdepunkt for at sykdomsmekanismene er ulikeartet. Denne første delen er avsluttet, resultatene viser at ved kronisk MS finner en ikke de samme forskjellene i sykdomsmekanismer som tidligere er beskrevet ved de mer sjeldne akutte MS-formene. Forskningsgruppen arbeider nå videre i samarbeid med en forskningsgruppe i Nottingham i England med studier av forskjeller mellom to hovedforløpsformer av MS: primær progressiv MS og sekundær progressiv MS. En har også startet med neste steg som er mikromatriseundersøkelsene. Denne delen av prosjektet skjer i samarbeid med postdok., forsker Christine Stansberg og professor Vidar Steen ved Senter for Medisinsk Genetikk og Molekylærmedisin.

8 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Rocca MA, Hickman SJ, Bö L, Agosta F, Miller DH, Comi G, Filippi M
"Imaging spinal cord damage in multiple sclerosis."
J Neuroimaging. 2005;15(4):297-304
PMID: 16254392

Geurts JJ, Bö L, Pouwels PJ, Castelijns JA, Polman CH, Barkhof F
"Cortical lesions in multiple sclerosis: combined postmortem MR imaging and histopathology."
AJNR Am J Neuroradiol. 2005;26(3):572-7
PMID: 15760868

Geurts JJ, Wolswijk G, Bö L, Redeker S, Ramkema M, Troost D, Aronica E
"Expression patterns of Group III metabotropic glutamate receptors mGluR4 and
mGluR8 in multiple sclerosis lesions."
J Neuroimmunol. 2005;158(1-2):182-90
PMID: 15589052

Vos CM, Geurts JJ, Montagne L, van Haastert ES, Bö L, van der Valk P, Barkhof F, de Vries HE
"Blood-brain barrier alterations in both focal and diffuse abnormalities on
postmortem MRI in multiple sclerosis."
Neurobiol Dis. 2005;20(3):953-60
PMID: 16039866

Brink BP, Veerhuis R, Breij EC, van der Valk P, Dijkstra CD, Bö L
"The pathology of multiple sclerosis is location-dependent: no significant complement
activation is detected in purely cortical lesions."
J Neuropathol Exp Neurol. 2005;64(2):147-55
PMID: 15751229

van Horssen J, Bö L, Vos CM, Virtanen I, de Vries HE
"Basement membrane proteins in multiple sclerosis-associated inflammatory cuffs:
potential role in influx and transport of leukocytes."
J Neuropathol Exp Neurol. 2005;64(8):722-9
PMID: 16106221

Rocca MA, Hickman SJ, Bö L, Agosta F, Miller DH, Comi G, Filippi M
"Imaging the optic nerve in multiple sclerosis."
Mult Scler. 2005;11(5):537-41
PMID: 16193891

Gilmore CP, DeLuca GC, Bö L, Owens T, Lowe J, Esiri MM, Evangelou N
"Spinal cord atrophy in multiple sclerosis caused by white matter volume loss."
Arch Neurol. 2005;62(12):1859-62
PMID: 16344343

6 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Geurts JJG, Bö L, Blezer ELA, van der Toorn A, Vrenken H, Pouwels PJW, Castelijns JA, Polman CH, Barkhof F.
"Imaging cortical lesions and NAGM at high and standard field-strength (4.7T and 1.5T): combined post-mortem MRI and
histopathology"
ECTRIMS, Multiple Sclerosis 2005 11: S8-S9 Suppl. 1.

Bö L, Brink BP, Breij EC, Veerhuis R, van den Bergh CS, Yan R, Dijkstra CD, van der Valk P.
"Homogenous MS lesion pathology in unselected autopsy material."
ECTRIMS, Multiple Sclerosis 2005 11: S42-S42 Suppl. 1

Bö L, Geurts JJG, van der Valk P, Polman CH, Barkhof F.
"General subpial cortical demyelination in multiple sclerosis"
ECTRIMS, Multiple Sclerosis 2005 11: S42-S42 Suppl. 1

Hooper-van Veen T, Dijkhuizen M, Sher F, Uitdehaag BMJ, Verweij CL, Ravid R, Bö L, Huitinga I.
"CCR5 and CCL5 genes, perivascular leukocyte infiltration, and disease course in MS patients"
ECTRIMS, Multiple Sclerosis 2005 11: S115-S115 Suppl. 1

Gilmore C, Geurts JJG, Evangelou N, Bot J, van Schijndel R, Pouwels PJW, Barkhof F, Bö L.
"Sensitivity of high-resolution MRI for detecting grey matter demyelination in the spinal cord in multiple sclerosis: a post-
mortem MRI-histopathological correlative study."
ECTRIMS, Multiple Sclerosis 2005 11: S149-S149 Suppl. 1

Gilmore CP, Bö L, Owens T, Lowe J, Esiri MM, Evangelou N.
"Extensive grey matter demyelination occurs in the spinal cord in multiple sclerosis."
ECTRIMS, Multiple Sclerosis 2005 11: S179-S179 Suppl. 1

Forskningsprosjekt 911108:

Specific chromosomal aberrations as prognosticators in lymph-node negative breast cancer

Prosjektansvarlig: **Jan P. A. Baak** (jpabaak@yahoo.com), Helse Stavanger HF

Molecular markers and proliferation in breastcancer outcome prediction

Growth speed is the strongest prognostic factor of outcome in node-negative young breast cancer patients. When treated with chemotherapy after the operation survival is excellent when proliferation is low, while patients with combined high proliferation and a fibrotic focus (a hypoxia marker) have a very poor outcome in spite of chemotherapy.

Invasive breast cancer (IBC) occurs frequently and many patients die. Adjuvant systemic chemotherapy=ASCT (cytostatic drugs after the operation in patients without overt distant metastases) improves survival but may have serious side effects. Using current Norwegian Breast Cancer Group (NBCG) guidelines 90% of all young node-negative IBCs receive ASCT but only 20-25% needs it. This must be improved. Growth speed is a strong prognosticator and an important therapeutic target. The strongest, simplest, well reproducible proliferation prognosticator is the mitotic activity index=MAI. MAI<10 & MAI≥10 have 92% and 70% survival in non-ASCT treated node-negative IBCs. A special chromosome abnormality (gain of chromosome 3q), was even stronger prognostic than the MAI, while DNA loss in chromosome 1p correlated with high MAI. The goal of this project therefore is to further unravel these important chromosomal findings in a total of 702 patients (2 separate groups). First, all IBCs in Rogaland were collected between 1978 and 1995, in total 1169 patients. These patients were of all ages, sizes and stages; they behave very differently. Therefore all 148 node-negative long follow-up IBC patients <55 years treated with adjuvant chemotherapy were selected. The second group consists of a large material of 516 Dutch node-negative patients who NOT had received any form of ASCT. Both patients groups had very long follow-up and were consecutive, i.e. not selected. We concentrated on four promising genes: PIK3CA, PTEN, ARH1 and HIF1α. The PIK3CA gene can activate many proteins which finally regulate the cancer cells. These proteins together are called the Akt pathway. The most important of these proteins (p110α, Akt, mTOR, and the suppressor protein PTEN) were selected and their expression analyzed both in the cytoplasm and nuclei of the breast cancer cells. Loss of the ARH1 gene on chromosome 1p31 was determined by PCR techniques (Loss of Heterozygosity) and the fibrotic focus (FF) was used as an surrogate marker for hypoxia (HIF1α). The MAI was assessed independently by two persons and is very well reproducible. Furthermore, the usual prognostic factors of all patients (age, tumour diameter, histological type and grade, tubule formation, nuclear atypia, oestrogen and progesterone receptor) were studied. To analyze which factors determine that ASCT will be successful, the Norwegian and Dutch patients (which otherwise did not differ) were compared. From the results, the following conclusions can be drawn. The MAI is the strongest prognostic factor in both patients groups, and also the strongest predictor for chemotherapy success. Although correlations between p110α, pAkt and mTOR were found, none of the Akt pathway members had additional prognostic value to the MAI. Finally, ARH1 deletion is associated with loss of p21 (a cell cycle suppressor) but this does not result in high MAI.

Clinically most important is the following. Patients with a MAI<3 treated with adjuvant chemotherapy have an excellent survival rate even 15 years after the operation. In contrast, patients with combined MAI≥10 and FF have a very poor survival in spite of ASCT and therefore may be candidates for other treatment than conventional adjuvant chemotherapy.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Baak JP, Colpaert CG, van Diest PJ, Janssen E, van Diermen B, Albernaz E, Vermeulen PB, Van Marck EA
"Multivariate prognostic evaluation of the mitotic activity index and fibrotic

focus in node-negative invasive breast cancers."
Eur J Cancer. 2005;41(14):2093-101
PMID: 16153819

Baak JP, van Diest PJ, Voorhorst FJ, van der Wall E, Beex LV, Vermorken JB, Janssen EA
"Prospective multicenter validation of the independent prognostic value of the
mitotic activity index in lymph node-negative breast cancer patients younger than 55 years."
J Clin Oncol. 2005;23(25):5993-6001
PMID: 16135467

4 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Janssen EAM, Skaland I, Søiland H, Nysted A, Baak JPA
"PREDICTIVE VALUE OF AKT-PATHWAY CHARACTERISTICS, AND PROLIFERATION IN NODE-NEGATIVE INVASIVE BREAST
CANCER PATIENTS UNDER 55 YEARS"
poster PTEN pathways meeting CSHL, New York, USA

Janssen EAM, Gudlaugson E, Nysted A, Søiland H, Søreide J, Kjellevoid KH, Baak JPA
"WHICH FACTORS DETERMINE THE SUCCESS OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN NODE-NEGATIVE BREAST CANCER PATIENTS
UNDER 55 YEARS?"
In preparation

Janssen EAM, Skaland I, Søiland H, Søreide J, Nysted A, Baak JPA
"PREDICTIVE VALUE OF PROLIFERATION, PTEN AND AKT-PATHWAY CHARACTERISTICS IN NODE-NEGATIVE INVASIVE
BREAST CANCER PATIENTS UNDER 55 YEARS"
In preparation

Janssen EAM, Gudlaugson E, Nysted A, Colpaert C, Van Marck EA, Kjellevoid KH, Baak JPA
"HIGH PROLIFERATION AND FIBROTIC FOCUS IN YOUNG NODE NEGATIVE BREAST CANCER PATIENTS INDICATE A VERY
POOR SURVIVAL"
In preparation

Plutselig død - genetisk risiko

Prosjektansvarlig: **Anniken Hamang Carlsson** (anniken.carlsson@stolav.no), Universitetet i Bergen

Plutselig død – genetisk risiko

Kjennskap til genetisk risiko for plutselig død kan iverksette forebyggende tiltak, men kan også tenkes å ha store psykososiale konsekvenser. Vi gjennomfører derfor en undersøkelse i forbindelse med at pasienter som har Lang QT syndrom eller Hypertrofisk kardiomyopati i familien kommer til genetisk veiledning, for å utrede arvelig hjertesykdom

Hjertepasienter med Lang QT syndrom (LQTS) og Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) representerer nye og til dels ukjente utfordringer for helsevesenet. Pasientene har familiært overført sykdomsrisiko for alvorlig hjertesykdom, noe som medfører at de må forholde seg til en trussel om plutselig død. Familiene har ofte opplevd meget traumatiske livshendelser i form av å ha mistet en nær pårørende eller erfart at et barn mister bevisstheten som resultat av hjertesykdommen. Dødsfallene som følge av disse hjertelidelsene, er plutselige og dramatiske, og kan i mange tilfeller være første symptom på at tilstanden er i familien.

Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Barneavdelingen og Hjerteravdelingen, HUS, har siden 2001 hatt et tilbud om medisinsk genetisk utredning og veiledning av familier med arvelig hjertesykdom i Helse Vest. Ved Rikshospitalet startet et slikt tilbud i 2004 og ved St. Olavs Hospital i 2005. Målsetting med tilbudet er å tilby pasient og deres familier et bedre tilbud for kardiologisk og medisinsk genetisk utredning og oppfølging i samsvar med lovverket, samt å øke kunnskapen om disse hjertesykdommene blant pasienter, deres familier og helsepersonell.

Kunnskapen om bærerstatus vil også få innvirkning på viktige valg i livet til pasientene som valg av yrke eller omskolering, valg om å bli gravid samt en rekke andre begrensninger som utøvelse av konkurransesport. En genetisk veiledning for disse tilstandene må også ta høyde for å gi livsstilsråd, så det forebyggende aspektet er absolutt til stede.

Hovedhypotesen i prosjektet er at gentesting, og også tilbudet om gentest alene, kan ha store konsekvenser for livet til pasienten og pasientens familie, og ikke bare medisinske konsekvenser. Det er viktig å få kunnskap om hvordan pasientene og familiene har det i forhold til å ha risiko for arvelig hjertesykdom, og hvordan fagfeltet på best mulig måte skal ivareta behovet for veiledning og oppfølging ved gentesting.

Prosjektet startet inklusjon av pasienter i 2005 og planlegges å være avsluttet i 2009. Datainnsamlingen er kommet godt i gang ved de medisinsk genetiske avdelingene i Norge. Det er ønskelig med 250 respondenter. Betydningen av genetisk veiledning vil måles med en spørreskjemapakke med velkjente og validerte spørreskjema. Studien er prospektiv, og det vil samles inn data før genetisk veiledning, umiddelbart etter, etter 4 uker, 6 mnd og ett år. Prosjektet er godkjent REK og NSD.

Det er svært lite kunnskap om de psykososiale konsekvenser av å leve med LQTS eller HCM. Slik kunnskap vil være viktig for den enkelte pasient og dennes familie, samt for helsepersonell i kontakt med pasientgruppen. Studien vil også være viktig for å kartlegge hvem som er sårbare og hvem som er bedre rustet til å takle sykdom og risiko, med stor betydning for den samfunnsmessige prioritering av helseressurser ved fremtidig utredning av familier med arvelige hjertelidelser.

Relatert forskningspublikasjon: Carlsson AH, Bjorvatn C, Engebretsen LF, Berglund G, Natvig GK. Psychosocial factors associated with quality of life among individuals attending genetic counseling for hereditary cancer. J Genet Couns. 2004 Oct;13(5):425-45.

Forskerutdanning - dr.grad 911080:

Identifisering av genforandringer, epigenetiske forandringer og gene slicing i relasjon til kjemoresistens ved primær-, samt metastatisk brystkreft.

Prosjektansvarlig: **Ranjan Chrisanthar** (ranjan.chrisanthar@mbi.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for genterapi.

Genforandringer som årsak til kjemoresistans ved primær brystkreft

Kjemoresistans er hovedårsak til terapivikt og død ved de fleste kreftsykdommer. Selv om en rekke teorier er utledet på grunnlag av in vitro eksperimenter, har man så langt liten viten om årsakene til kjemoresistans in vivo.

Prosjektet tar utgangspunkt i ønske om å kartlegge genforandringer som årsak til resistens mot kjemoterapi, spesielt taxaner, ved brystkreft.

Gjennom en nasjonal studie har vi tilgang til 115 brystkreft tumores der pasienter er randomisert og behandlet prospektivt med taxol, videre et tilsvarende antall pasienter randomisert til primærbehandling med epirubicin monoterapi. For tumores i begge armer ønsker vi å karakterisere genforandringer assosiert med manglende respons. Ved at de pasienter som ikke responderte på primærbehandling ble krysset over til den andre behandlingsarm, gir dette mulighet for å evaluere respons / manglende respons på det alternative regime hos de som oppviste primærresistens.

Resultat så langt: Total RNA og genomisk DNA er blitt rensset. cDNA er blitt syntetisert. Det er gjort mutasjonsanalyse av TP53, PTEN, CHK2, p14, p16 og andre gen kandidater i TP53 kaskaden ved sekvens analyse. Funn er blitt verifisert med uavhengig cDNA.

Det er også gjort endel hypermetylerings analyse for aktuelle genkandidater. I det påfølgende arbeid vil det bli gjort genanalyser og funksjonelle studier som er direkte knyttet til funn som er oppdaget ved genanalyse.

Preliminære data foreligger allerede for taxol-armen, og viser interessante funn, i det det ser ut til å foreligge gen-assosiasjoner som ikke er påvist tidligere. Samtidig med at vi planlegger publisering av de første delfunn i 2006 pågår det videre arbeidet med analyser av andre mulige gener.

Forskningsprosjekt 911095:

Nyrenes rolle i tidlig og sen hypertensjon

Prosjektansvarlig: **Rolf Espen Falk Christiansen** (rchr@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Nyrenes rolle i tidlig og sen hypertensjon

Nyrenes rolle i tidlig og sen hypertensjon.

Videre arbeid på tidligere fullført prosjekt vedrørende hypertensjon i dyremodell for essensiell hypertensjon. Arbeidet tidligere blant annet med mekanismer for proteinuri ved hypertensjonsskadede nyre.

Arbeidet videre med delprosjekter ifra opprinnelig doktorgradsarbeid i 2004. Teoretisk tenkte en seg at en proteinurisk tilstand kan skyldes primært endringer i ladningsbarriæren eller størrelsesbarriæren i nyrenes glomeruli. Benyttet tidligere en modell for evaluering av glomerulær ladningsbarriere ved hypertensiv nyreskade i en dyremodell. Har nå arbeidet videre med den samme modellen ved andre tilstander av proteinuri og studert dette i en dyremodell for nefrotisk syndrom. Bearbeider nå manuskriptet "The glomerular charge barrier in Passive Heymann Nephritis" med tanke på publisering.

Strategiske midler - belønning NFR 911146:

Onkologi og hematologi (NFR-evaluering)

Prosjektansvarlig: **Olav Dahl og Øystein Bruserud** (odah@helse-bergen.no), Helse Bergen HF og Universitetet i Bergen

Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for genterapi.

Klinisk translasjonsforskning - strategisk satsning

De samarbeidende gruppene har arbeidet videre med molekylær karakterisering av grunnlaget for kjemoresistens ved brystkreft, eksperimentell genterapi samt karakterisering av og registrering av behandlingseffekter ved akutt myelogen leukemi. En rekke proteinmarkører er farget i vevsmikromatriser fra colorectal cancer som fikk adjuvant kjemoterapi.

Brystkreftgruppen har arbeidet videre med genfaktorer som årsak til kjemoresistens ved brystkreft. Dette har hovedsakelig dreid seg om påvisning av genforandringer i apoptose-veiene med undersøkelse av gener relatert til p53. Således har vi i 2005 kunne påvise at en ny polymorfisme i MDM2-genet samspiller med p53 mutasjoner som årsak til kjemoresistens (submitted). Videre har vi arbeidet med cyclin-amplifikasjonene foruten forandringer i både retinoblastom-genet og hypermetylering av cyclin kinase hemmere. Disse forandringer vil bli suksessivt publisert i 2006. Samtidig er vi i gang med studier over ny neoadjuvant protokoll foruten ved metastatisk brystkreft. Arbeidet med molekylærgenetiske analyser i protokoll over kjemoresistens ved malignt melanom er i oppstartfasen, og i løpet av siste halvår 2005 ble flere metodologiske problemer løst som man er nå i gang med analyser på selve materialet. Midlene har vært nyttet i prosjektdrift.

Forskningen ved Hematologisk seksjon, Haukeland Universitetssykehus er konsentrert omkring sykdommen akutt myelogen leukemi (AML). Dette er en aggressiv sykdom som hovedsakelig rammer voksne over 60 år. Behandlingsresultatene hos voksne langt dårligere enn hos barn med leukemi. Vi vil øke vår kunnskap om AML både når det gjelder sykdomsutvikling og behandlingseffekt. Dette gjør vi både gjennom eksperimentelle undersøkelser, detaljkarakterisering av leukemiceller isolert fra pasienter og ved å prøve nye behandlingsformer i pasientbehandlingen. Midlene fra Helse Vest har kommet Øystein Bruseruds gruppe til nytte først og fremst gjennom studier av (i) effekt av hypoksi på akutt myelogen leukemi (AML) celler, spesielt med studier av transkripsjonsfaktoren HIF-1 α ; og funksjonelle effekter på ekstracellulær signalering; og (ii) studier av løselige mediatorsubstanser med Luminex-teknologi.

Angiogenese er viktig både i sykdomsutvikling og for resistens mot behandling ved flere ulike leukemier, inkludert AML. I Nils Glenjens doktoravhandling fra 2004 var mekanismer for angiogenese ved AML et sentralt tema, og dette arbeidet er ført videre av universitetsstipendiat Kimberley Hatfield og som et teknisk samarbeid med ingeniør Siv Lise Bedringaas. I fortsettelsen av dette arbeidet har vi benyttet de teknikker som er utviklet i samarbeidsprosjektet for å se på regulering av HIF-1 α i AML celler. I dette arbeidet ser vi både på intracellulær signalering og frisettingen av ekstracellulære angioregulatoriske mediatorer som respons på hypoksi. En publikasjon som representerer karakterisering av de eksperimentelle grunnlagsmodellene er innsendt, en annen vil bli innsendt første halvår av 2006 sammen med arbeidet som inkluderer studiene av HIF-1 α .

Luminexteknologien ble etablert ved seksjonen i løpet av andre halvår 2005. Vi har allerede god erfaring med instrumentet som muliggjør multiple analyser fra små prøvevolum. Instrumentet er nå fullfinansiert. Vi bruker denne teknologien i flere av våre prosjekter, inkludert studier av effekt av nye medikamenter på AML celler. Teknologien vil utvilsomt bedre kvaliteten på våre undersøkelser ved at den mulig multiple analyser med bruk av lite biologisk materiale, dette siste er avgjørende når man arbeider med pasientceller. Midler er brukt til delfinansiering av forskningstekniker og utstyr (Luminex).

Olav Dahl har sammen med de andre gruppene som strategisk satsning kjøpt Leica spesialmikroskop med mulighet for automatisk digitalisering av vevsmikromatriser.

7 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Lønning PE, Sørli T, Børresen-Dale AL

"Genomics in breast cancer-therapeutic implications."

Nat Clin Pract Oncol. 2005;2(1):26-33

PMID: 16264853

Geisler J, Haynes B, Anker G, Helle H, Ekse D, Dowsett M, Lønning PE

"Treatment with high-dose estrogen (diethylstilbestrol) significantly decreases plasma estrogen and androgen levels but does not influence in vivo aromatization in postmenopausal breast cancer patients."

J Steroid Biochem Mol Biol. 2005;96(5):415-22

PMID: 16168635

Olsnes Marta, Motorin D, Rynningen A, Zaritskey Y, Bruslerud O

"T lymphocyte chemotactic chemokines in acute myelogenous leukemia (AML): local release by native human AML blasts and systemic levels of CXCL10 (IP-10), CCL5 (RANTES) and CCL17 (TARC)."

Cancer Immunol Immunother. 2005:1-11

PMID: 16267679

Lønning PE, Geisler J, Krag LE, Erikstein B, Bremnes Y, Hagen AI, Schlichting E, Lien EA, Ofjord ES, Paolini J, Polli A, Massimini G

"Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer."

J Clin Oncol. 2005;23(22):5126-37

PMID: 15983390

Huszthy PC, Svendsen A, Wilson JM, Kotin RM, Lønning PE, Bjerkvig R, Hoover F

"Widespread dispersion of adeno-associated virus serotype 1 and adeno-associated virus serotype 6 vectors in the rat central nervous system and in human glioblastoma multiforme xenografts."

Hum Gene Ther. 2005;16(3):381-92

PMID: 15812233

Geisler J, Lønning PE

"Aromatase inhibition: translation into a successful therapeutic approach."

Clin Cancer Res. 2005;11(8):2809-21

PMID: 15837728

Glimelius B, Dahl O, Cedermark B, Jakobsen A, Bentzen SM, Starkhammar H, Grönberg H, Hultborn R, Albertsson M, Pahlman L, Tveit KM

"Adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: A joint analysis of randomised trials by the Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group."

Acta Oncol. 2005;44(8):904-12

PMID: 16332600

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Siv Lise Bedringaas, Kimberley Hatfield, Gry Sjøholt, Lars Helgeland#, Jørn Skavland, Olav Dahl\$, Øystein Bruslerud, Bjørn Tore Gjertsen

"Hypoxic responses in acute myeloid leukaemia (AML)"

Cell signalling World 2006, Luxembourg, Januar 2006

Multippel sklerose og svangerskap

Prosjektansvarlig: **Julie Dahl** (juda@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose.

Svangerskap og fødsel ved MS.

Multippel sklerose (MS) debuter vanligvis i 30 års alderen (20-40 år) og dobbelt så mange kvinner som menn får sykdommen. Sykdommen debuterer således i kvinners fruktbarhetsalder, men det er begrenset kunnskap om hvordan svangerskap og fødsel påvirkes av MS og motsatt.

Kvinner med MS ble frarådet svangerskap og tidvis også rådet til provosert abort helt frem til tidlig på 1980-tallet. Dette var sannsynligvis basert på enkeltrapporter om at det oppstod MS symptomer hos MS-kvinner under graviditet eller like etter fødsel. I løpet av de siste tiårene er det imidlertid kommet noen rapporter på at attackrate reduseres under svangerskap, særlig i siste trimester og at det er noe økt rate de første 3-6 månedene etter fødsel. Totalt sett er det rapportert ingen endring i attackrate sammenliknet med raten før svangerskap, og det er heller ingen endring av permanent funksjonssvikt. Magnetisk resonanstomografi (MR) analyser tyder også på redusert sykdomsaktivitet under selve graviditeten. På bakgrunn av dette har frekvensen av svangerskap økt hos kvinner med MS. Vi har nå ved gjennomgang av Medisinsk fødselsregister sett en 8-dobling, fra 1970-tallet og frem til i dag, av fødsler hos kvinner med MS. Det er imidlertid svært begrenset kunnskap om hvordan MS sykdommen påvirker svangerskapet og det nyfødte barnet. To mindre studier antyder normal distribusjon av vekt og hodeomkrets hos nyfødte barn av MS-kvinner og få svangerskaps- eller fødselskomplikasjoner.

Den økte tallet av fødsler hos MS kvinnen gir et stadig økende behov for informasjon til kvinner/familier med MS om nettopp denne problemstillingen. I tillegg er det også økende forespørsel fra gynekologer, jordmødre og anestesileger om råd i forbindelse med forløsningsmetoder, keisersnitt og anestesi hos gravide MS kvinner både i Norge og internasjonalt.

Medisinsk fødselsregister og Nasjonalt MS register og kobling av data fra disse registre, gir oss nå en unik tilgang på et stort materiale av personer med MS. Medisinsk fødselsregister har registrert variabler relatert til svangerskap og fødsel helt siden 1967. Registeret inneholder så godt som alle fødsler i hele Norge ved at jordmødre har innarbeidet utfylling av skjema som en del av sine rutiner i forbindelse med fødsler. Registeret inneholder nå informasjon fra over 2,1 millioner fødsler.

Nasjonalt MS register ble opprettet i 1998, og Nasjonalt kompetansesenter for MS er ansvarlig for registeret. Registeret startet registrering våren 2001 og runder nå ca. 3000 pasienter som utgjør anslagsvis 50 % av alle pasienter. Registeret er således under oppbygging og en økning til 4000 pasienter i løpet av 1-2 år vil være en realistisk målsetning. Registrering krever informert, skriftlig samtykke fra den enkelte MS pasient.

Ved hjelp av data fra de to registrene vil vi kartlegge hvordan svangerskap, fødsel og det nyfødte barn påvirkes av MS sykdom hos mor, og omvendt, hvordan svangerskap og fødsel påvirker MS sykdom hos mor. Resultatene vil kunne brukes til å vurdere om tiltak og anbefalinger vedrørende svangerskap og fødsel ovenfor kvinner med MS bør revideres.

Prosjektet er delt i 5 delmål.

1. Hvordan påvirker MS hos mor svangerskap, selve fødselsforløpet og den nyfødte?
2. Hvordan påvirker mors MS sykdom og perinatale faktorer risikoen for senere utvikling av MS?

3. Er det forskjell i forløpet av svangerskap og fødsel før og etter debut av MS sykdom?
4. Hvordan påvirker svangerskap og fødsel MS sykdom hos mor?
5. Hvordan påvirker forløsningsmetode og anestesi mors MS sykdom?

Prosjektet gjøres i samarbeid med Nasjonalt kompetansesenter for MS, Medisinsk fødselsregister og Universitetet i Bergen.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Hoff JM, Gilhus NE
"Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis."
Neurology. 2005;65(12):1961-3
PMID: 16380620

3 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Hoff JM, Gilhus NE
"Pregnancy, delivery and birth outcome in women with multiple sclerosis"
Abstract/oral presentation EFNS Sep 2005

Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Gilhus NE
"Pregnancy, delivery and birth outcome in women with a history of optic neuritis"
Abstract/poster presentation ECTRIMS Sep 2005

Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Gilhus NE
"Pregnancy, delivery and birth outcome in women with a history of optic neuritis"
Abstract/oral presentation Nevrodagene Nov 2005

Forskningsprosjekt 911230:

Molecular Markers for Therapy Response in Colorectal and Anal cancer

Prosjektansvarlig: **Olav Dahl** (odah@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen

Genanalyser ved analcancer

Gener som er aktivert eller skrudd ned/av bestemmer egenskapene i kreftsvulster. I prosjektet analyseres hvilke mekanismer som ligger bak ulike kliniske forløp ved analcancer

Anal cancer er en betegnelse for plateepitelcarcinomer i endetarmskanalens nedre del, analkanalen. Vi har ca. 40 nye tilfeller i Norge per år. Mens behandlingen tidligere var reseksjon med fremlegging av tarm (stomi) behandles de fleste nå med stråling i kombinasjon med cytostatica. Denne behandling kan i dag kurere ca. 90 % av pasientene, men mange har plagsomme bivirkninger av behandlingen. Vår målsetning er derfor å kunne identifisere de som trenger den mest intense behandlingen og kunne gi mer skånsom behandling til de "snilleste" tumorformene.

Aktivering eller inaktivering av gener bestemmer egenskapene i en celle. Ved hjelp av moderne mikromatriseteknikk som kan identifisere 35-38 000 gener fra en prøve, har vi analysert hvilke gener som er aktivert eller inaktivert ved primære analcancer. Vi har i vårt materiale vist at svulstformene kan deles i 2 grupper, en som har et genmønster som ligner på normal slimhinne i analkanalen, mens en annen gruppe er mer innstilt på celledeling. Det er i denne gruppen vi finner pasienter som får tilbakefall eller metastaser. Der var godt samsvar mellom mikro array analysene og kvantitativ PCR for enkeltgener (Taqman analyse). Vår ambisjon er å finne ut hvilke mekanismer som ligger bak kreftutviklingen ved denne kreftformen og å kunne identifisere de "sinte" svulstene som virkelig trenger den mest intense behandlingen.

Første artikkel er nå under bearbeidelse og vi vil studere våre funn i en større serie med pasienter ved hjelp av immunhistokjemiske analyser for å få bekreftet de kliniske relasjoner mellom genproduktene (målt som proteiner) og klinisk forløp.

Prosjektet er et samarbeidsprosjekt mellom Kreftavdelingen ved professor Olav Dahl og overlege Øystein Fluge og Avd. for Medisinsk genetikk og molekylær medisin ved forsker Ove Bruland. Cand. scient Solveig Angelskår er forskningstekniker lønnet av HV prosjektmidler.

Colorectal cancer

Vi publiserte i 2005 en fellesanalyse med resultater av adjuvant kjemoterapi gitt til pasienter med kreft i colon og rectum cancer i nasjonale randomiserte studier. Fra den norske studien har vi samlet inn og laget vevsmikromatriser fra 409 av i alt 425 pasienter. Disse er nå farget på ulike proteiner (Ki67, p53, Bcl2, BAX, cox 2, caderin, XIAP etc) som vi antar kan ha betydning for respons på cytostaticabehandlingen. De første analyser av disse resultatene vil foreligge i 2006.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Brydøy M, Fosså SD, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, Dahl O
"Paternity following treatment for testicular cancer."
J Natl Cancer Inst. 2005;97(21):1580-8
PMID: 16264178

Mykletun A, Dahl AA, Haaland CF, Bremnes R, Dahl O, Klepp O, Wist E, Fosså SD
"Side effects and cancer-related stress determine quality of life in long-term survivors of testicular cancer."
J Clin Oncol. 2005;23(13):3061-8
PMID: 15860864

Glimelius B, Dahl O, Cedermark B, Jakobsen A, Bentzen SM, Starkhammar H, Grönberg H, Hultborn R, Albertsson M, Pählman L, Tveit KM

"Adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: A joint analysis of randomised trials by the Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group."

Acta Oncol. 2005;44(8):904-12

PMID: 16332600

Westermann AM, Jones EL, Schem BC, van der Steen-Banasik EM, Koper P, Mella O, Uitterhoeve AL, de Wit R, van der Velden J, Burger C, van der Wilt CL, Dahl O, Prosnitz LR, van der Zee J

"First results of triple-modality treatment combining radiotherapy, chemotherapy, and hyperthermia for the treatment of patients with stage IIB, III, and IVA cervical carcinoma."

Cancer. 2005;104(4):763-70

PMID: 15968685

Logistikk

Prosjektansvarlig: **Pål Davidsen** (pal.davidsen@geog.uib.no), Universitetet i Bergen

Logistikk – pasient- og ressursprosesser.

I prosjektet utvikles metoder, teknikker og verktøy (modellering og simulering) for studiet av pasient- og ressursprosesser der SOP og akuttmottaket ved Haukeland Universitetssykehus har vært i fokus. Studiet er utvidet nå til å omfatte sykehuset som helhet og det gjennomføres p.t. en gjennomgang av det statistiske underlagsmaterialet.

Prosjektet er forankret i ledelsen ved Haukeland universitetssykehus sitt initiativ til bedre flyt av pasienter og utnyttelse av ressurser og har så langt resultert i to masteroppgaver (primo 2006), en vitenskapelig artikkel (til review), og en rekke arbeidsrapporter. Det vil bli videreført bl.a. i form av et doktorgradsarbeid. Deler av prosjektet er lagt til grunn for sykehusets hovedprosjekt omkring pasientflyt. Vår videreføring vil støtte oppfølgingen av flytprosjektet og omfatter en bredere kartlegging av pasientflyten og de tilknyttede prosesser ved sykehuset i sin helhet, samt en vurdering av effekten av; - hurtig og korrekt diagnostisering og oppstart av behandling; - adekvat innleggelse av pasienter (unngå sattillitt-pasienter); - formalisering av behandlingsopplegget for store pasientgrupper; og - tidligere utskriving av pasienter på dagen (rom for nye pasienter). Arbeidet går videre ut på å utarbeide og evaluere policies for dimensjonering og drift av Akuttmottaket og SOP. Det kan også være aktuelt å gå inn i et nærmere studium av utfordringer som andre avdelinger står overfor.

Masteroppgavene er forfattet av hhv. Charlotte Linge (masterstudent) og Kristin Dvergsdal (masterstudent). Linge har studert flaskehals på SOP, testet 8 hypoteser og evaluert tre ulike strategier for drift av avdelingen. Som grunnlag har hun utarbeidet en modell av de menneskelige og tekniske ressurser, herunder rom / sluser ved SOP og recovery / intensiv-avdelingen, som kreves for drift. Kristin Dvergsdal har gjennomført et studium av akuttmottaket, herunder årsakene til stuvning på mottaket og tilhørende driftsproblemer. Studiet er utvidet til å omfatte sykehusets senge-avdelinger og spesialfunksjoner.

Prosjektet har bidratt til en kartlegging av relevante datakilder, og til innsamling, samordning og behandling av data fra disse kildene. Modellarbeidet har avdekket et behov for ytterligere datainnsamling idet sykehusets databasesystemer ikke er tilstrekkelig dekkende eller er fullt utnyttet. Det er en konklusjon at informasjonssystemene bør rettes inn mot en bedre forståelse og styring av sykehusets prosesser, - et arbeid som er på gang.

Hovedkildene som har vært utnyttet er Orbit, PIMS og akuttmottakets bordlister. I tillegg har prosjektdeltakerne skaffet seg prosesskunnskap gjennom hospitering ved SOP og Akuttmottaket, - dokumentert gjennom interne rapporter. Bordlistene er manuelle og sparsomme og den elektroniske 2004-versjonen er utarbeidet uten p.identifikator. Prosjektets Arne Kråkenes har utviklet en teknikk (og programvare) for rekonstruksjon av bordlistene og tilknytning mot PIMS. Hans statistiske arbeid er utvidet til å omfatte all pasientflyt, og det foreligger en modell for dynamikken i pasientbeholdningene ved de enkelte sykehusavdelingene. Dette gir verdifull informasjon om sammenhengen mellom de innledende og de oppfølgende faser av pasientløpet. Meltzerfondet er omsøkt midler til videreføring.

Prosjektet gjør omfattende bruk av programvaren Powersim Studio. Et prosjektbidrag har vært å utvikle teknikker og verktøy for modellering og analyse av sykehusets prosesser. I den forbindelse har Kråkenes bidratt som utvikler og rådgiver. Studio er nå tilpasset våre behov: Simuleringsprosessene er blitt effektivisert. Programvarens funksjonalitet i vektor-håndtering og dataimport er blitt utvidet og styrket. Det er lagt til rette for fremvisning av kvalitative størrelser og automatisk oversetting av modellene til ulike språk.

Forskningsprosjekt 911091:

Fish hypersensitivity: Immunological and molecular studies of allergen

Prosjektansvarlig: **Thien Van Do** (vtdo@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Fiskeallergi: Kryssreaktivitet av parvalbumin fra flere fiskearter.

Det er kryssreaktivitet mellom ulike fiskesorter, men fiskeallergikere trenger ikke å reagere like sterkt på alle fiskeslag.

Fiskeallergi

1-2 % av befolkningen har ulike former for matallergi. Det forekommer oftest i tidlig barnealder. Fiskeallergi er en matallergi som er utbredt i Norge hvor fisk utgjør en viktig del av folks dagligliv, både som del av kostholdet og som næringsindustrien. De meste vanlige symptomene er rinitt, konjunktivitt, allergisk astma, atopisk eksem, urtikaria og mage/tarm problemer. De alvorligste reaksjonene er imidlertid allergisk sjokk med blodtrykksfall og tap av bevissthet som følge. Matvareallergen har evne til å indusere en selektiv IgE respons hos genetisk disponerte individer. Allergenet er protein eller glykoprotein som oftest stammer fra biologiske kilder og som har molekylvekt på 5-70 kDa. Allergen-eksponering skjer ved inhalasjon, inntak og hudkontakt.

IgE-mediert allergireaksjon

Immunglobulin E (IgE) -mediert allergi kalles også type I allergi eller straks allergi. Ved allergireaksjon, gir broddannelsen mellom allergenmolekylet og to IgE-antistoffmolekyler økt permeabilitet av mastcellmembran og frigjøring av mediatorsubstanser (histamin,...) som i sin tur gir kliniske symptomer.

Parvalbumin

Hovedallergen hos fisk er parvalbumin, et protein fra fiskens muskelvev. Parvalbumin ble første gang detektert i hvit muskulatur hos laverestående vertebrater. Det ble senere også funnet hos høyerestående vertebrater i mindre konsentrasjoner. Det ble funnet i hurtig skjelettmuskulatur og andre vev som endokrine kjertler, hudceller og spesifikke neuroner. Det har blitt foreslått at parvalbumin i muskelvev er viktig i relaksering av muskelfibre. Sammenligning av en rekke parvalbumin aminosyresekvenser indikerte forekomst av 2 fylogenetiske gener som ble kalt for henholdsvis alpha- og beta-parvalbumin.

Kryssreaktivitet mellom 9 fiskeslag

Allergisiteten av 9 alminnelig brukte fiskeslag i Norge: atlantisk torsk, atlantisk laks, Alaska pollack, atlantisk makrell, tunfisk, sild, steinbit, kveite og flyndre ble undersøkt. Immunoblotting, ulike ELISA-teknikker og hud-prikktest (SPT) ble utført for å bestemme antigen- og allergen-reaktiviteter. Resultatene viste at torsk, laks, sild, pollack og steinbit inneholder de sterkeste kryssreaktive allergenene. Tunfisk og makrell hadde mindre potente allergener i forhold til de undersøkte pasientene. 9 av 12 pasienter viste positive SPT med torsk og pollack, mens 10 av 12 var positive for laks.

Konklusjon på studien var at laks, torsk, pollack, sild og steinbit kan gi kryss-allergiske reaksjoner fordi de deler antigen- og allergen-egenskaper. Kveite, flyndre, tunfisk og makrell førte til mindre reaksjoner i de undersøkte pasientene. Makrell og tunfisk kunne tolereres av noen av dem.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Van Do T, Elsayed S, Florvaag E, Hordvik I, Endresen C
"Allergy to fish parvalbumins: studies on the cross-reactivity of allergens from 9 commonly consumed fish."
J Allergy Clin Immunol. 2005;116(6):1314-20
PMID: 16337465

1 doktorgrader er avlagt i 2005 med tilknytning til prosjektet:

Van Do T

"Fish hypersensitivity: Immunological and molecular studies of allergens from Atlantic salmon, Atlantic cod and Alaska pollack"

Februar 2005

Hovedveileder: Elsayed Said

Sammenhenger mellom ernæring, energiforbruk og lungesykdom ved cystisk fibrose

Prosjektansvarlig: **Ludger Dorløchter** (cmai@online.no), Helse Bergen HF

Computertomografi av lungene ved cystisk fibrose

Mer enn 90 % av cystisk fibrose pasienter dør som følge av sin lungesykdom. Derfor er tidlig oppdagelse av lungeforandringer av stor betydning. Høyoppløsnings-computertomografi (HRCT) har vist seg å være en god metode for påvisning og gradering av lungeforandringer ved cystisk fibrose.

Cystisk fibrose (CF) er en alvorlig arvelig medfødt sykdom som rammer en spesiell type (eksokrine) kjertler. Omtrent 1 av 3000 levende fødte i den vestlige verden har sykdommen og rundt 250 pasienter er registrert med diagnosen CF i Norge i dag. Gjentatte infeksjoner i luftveiene på grunn av bakterievekst i seigt slim er ett av hovedtrekkene ved sykdommen. Lungesykdommen og fordøyelsessvikten, som 85 % av pasientene har i tillegg, fører til økt sykkelighet og minkende livskvalitet hos pasienter med CF. Med moderne behandlings- og oppfølgingsmetoder (blant annet fysioterapi, antibiotika, inhalasjoner, fordøyelsesenzymer, vitaminer, ernæringsdrikker), har den gjennomsnittlige levealderen økt fra 18 år i 1976 til i dag over 30 år. Progresjon av sykdommen er dessverre unngåelig, men kan forsinkes ved konsekvent behandling. Framskridende lungesykdom er den viktigste begrensende faktor for livskvalitet og livslengde hos CF pasienter og er dødsårsak hos over 90%. Oppdagelsen av tidlige lungeforandringer er derfor av stor betydning, idet målrettede behandlingstiltak kan settes i gang. HRCT benyttes i økende grad som et supplement til vanlig røntgenundersøkelse for å karakterisere lungeforandringer hos pasienter med CF, spesielt med henblikk på tidlige forandringer. Metoden medfører en relativt lav stråledose. Vi har anvendt et skåringssystem for vurdering av lungeforandringene, såkalt Bhalla skår. Her blir forandringene bedømt og gradert etter et relativt omfattende program, og man får et meget godt tallmessig uttrykk for graden av lungeforandringer. Dermed kan disse funnene benyttes til statistiske beregninger og korreleres til bl.a. lungefunksjonstester. Dette har vært en vesentlig del av arbeidet som er utført hittil i vårt CF-prosjekt. Foreløpig er metoden anvendt bare ved Radiologisk avdeling, pediatrik seksjon, ved HUS.

Hos 17 av våre 20 pasienter med funn på HRCT var det også lungeforandringer ved vanlig røntgen av lungene, mens tre var vurdert som normale. Forutsatt at våre pasienter er representative for norske pasienter med CF, kan vi regne med at ca. 35 pasienter i Norge med normale røntgenfunn allerede har påvisbar lungesykdom ved HRCT.

I løpet av 2005/06 utføres en ny serie storkontroller av våre CF-pasienter. Her inngår HRCT av lungene. Funnene vil bli sammenlignet med de funn som ble gjort ved de forskjellige undersøkelser i 1999-2000, slik at pasientene kan følges longitudinelt, altså over tid. Våre funn vil trolig også vise hvilke parametere det lønner seg best å anvende i en slik oppfølging.

Forskningsprosjekt 911236:

New apoptosis inducers in AML

Prosjektansvarlig: **Stein Ove Døskeland** (stein.doskeland@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen

Apoptotisk kreftcelledød - nye signalveier

Grunnforskning på hvordan kjente kreftmedikamenter og nye substanser fra giftige alger virker for å drepe celler, med særlig vekt på leukemi.

Forskningsgruppen har som mål å finne a) ny kunnskap om hvordan etablerte cellegifter dreper kreftceller. Et eksempel er daunorubicin, som er førstelinjemedikament mot akutt myelogen leukemi hos mennesker, og b) finne nye substanser som dreper kreftceller - enten alene eller ved å øke effekten av daunorubicin. De nye substansene kan enten være fra giftalger eller være signalmolekyler som ikke har vært brukt i kombinasjon med daunorubicin tidligere.

Siste år har en publisert ett arbeid om cAMP analoger og deres virkning, to arbeid om algetoksiner forekomst og grovt om deres virkning, og ett om virkningen av algegiften okadasyre. En doktorgrad er avlagt om cAMP analoger (R. Kopperud) og en om algetoksinvirkninger (C. Krakstad).

Av upublisert arbeid direkte relatert til bevilgningen kan nevnes:

- a) Arbeidet med cAMP analoger er fulgt opp i forsøk med mus som har fått transplantert leukemi (samarbeid Dr. Gjertsen og post.doc Emmet McCormack, Haukeland sykehus). Vi har funnet at mus med en spesiell leukemitype lever signifikant lengre med cAMP behandling og uten bivirkningen, men har ikke oppnådd full helbredelse.
- b) Arbeidet med algetoksiner er fulgt opp med nær full rensing av en ny substans fra kiselalger. Dessuten har en post-doc fra Birmingham testet en ny substans fra en plante på leukemi i et EU samarbeid med oss og hematologisk avdeling, Haukeland sykehus.
- c) Arbeidet med proteinsyntesehemmere sammen med daunorubicin er utvidet med vellykkete forsøk på både mus og rotte med leukemi (kraftig økt overlevelse). Vi har fått anledning til å bruke proteinsyntesehemmer fra Roche vederlagsfritt.
- d) Vi har uttrykt et protein som blir "angrepet" (kløvd) i tidlig fase av behandlingen av leukemiceller med daunorubicin. Dette proteinet kalles p23 og er viktig for overlevelse og for å produsere signalstoffet prostaglandin. Vi sammenlikner nå intakt p23 og kløvingsproduktene av p23. En mulighet er at kløvingsproduktet kan gi økt celledød - og at vi kan stimulere leukemiceller til økt kløving ved hjelp av nye substanser. Anita Wergeland (ansatt på prosjekt i 20 % stilling) har p23 som hovedprosjekt.
- e) Mestdelen av prosjektmidlene har gått til de nevnte dyreforsøk (enda ikke publiserte) og til å forbedre leukemimodellen. Ingeborg Brønstad (50 % på prosjektet) har gjort en meget stor innsats, ofte ved å arbeide nattetid og i helger.

Av utviklingsarbeidet sammen med McCormack og Gjertsen kan spesielt nevnes bruk av en optisk smådyr skanner for å følge sykdomsforløpet ved leukemi og se effekten av behandlingen. Ved å injisere leukemiceller som er merket med et grønt fluoreserende protein (GFP) under huden (subcutant) kan en følge vekst og utvikling av en tumor. Metoden tillater rask vurdering av terapi og en kan følge tilbakegang og eventuell gjenvækst av tumorcellene over tid og dermed spare dyr.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Krakstad C, Herfindal L, Gjertsen BT, Bøe R, Vintermyr OK, Fladmark KE, Døskeland SO
"CaM-kinaseII-dependent commitment to microcystin-induced apoptosis is coupled to cell budding, but not to shrinkage or chromatin hypercondensation."
Cell Death Differ. 2005
PMID: 16311514

Herfindal L, Oftedal L, Selheim F, Wahlsten M, Sivonen K, Døskeland SO
"A high proportion of Baltic Sea benthic cyanobacterial isolates contain apoptogens
able to induce rapid death of isolated rat hepatocytes."
Toxicol. 2005;46(3):252-60
PMID: 15990143

Selheim F, Herfindal L, Martins R, Vasconcelos V, Døskeland SO
"Neuro-apoptogenic and blood platelet targeting toxins in benthic marine cyanobacteria
from the Portuguese coast."
Aquat Toxicol. 2005;74(4):294-306
PMID: 16039729

Viste K, Kopperud RK, Christensen AE, Døskeland SO
"Substrate enhances the sensitivity of type I protein kinase a to cAMP."
J Biol Chem. 2005;280(14):13279-84
PMID: 15691833

2 doktorgrader er avlagt i 2005 med tilknytning til prosjektet:

Krakstad KC
"The role of CaMKII and cA-PK in control of cell survival and death"
Februar 2005
Hovedveileder: Stein Ove Døskeland

Kopperud RK
"Novel aspects of regulation and activation of the cAMP-dependent protein kinase"
Desember 2005
Hovedveileder: Stein Ove Døskeland

Forskerutdanning - dr.grad 911160:

Arteriell blodforsyning til lever og tarm i fosterlivet. Utvikling av ny diagnostisk ultralydmetode ved vekstforstyrrelser

Prosjektansvarlig: **Cathrine Ebbing** (cebb@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Fosterleveren spiller en sentral rolle for barnets vekst i mors liv.

Fosterleveren spiller en sentral rolle i barnets vekst i mors liv.

- Vi undersøker muligheten for å etablere ny ultralyddiagnostikk som egnet til å undersøke vekstforstyrrelser, sier prosjektleder og professor Kiserud ved Kvinneklinikken.

Mye tyder på at sirkulasjonen av leveren er en viktig faktor i vekstreguleringen hos det ufødte barnet.

- Nylig har vi vist at mors ernæring og kostholdsvaner avspeiles i hvor mye morkakeblod som går til fosterleveren, sier professoren.

Fosterleveren får både veneblod fra tarm, morkake og arterieblod fra livpulsåren.

- Vi venter at generelle vilkår i fosterutviklingen og spesielt endringer i morkakefunksjonen vil prege leverens blodforsyning og dermed vekst, men også muligvis fremtidig helse.

Omdisponeringer og endringer i blodstrømmen er forventet ved både morkakesvikt med veksthemming samt ved unormal vekstakselerasjon med stort barn til følge.

- Målsetningen vår er at vi ved vekstforstyrrelser hos fosteret vil kunne bruke en ny metode i overvåkingen, og at forskningen vil gi oss mulighet til videre studier av fysiologien bak vekstforstyrrelsene.

Med moderne ultralydteknologi vil forskningsprosjektet kartlegge detaljer i den arterielle blodforsyningen til leveren og øvre del av tarmen hos normale fostre. Cirka 160 normale svangerskap i uke 20-40 undersøkes. Standardiserte målemetoder for blodstrømhastighet er etablert som en del av forskningsprosjektet.

- Metodene vil bli brukt til å studere endringer i blodstrømmen hos veksthemmede foster og vekstakselererte fostre for å gi et inntrykk av hvilke muligheter metoden har til å identifisere endringer i fosterets prioriteringer. Videre undersøkes før og etter mors måltid for å se hvor påvirkelig fosterleverens sirkulasjon er.

3 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Ebbing C, Rasmussen S, Godfrey K, Hanson M, Kiserud T
"Umbilical Liver Blood Flow, Degree of Ductus Venous Shunting and Their Relationship to Cerebral Circulation in the Normally Growing Fetus"
Pediatric Research Nov 2005, vol 58:5;1082

Ebbing C, Rasmussen S, Kiserud T
"Arteriell blodforsyning til fosterleveren i svangerskapets siste 20 uker"
Gynekologen, Vol 18, Nr 3; 55-56

Ebbing C
"Arteriell blodforsyning til lever, milt og tarm i svangerskapets siste halvdel, foreløpige resultater"
Innlegg forskermøte Lund Universitet 25.01.2005

Korttidsstipend 911193:

Svangerskap og fødsel - betydning for funksjonsnivå i voksen alder

Prosjektansvarlig: **Martha Gunn Eide** (martha.eide@mfr.uib.no), Universitetet i Bergen

Betydning av forhold rundt fødselen for helse ved 18 års alder

Er der en sammenheng mellom fødselsvekt og voksen høyde og vekt? Har fødselsvekt betydning for senere intelligens? Disse, og flere andre spørsmål, blir forsøkt besvart i denne studien.

Hvorvidt voksen helse programmeres i fosterlivet er et meget aktuelt forskningstema internasjonalt. Tidligere studier har vist at lav fødselsvekt er en risikofaktor for utvikling av hjerte-kar sykdom og type II diabetes. Denne studien undersøker om forhold i svangerskapet eller under fødselen kan ha betydning for helsen ved 18 års alder.

Studien er basert på data fra Medisinsk fødselsregister og Vernepliktsverket, samt fra Statistisk Sentralbyrå og Rikstrygdeverket. Ved å koble disse registrene, har det vært mulig å følge nesten 400 000 guttebarn fra de ble født i Norge i 1967-1979 frem til 18 års alder da de møtte til sesjon i 1984-1999.

Studien viser at det er en positiv sammenheng mellom fødselsvekt/fødselslengde og voksen vekt/høyde. Det er også holdepunkt for at barn som er lange og tunge ved fødselen blir særlig tunge voksne. Studien bekrefter at kroppstørrelsen ved fødselen også bidrar til intellektuelle prestasjoner senere i livet. Imidlertid ser det ut til at både vekst frem til 18 års alder og sosioøkonomiske forhold har et viktigere bidrag til intellektuelle prestasjoner enn fødselsvekt og fødselslengde i seg selv.

Studien undersøker også mulige langtidsvirkninger av spesifikke risikofaktorer som seteleie og medfødte misdannelser. Det var ingen forskjell i intelligens mellom barn født i seteleie sammenlignet med hodeleie. Det var heller ingen forskjell i intelligens i voksen alder om barn i seteleie ble født vaginalt eller tatt ved keisersnitt. Barn med medfødte misdannelser hadde en 6-ganger økt risiko for død eller uførhet før 18 års alder. Blant gutter med misdannelser som møtte til sesjon, var det generelt ingen forskjell i intellektuelle prestasjoner når de ble sammenlignet med gutter som ikke hadde misdannelser, med unntak av et par alvorlige misdannelseskategorier.

6 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Eide M, Øyen N, Skjærven R, Nilsen S, Bjerkedal T, Tell G
"Size at birth and gestational age as predictors of adult height and weight"
Epidemiology 2005;16(2):175-181

Eide MG, Øyen N, Skjærven R, Irgens LM, Bjerkedal T, Nilsen ST
"Breech Delivery and Intelligence: A Population-Based Study of 8,738 Breech Infants"
Obstet Gynecol 2005;105(1):4-11

M Eide, N Øyen, R Skjærven, T Bjerkedal
"Birth size, Adult Height and Intelligence – A Population Based Cohort Study"
Abstract 18, Society for Pediatric and Perinatal Epidemiology 18th Annual Meeting, Toronto, ON, Canada; www.sper.org

M Eide, N Øyen, R Skjærven, T Bjerkedal
"Birth size, Adult Height and Intelligence – A Population Based Cohort Study"
Am J Epidemiol 2005;161: Suppl (Abstract 163-S)

M Eide, R Skjærven, T Bjerkedal, L Irgens, N Øyen
"Long-term ability, disability and mortality among males with birth defects: population-based study, 1967-1999"
Abstract 19, Society for Pediatric and Perinatal Epidemiology 18th Annual Meeting, Toronto, ON, Canada; www.sper.org

M Eide, R Skjærven, T Bjerkedal, L Irgens, N Øyen
"Long-term ability, disability and mortality among males with birth defects: population-based study, 1967-1999"
Am J Epidemiol 2005;161: Suppl (Abstract 195-S)

1 doktorgrader er avlagt i 2005 med tilknytning til prosjektet:

Eide MG
"Associations of Perinatal Conditions with Adult Body Size and Intelligence:A Register-based Cohort Study in Norway 1967-1999"
Desember 2005
Hovedveileder: Rolv Skjærven

Tumor markers Predicting Lymph Node Metastases in Endometrial Carcinoma

Prosjektansvarlig: **Ingeborg Bø Engelsen** (iben@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Biologiske forhold ved kreft i livmorslimhinnen

Kreft i livmorslimhinnen øker og er i dag en av de vanligste former for underlivskreft i Norge. Målet for prosjektet er å finne frem til markører i utskrap fra livmoren som identifiserer pasienter med aggressiv sykdom, slik at disse kan tilbys mer omfattende behandling samtidig som lav risiko pasientene unngår overbehandling.

Kreft i livmorslimhinnen øker og er i dag en av de vanligste former for underlivskreft i Norge. En rekke risikofaktorer er identifisert, men årsaken er fortsatt ukjent. Sykdommen oppdages ofte i et gunstig stadium fordi blødning etter overgangsalderen er et tidlig symptom som raskt leder kvinnen til lege. Hvis svulsten fortsatt er begrenset til selve livmoren fjerner man ved operasjon livmor og eggstokker. I tillegg fjernes lymfeknuter på de fleste pasientene for å finne frem til de pasienter med aggressiv kreftsykdom. De fleste kvinnene kureres med kirurgi (80-90%), men til tross for vellykket operasjon får omlag 20 % tilbakefall av sykdommen.

Ved denne sykdommen er kreftsvulstene lett tilgjengelig for undersøkelse før operasjon ved at man gjør en utskrapning fra livmorhulen. Materialet kan så undersøkes med ulike biomarkører, og dette gir oss muligheten til å planlegge en individuelt tilpasset behandling.

Vi ønsker derfor å finne frem til gode markører som kan identifisere de mest aggressive typer livmorkreft før operasjon, slik at behandlingen kan tilpasses individuelt. Slik vil vi også finne frem til de kvinner med lav risiko for tilbakefall og gjennom det motvirke overbehandling.

Vi undersøker utskrapsmateriale fra livmorhulen fra 236 kvinner med livmorkreft og ser om ulike biologiske markører som p53, p16, Ki-67, HER-2/neu og EGFR kan skille mellom høy og lav risiko pasienter.

Det første arbeidet omhandler markørene p53 og p16. Begge markørene identifiserer pasienter med høy risiko for tilbakefall og død livmorkreft. Spesielt dårlig 5-års overlevelse har pasienter med unormal uttrykking av begge markørene (13 %) sammenlignet med pasienter med normalt uttrykk av en eller begge markører (henholdsvis 67 % og 91 %).

Markørene er knyttet til andre kjente prognostiske faktorer, men gir oss likevel tilleggsinformasjon som potensielt kan utnyttes til å gi pasientene skreddersydd behandling. Det arbeides nå videre med analyser av andre markører.

Nasjonal studie av Addisons sykdom med vekt på epidemiologi, dødsårsaker, assosiert sykdom og subjektiv helse

Prosjektansvarlig: **Martina Moter Erichsen** (mmer@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Addisonpasienter: Hvem er de, og hvordan har de det?

Den nasjonale Addisonstudien er lagt opp for å kontakte alle landets pasienter med primær binyrebarksvikt og få besvart spørsmål om hvordan sykdommen påvirker livene deres. Primær binyrebarksvikt er en sjelden sykdom som ikke blir diagnostisert før situasjonen er kritisk for mange av pasientene. Med hormonbehandling kan mange føre et normalt liv.

Sykdommen ble beskrevet av legen Thomas Addison i 1855 og manifesterer seg som resultat av binyrebarksvikt med generell svakhet, lavt blodtrykk, magesmerter og hyperpigmentert hud. Sykdommen kan behandles med hormonsubstitusjon som erstatning for binyrebarkhormonene kortisol og aldosteron.

Hvor er de?

På bakgrunn av tidligere studier antas at det finnes i overkant av 600 personer i alle aldre med Addisons sykdom i Norge. Det er sendt ut en invitasjon til å delta i studien til alle som har vært kontakt med norske sykehus og fått en diagnose som peker mot primær binyrebarksvikt. Hittil har omtrent 60 % besvart henvendelsen og delt sine erfaringer med studiegruppen. Respondentene er i alle aldre over 18 år og bor i hele Norge.

Mange legebesøk

Binyrebarksvikten kan utvikle seg snikende, og symptomene kan være vanskelig å beskrive slik at legen forstår hva som er galt. Mange leger har ikke erfaring med denne sykdomsgruppen. 20 % av pasientene hadde oppsøkt 4 leger eller flere, noen opptil 20 leger, før tilstanden ble diagnostisert.

Dramatisk ved diagnosetidspunkt

60 % av pasientene fikk diagnosen som resultat av akutt sykdomsforverring og var innlagt svært syke i sykehus. Flere har vært døden nær med såkalt Addisonkrise da diagnosen ble stilt. Noen få pasienter døde i denne kritiske fasen.

Andre sykdommer i tillegg

De fleste pasienter i Norge med primær binyrebarksvikt har en immunologisk årsak til sykdommen. De er også mer utsatt enn normalbefolkningen for andre autoimmune sykdommer. De vanligste andre sykdommer som opptrer hos Addisonpasienter er insulin-krevende diabetes og stoffskifte-forstyrrelser. Ved selvrapportering har 38 % av personene for lavt stoffskifte som medfører at de må bruke stoffskifte-hormontilskudd daglig. Omtrent 10 % har insulinbehandlet diabetes. I samme størrelsesorden er en gruppe som har vitamin B12-mangel som kan gi blodmangel og symptomer på nerveskader.

Deltakelse i skole- og samfunnsliv

Addisonpasienter har gode livsutsikter når behandling er startet. Mange har full jobb eller studerer. I vår spørreundersøkelse var det omtrent 25 % av binyrebarksviktpasientene som mottok delvis eller hel uføretrygd, og 20 % var alderspensjonister.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Løvås K, Erichsen MM, Husebye ES, Fougner KJ, Svartberg J, Mella B, Myhre AG, Berg JP, Aarskog D
"[Primary adrenal failure--causes, diagnostics and therapy]"
Tidsskr Nor Lægeforen. 2005;125(2):155-8
PMID: 15665886

Jernbehandling av Crohns sykdom

Prosjektansvarlig: **Kari Erichsen** (kari.erichsen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Jernbehandling hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom

I Norge lider ca 12 000 personer av ulcerøs kolitt eller Crohn sykdom, samlet kalt kronisk inflammatorisk tarmsykdom. Stadig tilbakevendende jernmangelanemi, på grunn av blødning fra tarmen og kronisk betennelse, forekommer hos ca en tredjedel. Hvordan kan vi best behandle jernmangel hos disse pasientene?

Ulcerøs kolitt og Crohn sykdom er kroniske betennelsestilstander i fordøyelseskanalen. Ulcerøs kolitt rammer deler av eller hele tykktarmens og endetarmens slimhinne, og hovedsymptom er diaré, ofte med blod og slim. Ved Crohn sykdom kan betennelsen ramme hele fordøyelseskanalen, men siste del av tynntarmen og tykktarmen er oftest angrepet. De viktigste symptomene ved aktiv Crohns sykdom er diaré, magesmerter, feber og nedsatt allmenntilstand. Jernmangelanemi gir generelle symptomer som tretthet, nedsatt konsentrasjonsevne, redusert fysisk yteevne og dårlig appetitt.

Jern er et viktig, men potensielt skadelig metall. Jernholdige enzym er nøkkelkomponenter i energistoffskiftet og oksygentransport. Jernets funksjon er å mediere redoksreaksjoner ved ett-elektron overføring. Denne egenskapen gjør også at fritt jern kan katalysere dannelsen av reaktive oksygenforbindelser.

Ved inflammatorisk tarmsykdom finnes økt mengde hvite blodlegemer i tarmslimhinnen. Disse cellene produserer reaktive oksygenforbindelser som antas å ha betydning for sykdomsutviklingen. Teorien er at jerntilskudd kan fremme dannelsen av reaktive oksygenforbindelser i tarmen, og dermed bidra til å forverre betennelsen.

Jerntilskudd kan gis som tabletter eller intravenøst. For tablettbehandling har man tradisjonelt brukt jernsalter, som ferrosulfat og ferrofumarat. Jernsaltene gir hyppige bivirkninger som magesmerter, diaré, kvalme og oppkast. I tarmen løses jernsaltene til frie jernioner som kan delta i redoksreaksjoner. Stabile jernkompleks, som jernsukrose og jerndekstran, brukes til intravenøs behandling. De er effektive og godt tolerert. Kompleksene likner på ferritin, kroppens eget jerndepot. Fordelen med denne type formuleringer er fravær av ionisert jern. Stabile jernkompleks finnes også for tablettbehandling, men kun jernpolymaltosekompleks er tilgjengelig i Europa, og erfaringene er begrenset.

I vår første studie ble effekt av et jernsalt, ferrofumarat, undersøkt hos pasienter med aktiv Crohn sykdom og friske kontroller. Pasientene fikk mer bivirkninger enn kontrollene. Videre ble antioksidantstatus i blodet svekket hos pasienter men ikke hos kontroller. Dette kan skyldes øket produksjon av reaktive oksygenforbindelser hos pasientene.

Flere dyrestudier bekrefter jernets skadelige virkning på betent tarm. I en rottemodell for ulcerøs kolitt viste vi at tilskudd med ferrofumarat forverret betennelsen i tykktarmen.

Intravenøs behandling med jernsukrose hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom ga ikke økning i klinisk sykdomsaktivitet. Det ga imidlertid endringer i blodet som kunne tyde på øket produksjon av reaktive oksygenforbindelser i blodbanen. Den kliniske betydningen av disse funnene er foreløpig ukjent, men påvirkning av betennelsen i tarmen kan ikke utelukkes. Det anbefales derfor å behandle tarmbetennelsen best mulig før det gis intravenøst jern.

Behandling med jernpolymaltosekompleks tabletter hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom så ikke ut til å øke produksjon av reaktive oksygenforbindelser. Det er imidlertid uklart om jernpolymaltosekompleks tabletter er effektive til å korrigere jernmangel i denne pasientgruppen. Jerntabletter i terapeutiske doser ser ikke ut til å være skadelig for en frisk tarm. Hos pasienter med aktiv inflammatorisk tarmsykdom kan behandling med jernsalter forverre pasientenes symptomer og øke betennelsen i tarmen. Intravenøs jernbehandling tolereres godt, men bør gis først når tarmbetennelsen er under kontroll.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Erichsen K, Ulvik RJ, Grimstad T, Berstad A, Berge RK, Hausken T
"Effects of ferrous sulphate and non-ionic iron-polymaltose complex on markers of oxidative tissue damage in patients with inflammatory bowel disease."
Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(9):831-8
PMID: 16225492

Erichsen K, Milde AM, Arslan G, Helgeland L, Gudbrandsen OA, Ulvik RJ, Berge RK, Hausken T, Berstad A
"Low-dose oral ferrous fumarate aggravated intestinal inflammation in rats with DSS-induced colitis."
Inflamm Bowel Dis. 2005;11(8):744-8
PMID: 16043990

Erichsen K, Ulvik RJ, Nysaeter G, Johansen J, Ostborg J, Berstad A, Berge RK, Hausken T
"Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease."
Scand J Gastroenterol. 2005;40(9):1058-65
PMID: 16165718

1 doktorgrader er avlagt i 2005 med tilknytning til prosjektet:

Erichsen K
"Iron therapy in inflammatory bowel disease : effects on oxidative stress and disease activity"
Desember 2005
Hovedveileder: Trygve Hausken

Forskningsprosjekt 911213:

Studier av global og regional hjertefunksjon etter ischemi

Prosjektansvarlig: **Tord O. Fanneløp** (tfan@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen

Studier av hjertets globale og regionale funksjon ved ischemi.

Ischemi betyr nedsatt blodtilførsel. Forsnevring av hjertets kransårer i et avgrenset område vil være uttrykk for regional ischemi. Ved hjerteoperasjoner er det oftest nødvendig å stanse hjertet. I denne tiden uten blodsirkulasjon vil hjertet være utsatt for global ischemi. Hjertets funksjon kan studeres ut i fra regionale eller globale parameter.

Forskningsgruppen arbeider med studier av global og regional hjertefunksjon etter ischemi. Med ulike målemetoder er det mulig å studere hjertets globale funksjon, det vil si hjertets funksjon som helhet eller studere funksjon i avgrensede områder, såkalt regional funksjon.

Studiene gjennomføres med to forskjellige dyreeksperimentelle protokoller på unggris på ca 50 kg. Den ene protokollen gjennomføres med samme oppsett som ved hjerteoperasjoner med pasienter. Her benyttes samme kirurgisk teknikk med hjerte-/lungemaskin og hjertestans med global ischemi i 80 minutter. Den andre protokollen har en shunt som tillater en kontrollert struping av en av kransårene på hjertets forside og fremkaller ischemi i det affiserte område. Denne modellen tillater studier av regional funksjon som fremkommer av regional ischemi.

I 2005 ble det gjennomført en vellykket forsøksserie hvor 20 dyr inngikk i 2 grupper for å studere den beskyttende effekten av en hurtigvirkende betablokker (esmolol) gitt intravenøst som "preconditioning" før hjertestans i 80 minutter. Denne typen forsøk tar sikte på å finne metoder for å bedre hjertets funksjon etter langvarig ischemi i forbindelse med en operasjon. Data herfra er under bearbeidelse og resultatene vil være avgjørende for hvorvidt neste serie vil bli gjennomført med esmolol eller om et annet medikament som f. eks. nicorandil prøves ut som "adjuvans" i forbindelse med hjertestans. Under disse forsøkene blir globale funksjon studert med konduktans kateterteknikk og regional funksjon studert med ekkokardiografi, dels med etablert metode og dels med nye metoder som Doppler "strain rate imaging" og "speckle tracking".

Med sistnevnte metode ble det i samme periode også gjennomført forsøksserier med shunt og regional ischemi for å studere strain rate imaging i forskjellige vegglag og korrelere dette til grad av ischemi. Studiene øker forståelsen for disse nye metodene innen ekkokardiografi og har resultert i to artikler, en publisert og den andre presentert som abstrakt og klar til publikasjon. Resultater med data fra speckle tracking er fortsatt under bearbeidelse. Dyreeksperimentelle studier av denne typen bidrar til utprøving av nye teknikker under kontrollerte betingelser og er et nødvendig mellomledd før metodene kan tas i klinisk bruk. Forskningsgruppen vil også fortsette med ekkokardiografiske studier av regional ischemi i det kommende året.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Matre K, Fanneløp T, Dahle GO, Heimdal A, Grong K
"Radial strain gradient across the normal myocardial wall in open-chest pigs measured with doppler strain rate imaging."
J Am Soc Echocardiogr. 2005;18(10):1066-73
PMID: 16198884

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Matre K, Moen CA, Fanneløp T, Dahle GO, Grong K.
"Radial strain in 4 layers across the left ventricular wall. An experimental epicardial TVI study in pigs demonstrating the influence of ischaemia."
Manus in review.

Matre K, Moen CA, Fanneløp T, Dahle GO, Grong K
"Radial strain in 4 layers across the left ventricular wall. An experimental epicardial TVI study in pigs demonstrating the influence of ischaemia"
Abstract presented at Euroecho9, Firenze Desember 2005.

Forskningsprosjekt 911006:

Fosfoprotein-proteomikk for identifikasjon av nye behandlingsmål

Prosjektansvarlig: **Kari Espolin Fladmark** (kari.fladmark@pki.uib.no), Universitetet i Bergen

Fosfoprotein-proteomikk i identifikasjon av nye behandlingsmål.

30 % av akutt myelogen leukemi pasienter har mutasjon i tyrosinkinase-reseptoren Flt3. Det arbeides med å kartlegge hvilken betydning disse mutasjonene har for funksjonen av Flt3. Vha massespektrometri identifiseres endringer i Flt3 og bindingspartnere av Flt3. De cellulære signalveiene som settes i gang av Flt3 blir kartlagt.

Flt3 er en transmembran tyrosinkinase-reseptor som er mutert i 30 % av pasienter med akutt myelogen leukemi (AML). Mutasjonene er forbundet med dårlig prognose. Mutasjonene finnes som en intern tandem duplikasjon (ITD) i området rett under cellemembranen, eller som punktmutasjon/delesjon i det aktive setet. Mutasjonene fører til at kinasen har ligand-uavhengig aktivitet. Ved hjelp av etablert diagnostikk ved HUS, har vi analysert over 200 pasienter for mutasjoner i Flt3 på gennivå, og funnet 58 pasienter med ITD og 13 med aktivt setemutasjon.

Deteksjon av mutasjon i et gen gir ikke noen direkte informasjon om hvorvidt mutasjonen endrer proteinets opprinnelige funksjon og dermed også signaliseringen i cellen. Ved ITD finner vi en stor variasjon i lengden på duplikasjonen og sekvensområdet som dupliseres. For å undersøke hvorvidt denne heterogeniteten blant mutasjonene gir forskjeller i cellenes molekylære signalveier, har vi kjørt 48 prøver fra disse pasientene på RNA ekspresjons matiser og holder for tiden på å bearbeide disse dataene.

I fremtidens målrettede behandling ønsker man å hemme spesifikke signalveier i cellene. Signalveiene som aktiveres av mutert Flt3 er ikke kjent og vi ønsker å bruke proteinanalyse (proteomikk) for å kartlegge disse.

Som modellsystem har vi laget ulike konstrukter basert på mutasjonene vi har funnet i pasientmaterialet og klonet disse inn i retroviral vektor. Ved transfeksjon av ulike cellelinjer med normal Flt3 viser det seg at cellene dør. Dette funnet er overraskende da Flt3 i følge litteraturen hindrer celledød og fremmer overlevelse. Mekanismen og årsaken til dette fenomenet blir nå undersøkt. Dette har komplisert opprettelse av stabile cellelinjer og vi har nå tatt i bruk en vektor hvor vi kan regulere Flt3 ekspresjonen.

Vi arbeider med å kartlegge signalveier induert av ligand og mutert Flt3 ved å identifisere fosforyleringssetene i Flt3 reseptoren og samtidig hvilke proteiner som binder til reseptoren. Vi har optimalisert metoder for å kunne fiske ut store mengder av både Flt3 reseptor og bindingspartnere. Vi har identifisert ligandavhengige bindingspartnere av Flt3. Ved hjelp av mutasjonsstudier arbeider vi nå med å kartlegge bindingsområdet til disse Flt3 partnere.

Vi forsøker også å kartlegge signalveiene nedstrøms. Immunopresipitering av tyrosinfosforylerte proteiner er benyttet og prøver fra disse forsøkene kjøres nå på LC-MS (liquid chromatography mass spectrometry). Videre har vi benyttet kommersiell rekombinant normal/mutert Flt3 til å fosforylere lysat fra leukemicellelinjer. Fra disse forsøkene har vi plukket ut fosfoproteinene som har opp/nedregulert fosforyleringsnivå og holder på med å identifisere disse ved hjelp av MALDI-TOF massespektrometri.

En annen metode vi holder på å etablere er SILAC. Med denne metoden kan vi kvantitativt sammenligne proteinkspresjon mellom 2-3 ulike cellekondisjoner ved hjelp av isotopemerkning og peptidanalyse. For å benytte SILAC spesifikt til fosfopeptider, tar vi i bruk bestemte fosfopeptidanrikende kolonner og LC – QTOF massespektrometri.

Flowcytometri med antistoffer mot fosforylerte proteiner er også brukt til å studere fosforyleringsmønsteret i celler fra AML pasienter. Ved å stimulere cellene med ulike cytokiner har vi kunnet dele inn pasientens signalprofil i grupper etter fosforyleringsnivået i ustimulerte og stimulerte celler. Disse signalprofilene korrelerte med genetiske endringer som Flt3 mutasjon og sykdomsutfall.

3 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Hovland R
"Flt3-from gene to protein."
Innlegg. Bergen Conference on Cancer Research

Hovland R
"Signalling network induced by mutated Flt3 tyrosine kinase."
National Proteomics Conference. Bergen

Oveland E, Hovland R, Frøyseth AK, Gjertsen BT, Fladmark KE
"Mutations in Flt3 receptor tyrosine kinase and altered signaling in acute myeloid leukemia cells"
Poster. FEMBS/EMBO course. Molecular mechanisms in signal transduction in cancer.

Nasjonalt kvalitetsregister 911152:

Norsk intensivregister

Prosjektansvarlig: **Hans Flaatten** (hkfl@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Norsk Intensivregister

Intensivmedisinen behandler kritisk sjuke og skadde pasientar. Dette er ei samansett og svært ressurskrevjande gruppe. Opptil 20-30% av pasientane dør under sjukehusopphaldet. I Noreg treng årleg bortimot 10 000 menneske intensivbehandling. Helse Vest eig og driv Norsk Intensivregister (NIR), som gjev ein oversikt over denne intensivbehandlinga.

NIR vart skipa i 1998 av Norsk anesthesiologisk forening (NAF). Formålet var å få ein oversikt over ressursbruk og resultat i norsk intensivmedisin. I 2004 overtok Helse Vest eigarskap og driftsansvar i NIR, som administrativt og økonomisk er lagt til Intensivmedisinsk seksjon, Kirurgisk serviceklinikk (KSK) ved Haukeland Universitetssjukehus. NIR er leia av ei fagleg styringsgruppe der eigar og medlemssjukehusa er representerte. NIR er regulert av Helseregisterlova, og er no registrert av Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten som eitt av 36 nasjonale medisinske kvalitetsregister.

Alle intensiveiningar på region- og sentralsjukehusnivå er medlemmer i NIR, i tillegg til intensiveiningane ved dei største lokalsjukehusa. Totalt er vel 30 einingar med, og NIR femner såleis truleg om over 95% av norsk intensivbehandling.

Medlemene sender årleg inn anonymiserte opplysningar om intensivpasientane sine. Opplysningane vert samla og ordna i databasen til NIR, og det vert kvart år utarbeidd ein rapport med oversikt over pasientgrunnlag og resultat ved norske intensiveiningar. Det er fire hovudformål med NIR:

1. NIR presenterer ein årleg oversikt over norsk intensivmedisin, og rapport og revidert rekneskap vert sendt til Helse Vest, Sosial- og helsedirektoratet, Helse- og omsorgsdepartementet, Utdanningsdepartementet, dei regionale helseføretaka og helseføretaka.
2. NIR gjev dei einskilde intensiveiningane høve til å samanlikne sitt behandlingsnivå og sine resultat med andre intensiveiningar, slik at ein kan auke kvaliteten ved å arbeide særskilt med område der ein ligg under gjennomsnittet.
3. Databasen skal vere grunnlag for forskning som tek sikte på å lage faglege kvalitetsindikatorar for norsk intensivmedisin.
4. Databasen skal på særskilde vilkår vere tilgjengeleg for forskning på intensivbehandling

3 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Flaatten Hans
"Årsrapport Norsk Intensivregister 2003"
NAForum 2005; 1: 63-65

Flaatten Hans
"Rapport fra årsmøte i Norsk Intensivregister"
NAForum 2005; 1: 62

Flaatten Hans
"Forslag til definisjoner og bruk av ICD-10 koder ved akutt organsvikt"
NAForum 2005; 1: 18-19

Nasjonalt kvalitetsregister 911139:

Nasjonalt register for leddproteser

Prosjektansvarlig: **Ove Furnes** (ovfu@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser.

Nasjonalt Hoftebruddregister

Hoftefrakturer (lårhalsbrudd) er en alvorlig skade med høy sykkelighet og dødelighet. Hvert år utføres det 9000 primære operasjoner og innleggelser i Norske sykehus på grunn av hoftebrudd

20% av pasientene trenger innleggelse for reoperasjoner som følge av lårhalsbrudd. Det har vært en dobling av hoftebrudd hos pasienter over 80 år de siste 20 år. På grunn av økende alder i befolkningen og et økt antall eldre gir dette en økende belastning for både pasienter og helsevesenet. Hoftebrudd er den hyppigste årsak til innleggelse for øyeblikkelig hjelp operasjon i norske sykehus. Det legges således beslag på store ressurser både ved sengeavdelinger og operasjonsstuer samt for rehabilitering både i sykehus og i kommunehelsetjenesten for disse pasientene. En reduksjon i rehabiliteringstid ved bedring av den operative behandling vil spare pasientene for lidelse og samfunnet for økonomisk belastning.

Faglig vurdering for opprettelse av et hoftebruddregister:

Det er fortsatt ikke konsensus i fagmiljøet om den beste operative behandlingen for hoftebrudd er operasjon med skruefiksasjon, eller med hemiprotese eller totalprotese. Det er heller ikke enighet om man skal bruke usementerte eller sementerte proteser dersom man velger hemi- eller totalprotese eller om man bør velge bipolare eller unipolare hemiprotetser dersom man velger hemiprotese. For å kunne svare på disse problemstillinger er det ikke tilstrekkelig bare å utføre randomiserte studier, man må også følge behandlingskvaliteten ved generelle ortopedisk-kirurgiske avdelinger og studiene må ha oversikt over dødeligheten og revisjonsraten til pasientene. Resultatene fra registreringsarbeidet vil raskt kunne gi bakgrunnsmateriale for vitenskapelig arbeid med stor faglig interesse både nasjonalt og internasjonalt. Tilbakemelding til de ortopediske kirurgene og sykehusene om enkeltsykehusenes resultater i forhold til landsgjennomsnittet vil være en viktig spore til kvalitetsforbedring av behandlingen for denne pasientgruppen.

Registeret startet 1.januar 2005:

Et nasjonalt register har konsensus i fagmiljøet og registeret eies av Norsk Ortopedisk Forening og driften er lagt til Nasjonalt Register for leddproteser ved ortopedisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, Helse Bergen HF. Registeret har fått konsesjon fra Datatilsynet og pasientene må gi sitt samtykke til registrering. 53 av 55 opererende sykehus melder nå sine pasienter til registeret, og det er registrert 6000 pasienter i registeret. Det sendes ut spørreskjema til pasientene etter 4 måneder. Databasen og rapporteringen fungerer nå godt. 3 vitenskapelige innlegg ved Norsk Kirurgisk forening sitt høstmøte 2005 ble presentert. 2 doktorgradsprosjekter er under planlegging med data fra registeret.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Arthursson AJ, Furnes O, Espehaug B, Havelin LI, Søreide JA
"Validation of data in the Norwegian Arthroplasty Register and the Norwegian Patient Register. 5134 primary total hip arthroplasties and revisions operated at a single hospital between 1987 and 2003."
Acta Orthop 2005;76:823-828.

9 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Engesæter LB, Lie SA, Vinje T, Gjertsen JE, Havelin LI, Furnes O.
"Betydningen av preoperativ ventetid ved hoftebrudd"
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 24. – 28. oktober 2005.

Gjertsen JE, Vinje T, Fevang J, Engesæter LB, Havelin LI, Lie SA, Steindal K, Furnes O.
"Resultater etter 8 måneders drift av Nasjonalt Hoftebruddregister"
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 24. – 28. oktober 2005

Gjertsen JE, Vinje T, Fevang J, Engesæter LB, Havelin LI, Steindal K, Furnes O
"Oppstart av Nasjonalt Hoftebruddregister"
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 24. – 28. oktober 2005

Furnes O, Havelin LI, Espehaug B.
"Which cement should we choose for primary THA?"
The well-cemented total hip arthroplasty (eds. Breusch S J, Malchau H). Heidelberg, Germany. Springer Verlag 2005.

Furnes O, Havelin LI, Espehaug B
"Femoral components: Cemented stems for everybody?"
In: The well-cemented total hip arthroplasty (eds. Breusch S J, Malchau H). Heidelberg, Germany. Springer Verlag 2005

Espehaug B, Furnes O, Havelin LI, Engesæter LB, Vollset SE, Kindseth O.
"Registration completeness to the Norwegian Arthroplasty Register"
Accepted for publication in Acta Orthop Scand

Flugsrud GB, Nordsletten L, Espehaug B, Havelin LI, Engeland A, Meyer HE
"The impact of body mass index on later osteoarthritis of the hip varies with age at screening. A cohort study in 1.2 million persons"
Accepted in 2005 for publication in Arthritis Rheum

Flugsrud GB, Nordsletten L, Espehaug B, Havelin LI, Meyer HE
"The effect of middle-age Body Weight and physical activity on the risk for early revision hip arthroplasty. A cohort study in 1535 persons"
Acta Orthop Scand accepted for revision

Furnes O, Espehaug B, Lie SA, Engesæter LB, Vollset SE, Hallan G, Fenstad AM, Havelin LI.
"Prospective studies of hip and knee prostheses. The Norwegian Arthroplasty Register 1987-2004"
Scientific exhibition presented at the 72nd Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, Washington DC, USA, February 23-27, 2005.

1 doktorgrader er avlagt i 2005 med tilknytning til prosjektet:

Flugsrud G
"Risk factors for disabling osteoarthritis of the hip and for revision hip surgery. An epidemiological investigation"
November 2005
Hovedveileder: Lars Nordsletten

Forskningsprosjekt 911024:

Charnley vs Spectron. En sammenlignende prospektiv randomisert RSA-studie av to hofteproteser

Prosjektansvarlig: **Ove Furnes** (ovfu@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser.

Charnley vs.Spectron/Reflection, en prospektiv, randomisert RSA-studie

Randomisert radiostereometrisk (RSA) studie mellom 2 hofteproteser Charnley og Spectron. Studien utføres ved ortopedisk klinikk, Haukeland Universitetssykehus og Kysthospitalet i Hagevik

Hofteprotesekirurgi er en meget god smertelindrende og funksjonsbedrende behandling ved en rekke leddlidelser som slitasjegikt, leddgikt og følgetilstander etter brudd. Det blir årlig satt inn 7000 førstegangs hofteproteser og gjort 900 reoperasjoner i Norge. En av hovedårsakene til reoperasjoner er slitasje av plastkomponenten i hofteskålen. Denne studien tester ut en ny plast (kryssbundet polyethylene) i hofteskålen og et nytt slitesterkt materiale (Zirconium) i leddhodet. Det brukes radiostereometrisk (RSA) analyse for å studere bevegelse av protesene og slitasje av plast.

Dette er en av verdens største RSA studier. I fem pasientgrupper (30 i hver behandlingsgruppe til sammen 150 pasienter) implanteres: 1) Charnley sementert stamme og kopp, 2) Spectron stamme med Reflection polyethylene sementert kopp med Kobolt Krom eller 3) Oxinium leddhode, 4) Spectron stamme med sementert XLPE polyethylene kopp med Kobolt Krom eller 5) Oxinium leddhode. Det brukes standard Palacos med gentamycin sement. I benet omkring lårbensprotesen og hofteskålprotesen, i sementen og på protesen festes Tantalum markører med 1 mm diameter. Med RSA analyse kan en påvise bevegelse og slitasje av proteser ned til 0,2 mm. Tidlig bevegelse og slitasje av proteser gir indikasjon på at det kliniske resultatet blir dårlige. Vanlige kliniske studier vil måtte inkludere 2000 pasienter i hver gruppe og pasientene må følges i over ti år for å påvise forskjeller i behandlingseffekt, vår studie kan gi svar i løpet av to år.

Det er inkludert 70 pasienter i studien og pasienter inkluderes fortløpende, det forventes at alle pasientene er inkludert i løpet av 2006. En tidligere kontrollert (randomisert) studie av to bensementer er brukt til å innføre røntgen metoden (RSA) ved våre sykehus og både 1 og 2 års resultat fra den studien er presentert ved Norsk Kirurgisk Forenings høstmøte. Manuskript til den studien er under skriving. Metoden er nå vel innarbeidet og analysene gjøres i samarbeid med Kompetansesenter for ortopediske implantat i Trondheim.

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Hallan G, Furnes O, Aamot A, Haugan K, Skredderstuen A, Stokke T, Havelin LI
"Palamed vs Palacos; En RSA-studie av to beinsementer"
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 24. – 28. oktober 2005.

Å vente på å få ein diagnose

Prosjektansvarlig: **Tove Giske** (tove.giske@haraldsplass.no), Diakonissehjemmets høgskole

Å vente på å få ein diagnose

Pasientar innlagde til utgreiing går gjennom ei vanskeleg tid. Studien bygger på 18 intervju med pasientar innlagde pga symptom i mage-tarm-kanalen. Hovudutfordringa deira er å førebu seg til konklusjonssamtalen og slik livet vil verte etterpå. Teorien som er utvikla forklarar korleis pasientane arbeider for å møte desse utfordringane.

Teorien "Førebuande venting" er utvikla av analyse av 18 intervju med 15 pasientar i aldersgruppa 35 – 84 år, samt samtaler med personale. Deltakarane har hatt plagene sine frå 1 dag til 9 år og vore innlagde frå 1 – 36 dagar når intervjuet fann stad. 7 hadde stått på venteliste og 8 pasientar vart akutt innlagt. Intervju og analyse av data har skjedd fortløpande og datasamlinga starta ut opent og vart meir fokusert ettersom studien gjekk fram.

Hovudutfordringa deltakarane kjenner på er å førebu seg til konklusjonssamtalen og livet etterpå. Konklusjonssamtalen er når det medisinske teamet oppsummerer konklusjonen på utgreiinga.

"Førebuande venting" viser korleis pasientane arbeider med å finne utav og forstå kva som skjer med dei. Å leve med usikkerheit for framtida, saman med smerte og problem som dei ulike symptoma gir, er ein stor byrde for pasientane.

"Førebuande venting" er kjærnevariablene i teorien, som alt det andre er vove inn i. Pasientane arbeider med å forstå situasjonen best mogeleg. Dei søker informasjon og dei gir informasjon dei vurderer som relevant for situasjonen. Samstundes tolkar dei alle haldepunkt både i seg og rundt seg for å prøve å finne meining i det som skjer. Parallelt med dette kjenner dei på den eksistensielle utfordringa usikkerheita gir: no er det mitt liv og mi framtid som står på spel. Dei vert meir bevisste på kva verdiar som er viktige i livet samt kva livssyn dei har. For mange kjem gudsbilde til syne i måten dei ber til Gud på. Dei tek også vare på seg sjølv ved å søke etter kvile der dei prøver å kome over i ein annan mental tilstand der dei kan kople frå presset utgreiing og usikkerheit er. Heile dette arbeidet vert styrt av balansegangen mellom håp og fortvilning, der dei aktivt søker gode grunnar for håp samt kontrollerer negative tankar så dei ikkje tek overhand. Denne bevegelsen mellom håp og fortvilning gir dei ein smak på kva dei håper og kva dei fryktar og førebur dei såleis på det som måtte kome på ein måte som dei kan klare å forhalde seg til.

3 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Slettebø Å. og Giske T.

"Etikk i relasjon til hjemmesykepleien"

. I Slettebø (red.) Etiske utfordringer og kvalifikasjonskrav i helsetjenesten. Kristiansand: Høgskoleforlaget.

Giske T

"Å vente på å få ein diagnose."

Abstract for Poster & miniforedrag. 7. Sykepleierkongressen, september 13 – 16, Lillestrøm, Norge.

Giske T.

"Existential challenges of waiting for a diagnosis."

Abstract Paper International Student Conference, University of Glamorgan, September 9th, Wales.

Optimalisering av kreftbehandling med tamoxifen

Prosjektansvarlig: **Jennifer Gjerde** (jennifer.gjerde@med.uib.no), Helse Bergen HF

Tamoxifen, nytt behandlings regime

Ved hjelp av måling av tamoxifen og metabolitter i blod og genetiske analyser forsøker vi å finne fram til behandlings regime som er skreddersydd til hver enkelt pasient.

Antall brystkreft tilfeller i Norge er økende. I hele verden ble det i 2005 rapportert en økning på 50 % sammenlignet med 1971. Brystkreft klassifiseres som enten østrogen reseptor positiv eller østrogen reseptor negativ. Pasienter med østrogen reseptor positiv svulster blir som regel behandlet med antiøstrogenet tamoxifen. Tamoxifen blir også brukt til forebygging av brystkreft hos kvinner. Tamoxifen har noen alvorlige bivirkninger som for eksempel blodpropp og livmorkreft. Effekten og bivirkninger av tamoxifen ser ut til å være delvis avhengig av dets metabolitter. Et bestemt leverenzym (CYP2D6) metaboliserer tamoxifen medikament til hyperaktive metabolitter som antas å formidle effekten av legemiddelet. Disse metabolittene finnes i lave og tildels knapt målbare konsentrasjoner. I 2005 har vi utviklet en sensitiv metode som kan måle nøyaktig konsentrasjoner av tamoxifen og dets metabolitter.

CYP2D6 eksisterer i to former basert på enzym aktivitet som er genetisk bestemt. Forskjeller mellom individer fører til rask eller langsom konvertering til de nevnte hyperaktive metabolitter. Ti prosent av europeere er "langsomme omsettere", mens bare 2 % av asiater har denne varianten. Dette indikerer at en signifikant andel av norske befolkning har en dårlig konvertering av tamoxifen til hyperaktive metabolitter og dermed dårligere effekt av tamoxifen.

Vi har vist at reduksjon av en daglig dose av tamoxifen fra 20 mg til 1 mg hadde samme vekst hemmende effekt på humane svulster. Vi har også visst at bivirkninger ser ut til å være dose avhengig.

Ved hjelp av måling av tamoxifen og metabolitter i blod og genetiske analyser forsøker vi å finne fram til behandlings regime som er skreddersydd til hver enkelt pasient. En del av studiene gjennomføres i samarbeid med Division of Chemoprevention, European Institute of Oncology in Milan, som utfører 2000 brystkreft operasjoner per år.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Gjerde J, Kisanga ER, Hauglid M, Holm PI, Mellgren G, Lien EA
"Identification and quantification of tamoxifen and four metabolites in serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry."
J Chromatogr A. 2005;1082(1):6-14
PMID: 16038189

Kisanga ER, Moi LL, Gjerde J, Mellgren G, Lien EA
"Induction of hepatic drug-metabolising enzymes and tamoxifen metabolite profile in relation to administration route during low-dose treatment in nude rats."
J Steroid Biochem Mol Biol. 2005;94(5):489-98
PMID: 15876414

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Gjerde J, Hauglid M, Breilid H, Lundgren S, Varhaug JE, Kisanga ER, Mellgren G, Steen VM, Lien EA
"Relationship between CYP2D6 and SUL1A1 genotypes and serum concentrations of tamoxifen and its metabolites during steady state treatment in breast cancer patients."
San Antonio Breast Cancer Symposium, 2005

Utstyr 911202:

Optisk bildediagnostikk i gnagere

Prosjektansvarlig: **Bjørn Tore Gjertsen** (bjorn.gjertsen@med.uib.no), Universitetet i Bergen

Lys fremstiller kreftsvulster i dyremodeller for kreft

Utvikling av ny kreftbehandling er kritisk avhengig av dyremodeller før den kan utprøves på mennesker. Forskere ved Helse Vest og Universitetet i Bergen har tatt i bruk en ny maskin som bruker laserlys for å studere kreftsvulster og hvordan ny kreftmedisin virker på svulsten.

Bruk av vanlig lys i diagnostikk har vært et gammelt diagnostisk grep for å kunne skille mellom væske og vev. I ny innpakning benyttes laserlys som sendes i korte pulser ned i vevet, og følsomme lysmåler kombineres med kraftige dataprogrammer for å fremstille sykdomsprosesser i vevet. Den nye optiske scanneren ved Helse Bergen og Universitetet i Bergen er en forskningsmodell som brukes på små forsøksdyr. Ved hjelp av eggehvitestoff fra sjømanet og enzymer fra ildflue kan vi merke kreftceller. Sjømanet har gitt oss en hel palett med ulike fargestoff som gir fra seg lys i bestemte bølgelengder når laserlyset sendes ned i kreftcellene. Andre markører brukes for å se det celledrapet som cellegiftene gir. Samlet kan vi følge utviklingen av en kreftsvulst, og se om cellegiften virker kun få timer etter at behandlingen er gitt. En annen spennende mulighet er å merke nye cellegifter med fargestoff for å følge hvor de går i kroppen. Dette er viktig for å kunne forberede fremtidig utprøving på mennesker.

Arbeidet så langt har vært å utprøve ulike fargestoffer, og å forsikre oss om at disse kan merke kreftceller. Antistoffer som gjenkjenner unike overflatemolekyler på kreftcellene er merket med slike fargestoffer, og har gjort oss i stand til å finne kreftceller i ulike deler av musekroppen.

Maskinen kan gjenkjenne signaturen til hvert enkelt fargestoff, selv om de avgir lys i lik bølgelengde. Dette skjer ved at datamaskinen regner ut hvor lang tid det tar før fargestoffet sender lyset tilbake på en laver bølgelengde. Dette prinsippet gjør at vi kan velge nesten like fargestoff som lyser opp og avgir lys i det dyprøde til nær-infrarøde delen av lysspekteret. Det er denne delen av lysspekteret som vandrer best gjennom hud, muskler og annet vev. Ved å bruke nær-infrarødt lys kan vi trenge vel en centimeter ned. Spennende utviklingsarbeid pågår for å bruke denne teknikken til å følge genregulering i levende dyr. Igjen vil det gi oss mulighetene til å si om nye kreftmedisiner treffer der de skal, på nettopp den måten vi ønsker.

6 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

McCormack E, Bruserud O, Gjertsen BT

"Animal models of acute myelogenous leukaemia - development, application and future perspectives."

Leukemia. 2005;19(5):687-706

PMID: 15759039

Krakstad C, Herfindal L, Gjertsen BT, Bøe R, Vintermyr OK, Fladmark KE, Døskeland SO

"CaM-kinaseII-dependent commitment to microcystin-induced apoptosis is coupled to cell budding, but not to shrinkage or chromatin hypercondensation."

Cell Death Differ. 2005

PMID: 16311514

Ryningen A, Wergeland L, Glenjen N, Gjertsen BT, Bruserud O

"In vitro crosstalk between fibroblasts and native human acute myelogenous leukemia (AML) blasts via local cytokine networks results in increased proliferation and decreased apoptosis of AML cells as well as increased levels of proangiogenic Interleukin 8."

Leuk Res. 2005;29(2):185-96

PMID: 15607368

Sjøholt G, Anensen N, Wergeland L, Mc Cormack E, Bruserud Ø, Gjertsen BT
"Proteomics in acute myelogenous leukaemia (AML): methodological strategies
and identification of protein targets for novel antileukaemic therapy."
Curr Drug Targets. 2005;6(6):631-46
PMID: 16178797

Oyan AM, Bø TH, Jonassen I, Ulvestad E, Gjertsen BT, Kalland KH, Bruserud O
"CD34 expression in native human acute myelogenous leukemia blasts: differences
in CD34 membrane molecule expression are associated with different gene expression profiles."
Cytometry B Clin Cytom. 2005;64(1):18-27
PMID: 15668952

Hatfield KJ, Olsnes AM, Gjertsen BT, Bruserud Ø
"Antiangiogenic therapy in acute myelogenous leukemia: targeting of vascular
endothelial growth factor and interleukin 8 as possible antileukemic strategies."
Curr Cancer Drug Targets. 2005;5(4):229-48
PMID: 15975045

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Gjertsen BT
"Individualizing therapy in acute myeloid leukemia through modulation of signaling"
Foredrag med webcasting, "Ung forsker pris" Onkologisk forum, Tromsø, 18. november 2005

Forskningsprosjekt 911052:

Dykkerrelaterte sykdommer i balansesystemet

Prosjektansvarlig: **Fredrik Goplen** (fgop@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetanseseter i vestibulære sykdommer.

Fører dykking til skader på hørsel og balanse?

Kan dykking over tid føre til skader på hørsels- og balanseorganene i det indre øret? Ved Haukeland universitetssykehus er det nylig utført to studier som blant annet kan belyse dette spørsmålet. Begge ble presentert på et internasjonalt møte om langtidseffekter av dykking i Bergen i september 2005.

Dykkere har spilt, og spiller en viktig rolle i utbyggingen og vedlikeholdet av oljeinstallasjonene på den norske kontinentalsokkelen. Denne dykkervirksomheten medførte særlig i startfasen på 70-tallet et urovekkende høyt antall dødsulykker og skader. I tillegg har det vært reist spørsmål om dykkingen kan ha medført helseskade og forringet livskvalitet hos de dykkerne som ikke var utsatt for akutte skader. Oppmerksomheten omkring dette spørsmålet har vært sterkere i Norge enn i noe annet land, og Norsk forskning på området ses på med interesse og skepsis av utenlandsk dykkemedisinsk ekspertise. Haukeland universitetssykehus har fått i oppdrag å utrede de tidligere nordsjødykkernes helsestatus. Et av funnene ved den omfattende tverrfaglige vurderingen var en reduksjon av hørsel og balansefunksjon. Dette reiser spørsmålet om dykking over tid kan føre til skader på labyrinten i det indre øret.

Dette spørsmålet er også belyst gjennom en prospektiv studie av aktive norske yrkesdykkere. Funnene i denne studien var mindre uttalte, og samsvarer med at dagens dykking foregår under sikrere forhold enn på 70-tallet. Likevel ble det også blant disse dykkerne registrert en lett reduksjon av hørsel og balansefunksjon over tid. Reduksjonen i balansefunksjonen var imidlertid ikke avhengig av antall gjennomførte dykk, slik at årsakssammenhengen fortsatt er usikker.

På et internasjonalt møte om langtidseffekter av dykking avholdt i Bergen i september 2005, ble det blant annet som følge av disse to studiene, slått fast at yrkesdykking kan medføre hørselsskade, og det ble lagt generelle retningslinjer for hvordan slike skader skal oppfanges og forebygges.

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Goplen F, Nordahl SHG
"Long-term effects of diving on the inner ear"
Proceedings from the workshop "Long term health effects of diving" - Bergen sept 15-17, 2005

Goplen F, Nordahl SHG
"Prospektiv undersøkelse av mulige langtids helseeffekter av dykking 1994-2004"
Rapport til NUI, januar 2005

Forskningsprosjekt 911207:

Tuberculosis: Diagnosis, host-pathogen interaction and prediction of disease outcome

Prosjektansvarlig: **Harleen Grewal** (harleen.grewal@cih.uib.no), Universitetet i Bergen

Tuberkulose: Diagnose, vert-patogen interaksjon og forbedret behandling av lungetuberkulose

Tuberkulose forårsakes av bakterien *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) og dreper flere mennesker enn noen annen infeksjonssykdom. Tidlig diagnose og effektiv behandling er de viktigste midlene i kampen mot tuberkulose, i tillegg til bekjempelse av HIV epidemien der denne bidrar vesentlig til tuberkulosens utbredelse. Tidlig behandling reduserer ikke bare sykdommens letalitet, men også spredningen. I mange deler av verden ser vi en meget høy forekomst av "Multidrug-resistent" TB (MDR-TB), dvs. TB forårsaket av Mtb stammer som er resistente mot rifampicin og isoniazid, de viktigste midler i primærbehandling av tuberkulose. Som del av det Helse Vest-støttete prosjektet har vi i samarbeid med Medical Research Council i Pretoria, Sør-Afrika, vist at en stor andel av sør-afrikanske multiresistente Mtb stammer også er resistente mot pyrazinamide. Dette er bekymringsfullt siden pyrazinamide ikke bare blir brukt til primærbehandling, men også som hjørnestein i behandling av multiresistent TB. Studien inngikk i mastergradssoppgaven til Matsie Mphahlele ved Universitetet i Bergen (2005).

Effektive medikamenter gitt til alle tuberkulosepasienter så tidlig som mulig i sykdomsforløpet, dvs. etter rask og nøyaktig diagnostikk, inkludert til de som trenger dem mest (HIV-infiserte, fattige, underernærte), kombinert med en integrering av HIV og TB programmene, vil i vesentlig grad kunne bidra til å bremse den epidemiologiske og allerede eksploderende bomben som TB epidemien representerer. Våre studier har som mål å støtte en slik utvikling, bl.a. ved å bidra til å kartlegge forekomsten av infeksjoner med resistente Mtb, og ved å beskrive genetiske endringer som kan ligge bak visse Mtb stammers økte evne til å framkalle sykdom og motstå behandling. Variasjonen i Mtb sitt genmateriale er begrenset, men kan gi store utslag i bakteriens funksjon, inkludert i dens evne til å motstå antibakterielle midler (resistens), dens evne til å spre seg og til å forårsake alvorlig sykdom. Det finnes visse genotyper (f.eks. den s.k. Beijing genotypen) som ser ut til å være spesielt sykdomsframkallende, og kan spre seg spesielt raskt og som er oftere resistente enn andre Mtb stammer. Vårt Helse Vest-støttete prosjektet, der vi benytter helgenomhybridisering til Mtb mikromatriser, viser at disse stammene har mange variasjoner (polymorfismer) i sitt genom, noen av disse er ikke beskrevet tidligere. Om disse endringene bidrar til disse stammenes spesielle evne til å framkalle sykdom og/eller til deres resistensmønster er enda ikke kjent.

I april 2005 rekrutterte vi den første pasienten i et klinisk forsøk i Cape Town, Sør-Afrika, for å måle effekten av mikronæringsstoffer gitt som tilleggsbehandling til standard antibiotikabehandling av HIV-positive og HIV-negative pasienter med lungetuberkulose. Studien er et randomisert placebo-kontrollert klinisk forsøk som bygger på internasjonale (WHO) og nasjonale retningslinjer for diagnose og behandling av lungetuberkulose. I den samme studien er vi gang med omfattende mikrobiologiske og immunologiske studier for å forsøke å finne fram til laboratoriebaserte metoder som kan bidra til å forutsi effekten av behandlingen. Vi vil dermed kunne evaluere kriteriene, så vel som bidra til å utvikle mål på behandlingseffekt og på sykdomsprogresjon. Funnene fra denne studien vil kunne bidra til å kartlegge om tilskudd av mikronæringsstoffer bør inkorporeres i behandling av tuberkulose.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Dahle UR, Nordtvedt S, Winje BA, Mannsaaker T, Heldal E, Sandven P, Grewal HM, Caugant DA
"Tuberculosis in contacts need not indicate disease transmission."
Thorax. 2005;60(2):136-7
PMID: 15681502

Phyu S, Lwin T, Ti T, Maung W, Mar WW, Shein SS, Grewal HM
"Drug-resistant tuberculosis in Yangon, Myanmar."
Scand J Infect Dis. 2005;37(11-12):846-51
PMID: 16308219

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Matsie Theodora Mphahlele (Veileder: Harleen Grewal)
"Pyrazinamide resistance among multi-drug resistant M. tuberculosis isolates from South-African pulmonary tuberculosis patients"
2005, University of Bergen, MPhil thesis. ISBN: 82-7815-124-5

Strategiske midler - spesielle satsinger 911153:

Ledelse og organisasjon: Ledelse av endring i foretak

Prosjektansvarlig: **Kari Gulbrandsøy** (Kari.Gulbrandsoy@rokkan.uib.no), Universitetet i Bergen

Endring og ledelse i foretak

Helseforetak har, i likhet med en del andre offentlige institusjoner, vært gjennom store endringer de siste årene. Blant annet har økonomiske utfordringer ført til større press og fokus på både ledelse og etablerte organisasjonsstrukturer.

På bakgrunn av dette har Helse Vest bedt Rokkansenteret ved Universitetet i Bergen om å utføre et forprosjekt innen feltet ledelse og organisasjon i helsevesenet. Her blir det forsknings samarbeidet som er i gang med helseforetakene i regionen i forbindelse med et større prosjekt finansiert av Norges Forskningsråd om ledelse og organisering av helsevesenet (ATM-prosjektet) videreført. I forprosjektet er det blitt fokusert spesielt på sammenhengen mellom krav til omstilling, endringer i organisering og utøvelse av ledelse. Forprosjektet er nå inne i en avsluttende fase.

I tilknytning til det aktuelle forprosjektet gjennomfører Kari Gulbrandsøy et doktorgradprosjekt. Prosjektet består i en kartlegging av endringer i helseforetak og utvalgte case studeres med sikte på å frambringe relevant og teoretisk nyskapende kunnskap om omstilling i helseforetak. Det har funnet sted flere endringer av ulikt omfang og art siden sykehusreformen ble iverksatt i 2002. Det er gjort en foreløpig gjennomgang av dokumenter og foreløpige funn indikerer at det i perioden 2002-2005 skjer en utvikling fra at tiltak begrunnes med hensynet til effektivitet til at man i større grad legger vekt på kvalitet og omdømmebygging. I Helse Vest som i andre foretak, både regionalt og lokalt, har det vært arbeidet med oppgave- og funksjonsfordeling. Funksjonsfordeling studeres nærmere, og fødetilbud er ett av casene som studeres.

For mer informasjon; se nettsiden www.polis.no

Pågående prosjekter: Autonomy, Transparency and Management, three reform programs in health care: a comparative project (2003-2007).

3 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Gulbrandsøy, K

""Etter planen? En studie av forsøket på å reformere fødetilbudet i Helse Vest". Abstract."

The 18th Scandinavian Academy of Management (NFF) meeting at Aarhus School of Business in Denmark, August 2005

Gulbrandsøy K, Byrkjeflot H, Johnson H

""Beretninger om styring i Helse Vest 2002 - 2005". Abstract."

Legges frem på workshop ved Uppsala Universitet i april 2006

Johnson H, Byrkjeflot H, Gulbrandsøy K

""Ledelse og omstilling i Helse Vest""

Sluttrapport forprosjekt (2006)

Forskningsprosjekt 911221:

Role of mesenchymal collagen receptors for tissue integrity and carcinoma growth

Prosjektansvarlig: **Donald Gullberg** (donald.gullberg@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen

Betydelsen av kollagenreceptorer i tumörstromat.

I vår forskning studerar vi hur celler interagerar med bindvävsproteiner som kollagener. Cellers kontakter med kollagener förmedlas av proteiner på cellytan, s.k. cellytereceptorer. Vi har identifiserat en sådan receptor som tillhör en familj av proteiner som kallas integriner. Vi har döpt denna receptor till alfa11beta1 integrinen.

Integriner är receptorer som förmedlar kontakter mellan bindvävsproteiner på cellens utsida och cytoskelettet inuti cellen. Förutom att fungera som en mekanisk länk deltar även integriner i signalering och påverkar en rad prosesser i cellen.

Vid analys av vilka celler i kroppen som uttrycker alfa11beta1 integrinen har vi funnit att alfa11beta framförallt finns på en typ av kollagenproducerande celler som kallas fibroblaster. Under senare år har man fått en ökad medvetenhet om betydelsen av samverkan med omkringliggande vävnad för tumörtillväxt. I och med att tumörceller utvecklar ett nätverk av kärl, så bildas en stödvävnad för tumören, det s.k. tumörstromat. I tumörstromat finns flera celltyper, inklusive fibroblaster. I det Helse Vest stödda projektet studerar vi hur fibroblastfunktion är beroende av alfa11beta1 integrinen. Vi har påbörjat ett långsiktigt projekt där vi vill klargöra rollen av alfa11beta1 integrinen för tumörtillväxt. I preliminära, ännu ej publicerade resultat, har vi funnit att humana cancerceller från lunga bildar större tumörer i möss om de tillåts interagera med musfibroblaster som uttrycker alfa11beta1 integrinen än om de blandas med celler som saknar alfa11beta1 integrinen. Den molekylära bakgrunden till denna effekt studeras bl.a. med hjälp av s.k. microarrayteknik. Vi postulerar att växelverkan mellan fibroblaster och tumörceller leder till en produktion av lösliga faktorer som påverkar tumörens förmåga att växa. Kunskap om mekanismerna som är inblandade i tumörcellers interaktion med tumörstromat är viktig för att kunna utarbeta nya effektiva terapiformer.

2 vetenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Lu N, Heuchel R, Barczyk M, Zhang WM, Gullberg D
"Tandem Sp1/Sp3 sites together with an Ets-1 site cooperate to mediate alpha11 integrin chain expression in mesenchymal cells."
Matrix Biol. 2005
PMID: 16300938

Mirtti T, Nylund C, Lehtonen J, Hiekkanen H, Nissinen L, Kallajoki M, Alanen K, Gullberg D, Heino J
"Regulation of prostate cell collagen receptors by malignant transformation."
Int J Cancer. 2005
PMID: 16152594

Strategiske midler - belønning NFR 911145:

Lungemedisin (NFR-evaluering)

Prosjektansvarlig: **Amund Gulsvik** (Amund.Gulsvik@med.uib.no), Helse Bergen HF og Universitetet i Bergen

Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling.

Lungemedisinsk forskning på Vestlandet i 2005

Nye kunnskaper er ervervet om forekomst og årsaker til astmatiske lungesykdommer. Effektive tiltak som kan redusere skadevirkning av tobakksrøyking er påvist.

Den lungemedisinske forskningsmiljø ved Haukeland Universitetssykehus og Universitetet i Bergen har hatt et meget produktiv år med nærmere 30 PubMed publikasjoner inkludert artikkel i Lancet. Forskningsaktiviteten har gitt ny viten om forekomsten og risikofaktorer for astma, kronisk obstruktiv lungesykdommer og lungekreft i terminale stadier. Internasjonal oppmerksomhet er blitt skapt av våre studier om risiko for astma i voksenalder på grunnlag av eksponering for passiv røyk under graviditeten og likens betydningen av vektøkning etter røykestopp. Irregulære menstruasjoner og hormonsubstitusjon viser seg å ha en effekt på utviklingen av astma. I et stort internasjonalt multisenterstudium har vi vist hvordan allergiforekomsten målt med objektive metoder endrer seg i Europa. Vi har også som de første i verden vist betydningen av antropometri og røykevaner på evnen til å utvide luftveiene etter inhalasjon av et adrenergt legemiddel. Videre har vi vist hvordan luftveienes reaktivitet er avhengig av folks røykevaner. Nye faktorer er synliggjort som kan få røykere til ikke å ta opp røykevanen etter hjerteinfarkt. Kliniske studier er gjennomført for påvisning av lungekreft og for effektivisere strømmen av lungekreftpasienter på en poliklinikk. Videre har vi vist hvordan depresjon og angst påvirker reinnleggelser for kronisk obstruktiv lungesykdom og det gir nye muligheter for forebygging sykehusinnleggelser.

Ved hjelp av midlene fra Helse Vest har vi også i 2005 gjennomført to store feltstudier i Bergen vedrørende global sammenligning av forekomst av kronisk obstruktiv lungesykdom (1200 personer) og helseøkonomiske forhold hos 450 pasienter som er fulgt hver 3 måned i ett år.

24 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Johannessen A, Omenaas E, Bakke P, Gulsvik A
"Incidence of GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease in a general adult population."
Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9(8):926-32
PMID: 16104642

Svanes C, Real FG, Gislason T, Jansson C, Jögi R, Norrman E, Nyström L, Torén K, Omenaas E
"Association of asthma and hay fever with irregular menstruation."
Thorax. 2005;60(6):445-50
PMID: 15923242

von Plessen C, Aslaksen A
"Improving the quality of palliative care for ambulatory patients with lung cancer."
BMJ. 2005;330(7503):1309-13
PMID: 15933354

Smith-Sivertsen T, Rørtveit G, Gulsvik A, Bakke PS, Skadberg B
"[An interdisciplinary educational program about pulmonary obstructive disease in family practice]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(4):465
PMID: 15742027

Sunyer J, Antó JM, Plana E, Janson C, Jarvis D, Kony S, Omenaas ER, Svanes C, Wjst M, Leynaert B
"Maternal atopy and changes in parity."

Clin Exp Allergy. 2005;35(8):1028-32
PMID: 16120084

Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Røksund OD, Bakke P, Thorsen E
"Assessment of lung volumes in children and adolescents: comparison of two plethysmographic techniques."
Clin Physiol Funct Imaging. 2005;25(1):62-8
PMID: 15659083

Janson C, Norbäck D, Omenaas E, Gislason T, Nyström L, Jögi R, Lindberg E, Gunnbjörnsdóttir M, Norrman E, Wentzel-Larsen T, Svanes C, Jensen EJ, Torén K, RHINE study group
"Insomnia is more common among subjects living in damp buildings."
Occup Environ Med. 2005;62(2):113-8
PMID: 15657193

Lehmann S, Grebstad J, Fondenes O, Andreassen AH, Bakke P, Gulsvik A
"[Treatment of obstructive sleep apnea]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(2):199
PMID: 15665900

Andreassen AH, Ellingsen I, Nesje LB, Gravdal K, Odegaard S
"3-D endobronchial ultrasonography--a post mortem study."
Ultrasound Med Biol. 2005;31(4):473-6
PMID: 15831325

Chinn S, Jarvis D, Luczynska CM, Ackermann-Liebrich U, Antó JM, Cerveri I, de Marco R, Gislason T, Heinrich J, Janson C, Künzli N, Leynaert B, Neukirch F, Schouten JP, Sunyer J, Svanes C, Wjst M, Burney PG
"An increase in bronchial responsiveness is associated with continuing or restarting smoking."
Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(8):956-61
PMID: 16020802

Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, Potts J, Sunyer J, Janson C, Svanes C, Künzli N, Leynaert B, Heinrich J, Kerkhof M, Ackermann-Liebrich U, Antó JM, Cerveri I, de Marco R, Gislason T, Neukirch F, Vermeire P, Wjst M, Burney P
"Change in prevalence of IgE sensitization and mean total IgE with age and cohort."
J Allergy Clin Immunol. 2005;116(3):675-82
PMID: 16159642

Valaker T, Jonassen T, Bakke P
"[Smoking habits among medical students in Bergen]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(3):276-7
PMID: 15702145

Skorge TD, Eagan TM, Eide GE, Gulsvik A, Bakke PS
"Indoor exposures and respiratory symptoms in a Norwegian community sample."
Thorax. 2005;60(11):937-42
PMID: 16055627

Janson C, de Marco R, Accordini S, Almar E, Bugiani M, Carolei A, Cazzoletti L, Cerveri I, Corsico A, Duran-Tauleria E, Gislason D, Gulsvik A, Jögi R, Marinoni A, Martínez-Moratalla J, Pin I, Vermeire P, Jarvis D
"Changes in the use of anti-asthmatic medication in an international cohort."
Eur Respir J. 2005;26(6):1047-55
PMID: 16319334

Chinn S, Jarvis D, Melotti R, Luczynska C, Ackermann-Liebrich U, Antó JM, Cerveri I, de Marco R, Gislason T, Heinrich J, Janson C, Künzli N, Leynaert B, Neukirch F, Schouten J, Sunyer J, Svanes C, Vermeire P, Wjst M, Burney P
"Smoking cessation, lung function, and weight gain: a follow-up study."
Lancet. 2005;365(9471):1629-35; discussion 1600-1
PMID: 15885295

Hardie JA, Vollmer WM, Buist AS, Bakke P, Mørkve O
"Respiratory symptoms and obstructive pulmonary disease in a population aged over 70 years."
Respir Med. 2005;99(2):186-95
PMID: 15715185

Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A
"Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study."
Thorax. 2005;60(10):842-7
PMID: 16085729

Lehmann S, Bakke PS, Eide GE, Humerfelt S, Gulsvik A
"Bronchodilator reversibility testing in an adult general population; the importance of smoking and anthropometrical variables on the response to a beta(2)-agonist."
Pulm Pharmacol Ther. 2005
PMID: 16169762

Wjst M, Dharmage S, André E, Norback D, Raheison C, Villani S, Manfreda J, Sunyer J, Jarvis D, Burney P, Svanes C
"Latitude, birth date, and allergy."
PLoS Med. 2005;2(10):e294
PMID: 16190778

Laerum BN, Svanes C, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Iversen M, Gislason T, Jögi R, Norrman E, Janson C, Omenaas E
"The association between birth size and atopy in young North-European adults."
Clin Exp Allergy. 2005;35(8):1022-7
PMID: 16120083

Morland L, Gulsvik A
"[New blood tests for determination of tuberculosis]"
Tidsskr Nor Lægeforen. 2005;125(21):2995-6
PMID: 16276391

Eagan TM, Brøgger JC, Eide GE, Bakke PS
"The incidence of adult asthma: a review."
Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9(6):603-12
PMID: 15971386

Quist-Paulsen P, Bakke PS, Gallefoss F
"Predictors of smoking cessation in patients admitted for acute coronary heart disease."
Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2005;12(5):472-7
PMID: 16210934

Skorge TD, Eagan TM, Eide GE, Gulsvik A, Bakke PS
"The adult incidence of asthma and respiratory symptoms by passive smoking in uterus or in childhood."
Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(1):61-6
PMID: 15805186

Forskningsprosjekt 911234:

Anafylaksi under anestesi - optimal prøvetaking og mekanismer

Prosjektansvarlig: **Anne Berit Guttormsen** (abgu@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for klinisk forskning.

Anafylaksi under anestesi - optimal prøvetaking og mekanismer

Vi ønsker å kartlegge endringen i IgE antistoffer over tid etter en alvorlig allergisk reaksjon under generell anestesi, for på denne måten å erverve bedre kunnskaper med tanke på optimal blodprøvetaking og optimalt tidspunkt for allergologisk utredning hos denne pasientgruppen.

Prosjektet er ikke slutført og inkluderer til nå 16 pasienter med alvorlige anafylaktiske sjokk under generell anestesi. Det har vært en utfordring å rekruttere pasienter i en krevende protokoll. De fleste pasientene er rekruttert fra andre sykehus enn Haukeland Universitetssykehus. Vi har til hensikt å inkludere 20 pasienter og inntil dette er gjort er det kun de in vitro analyser som har betydning for den videre allergologiske utredning av pasienten som analysert (prøve tatt preoperativt, 1-2 t etter symptomdebut, etter 24t).

Foreløpige resultater: Alle 16 pasienter har hatt livstruende anafylaktiske sjokk. Ti av 16 pasienter har hatt forhøyet sTryptase og seks pasienter har fått påvist spesifikt IgE mot det muskelavslappende stoffet suxametonium. Som følge av at alle analyser ikke er slutført har vi ikke resultater som gir oss svar på de spørsmålene vi har stilt i prosjektbeskrivelsen.

Progresjon. Vi tar sikte på slutføre prosjektet i løpet av våren 2006, og resultatene vil være klare til sammenskriving i løpet av sommer 2006.

Studien er gjennomført i henhold til følgende protokoll:

Blodprøvetaking

Fullblod, a 10 ml tatt 1-2 timer etter symptomdebut, etter 24-48 t, etter 7 d og etter 4-12 uker.

In vitro analyser

Totalt og spesifikt IgE mot ulike antigener (medikamenter) gitt under anestesen. Dette analyseres i prøver tatt etter 1-2 t, 24-48 t, 7 dager, 4-12 uker.

In vivo undersøkelser

Standard utredning hos allergolog eller person med spesialkompetanse i forhold til å utrede slike pasienter. Utredningen foregår i henhold til etablerte retningslinjer og gjennomføres 4-12 uker etter den aktuelle reaksjonen.

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Guttormsen A, Harboe T, Ekiz N, Døskeland B, Florvaag E
"Anafylaktiske reaksjoner under narkose og lokalanestesi"
allergi og Praksis 3/2005

Tynnfibernevropati ved immunologisk sykdom

Prosjektansvarlig: **Lasse Gøransson** (gola@sir.no), Helse Stavanger HF

Tynnfiber nevropati ved immunologisk sykdom

Ved systemisk autoimmun sykdom affiseres ofte det perifere nervesystemet. Ved systemisk lupus erythematosus angripes, hos flere pasienter, utelukkende de tynneste nervefibrene. Hos pasienter med primært Sjögrens syndrom er tynnfiber nevropatien ledd i en generell perifer nevropati, og ved reumatoid artritt er forholdene som hos friske.

Perifer nevropati er en vanlig neurologisk tilstand som kan ha flere årsaker. Vanligvis vil både tynne- og tykke nervefibre påvirkes. Ved rene motoriske nevropatier vil muskel svakhet være framtreddende, og ved rene sensoriske nevropatier vil symptomer som redusert følesans, nummenhet, prikking, stikking og smerter være det vanlige. I tillegg kan pasientene ha symptomer og funn fra det autonome nervesystemet i form av ortostatisk blodtrykksfall, varme- og kulde intoleranse og forstyrrelser i tarm-, blære- og seksualfunksjon.

Tynnfibernevropati er en undergruppe av perifer nevropati, og pasienter med isolert tynnfiber nevropati har typisk symptomer i form av brenning, svie og verk. I tillegg kan de ha redusert temperatur sans og endret varme- og kuldeterskel. Slike sansekarakterer ledes nettopp gjennom de tynneste nervefibrene (Ad- og C-fibre).

Diagnosen perifer nevropati stilles ut fra symptomer og kliniske funn. Ved isolert tynnfibernevropati vil neurologisk undersøkelse og neurografi gi et helt normalt resultat. De tynneste nervefibrene kan imidlertid visualiseres i stansebiopsier fra huden med en immunhistokjemisk metode. Antall nervefibre kan deretter telles og mengden av tynne nervefibre i hudbiopsien beregnes, og vi har publisert normalverdier i hudbiopsier fra legg hos friske norske personer.

Vår hypotese er at pasienter med immunologisk sykdom som SLE, primært Sjögrens Syndrom (PSS) og revmatoid artritt (RA) vil kunne ha tynnfiber nevropati som ledd i sin immunologiske grunnsykdom.

Seksti pasienter med SLE er undersøkt klinisk, med neurografi og med hudbiopsi. Seks pasienter (10%) hadde en isolert påvirkning av tynne nervefibre bedømt ut fra normal klinisk undersøkelse, normal neurografi og med redusert mengde av tynne nervefibre i hudbiopsi. Sykdomsaktiviteten hos pasientene var lav, og vi har konkludert at tynne nervefibre sannsynligvis angripes som en del av sykdommen.

Seksti to pasienter med PSS er undersøkt på samme måte som pasienter med SLE. Gruppen av pasienter med PSS har redusert mengde av tynne nervefibre i forhold til normale, men tynnfiber nevropatien er her ledd i en generell nevropati med påvirkning av både tykke- og tynne nervefibre. Sytten pasienter (27%) hadde perifer nevropati bedømt av en erfaren neurolog, og tretti fire pasienter (55%) hadde perifer nevropati bedømt ut fra neurografi. De fleste av pasientene med unormal neurografi hadde motorisk nevropati etterfulgt av sensorisk- og sensorimotorisk nevropati. Dette er den første undersøkelsen som har kartlagt perifer nevropati inkludert tynnfiber nevropati i en uselektert, velkarakterisert populasjon med PSS.

Vi har sammenliknet mengden av tynne nervefibre hos pasienter med SLE, PSS, RA og hos friske. Pasientene har alle en autoimmun sykdom, men sykdommene er likevel forskjellige. SLE er en systemisk sykdom med påvirkning av flere organsystem, RA er hovedsakelig en leddsykdom og PSS har symptomer og funn som er en mellomting av de to nevnte. Pasienter med SLE har redusert mengde av tynne nervefibre i hudbiopsi i forhold til friske og pasienter med RA. Pasienter med PSS har redusert mengde i forhold til friske. Dersom pasientantallet i de enkelte pasientgrupper hadde vært høyere, tror vi at vi ville ha fått en forskjell også mellom RA og PSS samt PSS og SLE. Vi konkluderer

at det er forskjell i tynnfiber mengden mellom SLE, RA og PSS og dette skyldes mest sannsynlig forskjellig immunogenese og organaffeksjon mellom sykdommene.

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Gøransson LG, Tjensvoll AB, Herigstad A, Mellgren SI, Omdal R
"A selective loss of small-diameter nerve fibers in systemic lupus erythematosus"
Oral presentation at the Peripheral Nerve Society 2005 biennial meeting in Tuscany, Italy 9th-13th July.

Gøransson LG, Herigstad A, Tjensvoll AB, Mellgren SI, Harboe E, Omdal R
"The spectrum of peripheral neuropathy in primary Sjögrens syndrome"
Abstract at the Peripheral Nerve Society 2005 biennial meeting in Tuscany, Italy 9th-13th July

Forskerutdanning - dr.grad 911082:

Traumatiske ryggmargsskader - en klinisk epidemiologisk studie

Prosjektansvarlig: **Ellen Merete Hagen** (ehag@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for klinisk forskning.

Traumatiske ryggmargsskader – en klinisk epidemiologisk studie

Pasienter med ryggmargsskader forårsaket av ulykker i Helse Vest – hvem er de? Hvordan går det med dem? Hvordan kan vi gi dem en god medisinsk oppfølging?

Ryggmargsskader forårsaket av ulykker

Siden 1952 har pasienter med ryggmargsskader forårsaket av ulykker fått tilbud om behandling og rehabilitering ved Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssjukehus. I mai 1998 fikk Nevrologisk avdeling en egen spesialenhet for ryggmargsskadde – Spinalenheten. Denne skal dekke rehabiliteringsbehovet for RMS i helseregion Vest. Disse pasienter representerer store utfordringer i behandling og rehabilitering. De representerer også store samfunnsmessige utfordringer; økonomisk, praktisk og sosialt. Det foreligger lite vitenskapelige data om sykdom, dødelighet, dødsårsaker, og forventet levetid blant pasienter fra Norge. Målet for denne studien er at den kan bidra til en bedring av den medisinske oppfølgingen av denne pasientgruppen.

Delmål

1. Har hyppigheten, skademønsteret og det kliniske bildet av traumatiske ryggmargsskader i Helseregion Vest endret seg i løpet av perioden 1982 - 2001?
2. Har aldersfordelingen av traumatiske ryggmargsskader endret seg med årene, og hvordan er prognosen for de ulike aldersgrupper?
3. Har den moderne behandling av ryggmargsskader ført til at disse pasientene lever lengre enn før? Hva er den gjennomsnittlige levealder hos pasienter med traumatiske ryggmargsskader i dag?
4. Hvor mye smerter og spastisitet (ufrivillig bevegelse av muskulaturen) har pasienter i Helse Vest, og hvordan påvirker dette deres livskvalitet?

Resultater

Et oppsiktsvekkende funn har vært at andelen eldre med traumatisk ryggmargsskader har økt siste 5 år. Den hyppigste skadeårsaken var fall 77 %, hvorav mer enn 1/3 hadde falt under 1 meter. Blant pasientene som ble skadet etter fylte 60 år hadde 75 % skader som førte til svekkelse av musklene. Tidligere mente legene at disse pasientene ikke vil bli bedre og derfor trengte de ikke så mye rehabilitering. Vi fant at mange av de eldre pasientene oppnådde en betydelig funksjonsbedring i løpet av rehabiliteringsoppholdet. Det er derfor er det viktig at også disse får et godt behandlingstilbud.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Hagen EM, Aarli JA, Grønning M
"The clinical significance of spinal cord injuries in patients older than 60 years of age."
Acta Neurol Scand. 2005;112(1):42-7
PMID: 15932355

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Hagen EM, Grønning M
"SPASTICITY AND PAIN AFTER TRAUMATIC SCI"
Abstrakt - muntlig presentasjon: 9th Nordic Spinal Cord Society (NoSCoS, Bergen) 8.-10. september 2005

Hagen EM, Grønning M
"Spastisitet og smerte etter traumatisk ryggmargsskade"
Foredrag for Nevroklinikken 14.oktober 2005

Meistring av livet med KOLS

Prosjektansvarlig: **Anne-Grethe Halding** (anne.halding@hisf.no), Høgskulen i Sogn og Fjordane

Pasientar sine erfaringar frå livet med KOLS og frå rehabilitering

Kronisk obstruktiv lungesjukdom (KOLS) er eit aukande helseproblem, og rehabilitering er eit viktig tilbod til pasientgruppa. Men det er mangel på tilbod, og forskning har hittil ikkje gitt sikre svar på kva som bør inngå i slike rehabiliteringstilbod. Djupare innsikt i pasientane sine egne erfaringar kan truleg lære oss meir om dette.

KOLS er ein kronisk sjukdom som rammer stadig fleire. Både pasientar og helsearbeidarar etterlyser meir kunnskap om sjukdommen, korleis det er å leve med den, og kva dette betyr for planlegging av helsetenester. Det er nasjonalt og internasjonalt etablert rehabiliteringstilbod for gruppa, i Noreg i nasjonale sentra og i helseforetaka. Men det er mangel på tilbod, og tiltaka er ressurskrevjande. Det er difor viktig å dokumentere korleis pasientar opplever sine behov og utbyte av eksisterande tilbod.

KOLS-rehabilitering har som mål at deltakarane skal oppnå best mogeleg funksjons- og meistringsevne i kvardagen, auka livskvalitet, og reduksjon i bruk av helsetenester. Innhald og omfang varierer, men fysisk trening, psykososial støtte og opplæring har synt seg å vere viktige komponentar. Internasjonalt er det ikkje fagleg semje om kva som bør inngå i eit minimumstilbod, trass i mykje forskning på området.

Rehabilitering skal vere ein pasientsentrert aktivitet. Offentlege dokument slår fast at eit heilskapleg menneskesyn skal ligge til grunn for rehabilitering, og medbestemming er sentralt. Ein er og i dag oppteken av at brukarar av helsetenester skal vere aktive samarbeidspartnarar i planlegging, gjennomføring og evaluering av tenestene. For å utvikle dette fagområdet er det difor viktig å forstå korleis menneske lærer å leve med ein slik kronisk sjukdom, og kva som kan hjelpe dei til dette. Studiar som gjer vitenskapleg analyse av pasientar sine erfaringar frå deira kvardagsliv og frå rehabilitering kan gi viktig kunnskap og betre forståing for desse faktorane.

Pågåande intervjustudie

Det er difor starta ein intervjustudie der eit utval pasientar som har gjennomgått rehabilitering vert intervjuja om sine erfaringar frå sjukdommen og rehabiliteringa. Prosjektet starta i desember 2003.

Atten pasientar som har gjennomgått eit poliklinisk rehabiliteringstilbod frå Helse Førde, på sjukehusa i Førde og Florø, er no intervjuja om sine erfaringar. Dei er intervjuja like etter rehabiliteringa og på nytt eitt år etter avslutta rehabilitering. Det er nytta opne intervju, der dei som vert intervjuja får legge vekt på det dei sjølve synes er viktig innafor det aktuelle temaet.

Dei fleste intervjuja er gjort i 2004 og 2005, og data er enno ikkje ferdig analyserte og tolka.

Informantane gir uttrykk for at dei ser det som viktig at problem rundt sjukdommen vert meir kjende, og at dei ser på rehabilitering som ein viktig og nødvendig del av det tilbodet dei har fått frå helsevesenet.

Prosjektperioden varer til 2009, og studien er grunnlag for eit doktorgradsarbeid.

Strategiske midler - forskningsprogram 911138:

Ernæringsforskning

Prosjektansvarlig: **Alfred Halstensen** (Alfred.Halstensen@med.uib.no), Universitetet i Bergen

Fagdag i ernæring 24. januar 2006

Fagdagen inneholdt presentasjon av 7 forskningsprosjekter som har fått tildelt midler fra Samarbeidsutvalget.

"Fra hav til helse" - fagdag i ernæring, Bergen, 24. januar 2006

Sted: Magnus Barfot Kinosenter, Magnus Barfotsgate 12, Bergen

Programledere:

- Ingvild Eide Graff, Dr.scient og forsker ved NIFES, nestleder i forskningsprogrammet "Sjømat og helse"
- Johan Haveland, Administrerende direktør, Bergen Teknologioverføring AS

Program

08.30 – 09.00 Registrering – kaffe

09.00 – 09.05 Velkommen, Sigmund Grønmo, rektor, Universitetet i Bergen

09.05 – 09.15 Åpning v/ leder for Programstyret for ernæring Alfred Halstensen, professor, Institutt for indremedisin, Universitetet i Bergen

09.15 – 09.45 Matprogrammet "Norsk mat fra sjø og land", Seniorrådgiver Johs. Kjosbakken, Norges forskningsråd

09.45 – 10.00 NETTMETT – et faglig nettverk for metabolske studier ved Universitetet i Bergen Ivar Rønnestad, professor, Institutt for biologi, UiB

10.00 – 10.15 Helsebringende egenskaper av nye bioaktive komponenter av fiskeprotein og bakterielt protein Rolf Berge, professor, Institutt for indremedisin, UiB

10.15 – 10.30 Fordøyelse, absorpsjon og symptomatiske effekter av mat, spesielt helseeffekter av marin kost. Arnold Berstad, professor, Institutt for indremedisin, UiB

10.30 – 10.50 Kaffepause, forfriskninger, presentasjoner i lobby

10.50 – 11.05 PCB og dioksiner i maten: Nye verktøy for risikovurdering, Anders Goksøyr, professor, Molekylærbiologisk institutt, UiB

11.05 – 11.20 Program for samfunnsvitenskapelig og humanistisk ernæringsforskning, Kari Tove Elvbakken, forskningsdirektør, Rokkansenteret

11.20 – 11.35 Klinisk ernæringstudium, nå også i Bergen! Nils Hovdenak, overlege, Haukeland Universitetssykehus

11.35-12.30 Lunsj og fagpresentasjoner i lobby

12.30 – 13.00 Nasjonal ernæringsstrategi, Knut Inge Klepp, professor, UiO/Statens råd for ernæring og fysisk aktivitet

13.00 – 13.15 Testing av syntetiske antioksidanter og ekstraherte fettsyrer fra marint råstoff, Ragnar Nortvedt, professor, Institutt for biologi, UiB

13.15 – 13.35 Søknad om Senter for forskningsbasert innovasjon (SFI) i ernæring – søknadsprosess og faglig profil, Ragnar Nortvedt, professor, Institutt for biologi, UiB

13.35 – 13.55 Regulering av mat og matkontroll i EU, Lise Rykkja, forsker, Rokkansenteret, UiB

13.55 – 14.15 Ernæring og oral helse, Anne Nordrehaug Åstrøm, professor, Odontologisk institutt, UiB

14.15 – 14.45 Pause m/ næringsrike forfriskninger

14.45 – 15.05 Kriminalitetsreduksjon - et tverrfaglig forskningssamarbeid rettet mot innsatte i Bergen Fengsel: Begrensede investeringer med ubegrensede perspektiver Leif Waage, regiondirektør, Kriminalomsorg Vest

15.05 – 15.20 Ernæring og mental helse, Lene Bakke, masterstudent, Nasjonalt institutt for ernærings- og sjømatforskning (NIFES)

15.20 – 15.55 Plenumsdebatt

15.55 – 16.00 Oppsummering v/ Alfred Halstensen

Korttidsstipend 911192:

Lungefunksjon hos barn født ekstremt for tidlig

Prosjektansvarlig: **Thomas Halvorsen** (halv@helse-bergen.no), Helse Bergen HF og Universitetet i Bergen

Lungefunksjon hos barn og ungdom som ble født ekstremt for tidlig

Overlevelsen blant ekstremt for tidlig fødte barn (premature) har økt dramatisk de siste tiårene. Disse barna tilbringer store deler av fosterlivet utenfor mors liv. Langtidskonsekvenser av dette er lite kjent. I denne studien ved Barneklubben har man blant annet etterundersøkt lungefunksjon hos premature som nærmer seg voksen alder.

Siden 1960-årene har overlevelsen blant ekstremt for tidlig fødte barn (premature) økt fra tilnærmet null til nærmere 80 %. Dette har mange årsaker, men utvikling av assistert ventilasjon og intensivmedisin for nyfødte har vært avgjørende. Gjennom disse årene har alle syke nyfødte fått bedre behandling, samtidig som overlevelsen har økt dramatisk blant de minste premature som tidligere døde. "Pionerene" blant disse barna nådde voksenalder først i 1990-årene. Vi kjenner derfor ikke langtidseffektene av disse endringene og hva det betyr for et lite menneske å tilbringe siste del av fosterlivet utenfor sin mor. Langvarig oppfølging av premature barn er derfor viktig.

I denne studien undersøkte vi alle barn som ble født med svangerskapsalder ≤ 28 uker eller fødselsvekt ≤ 1000 gram i to perioder, tidlig på 1980- og 1990-tallet. Barnas mødre var bosatt i Hordaland eller Sogn og Fjordane. En person av samme kjønn, født til termin, rett før eller etter den premature, ble undersøkt som kontroll. Fokus for studien var lungeskader.

Ved undersøkelsen var gjennomsnittsalderen i de to gruppene 18 og 10 år. Hyppigheten av astma var 27% blant premature, og 12% blant terminfødte kontroller. Lungefunksjonen 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 nyfødtpå perioden og spesielt til langvarig oksygenbehandling. Denne gruppen utgjør ca 30-40% av alle premature. Det var særlig blant disse at lungefunksjonen var redusert til et nivå som gir grunnlag for bekymring. Vi vet at normal aldring gir et jevnt tap av lungefunksjon fra 30-årsalderen. Mange premature 18-åringene starter voksenlivet med en redusert lungefunksjon tilsvarende et par tiårs normalt aldersrelatert tap. Vi vet at astma blant barn vanligvis er knyttet til allergi og en spesiell betennelse i bronkiene. Premature med astma skilte seg fra terminfødte med astma, idet denne sammenhengen ikke ble påvist. Astmasymptomer hos premature kan derfor representere en egen sykdom, forskjellig fra "vanlig" astma. Det er viktig at disse barna blir fulgt opp videre inn i voksen alder.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Røksund O, Aksnes L, Øymar K
"Characteristics of asthma and airway hyper-responsiveness after premature birth."
Pediatr Allergy Immunol. 2005;16(6):487-94
PMID: 16176395

Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Røksund OD, Bakke P, Thorsen E
"Assessment of lung volumes in children and adolescents: comparison of two plethysmographic techniques."
Clin Physiol Funct Imaging. 2005;25(1):62-8
PMID: 15659083

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Halvorsen
"Exercise induced vocal cord dysfunction"
Postgraduate seminar 8, ERS 2005. 45 min oral presentation

Vevsødem og hjernefunksjon. Studier på normoterm og hypoterm væskelekkasje og cerebral ischemi ved bruk av hjertelunge maskin og forskjellige trykk og flow strategier

Prosjektansvarlig: **Oddbjørn Haugen** (oddb@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Væskelekkasje og cerebral metabolisme ved bruk av hjertelungemaskin

Selv om bruk av hjertelungemaskin er en vel etablert praksis, er det fortsatt ubesvarte spørsmål når det gjelder den optimale gjennomføringen. Våre studier fokuserer dels på problemer med økt væskeansamling i kroppen etter bruk av hjertelungemaskin og dels på forholdet mellom lavt blodtrykk og hjernens energimetabolisme.

A.

Det er kjent at væskelekkasjen fra kapillærene til det omliggende vevet øker ved bruk av hjertelungemaskin. Årsakene er knyttet til redusert kolloidosmotisk trykk i blodet pga fortykning, men kan også være effekter av nedkjøling og muligens av en betennelsesreaksjon. Resultatet er at pasienten postoperativt har et overskudd av væske i kroppen som i noen tilfeller bidrar til sviktende funksjon i visse organ. Våre studier mht global væskelekkasje tar sikte på å kartlegge hvordan denne væskelekkasjen påvirkes av varierende blodtrykk og blodstrøm på smågris. Våre hypoteser er:

1. Høyt blodtrykk kan gi større trykk i kapillærene og mer væskelekkasje enn lavt blodtrykk ved konstant blodstrøm.
2. En økning i blodstrømmen vil øke det hydrostatiske trykket i kapillærene og øke væskelekkasjen.

Foreløpige resultat tyder på at væskelekkasjen ved bruk av hjertelungemaskin er den samme ved høyt blodtrykk med bruk av noradrenalin som ved lavt blodtrykk ved hjelp av nitroprussid eller phentolamin. I løpet av 2006 vil vi gjennomføre en ny studie hvor vi sammenligner væskelekkasjen hos forsøksdyr på hjertelungemaskin med høy og lav blodstrøm.

B.

Hjerteoperasjoner med bruk av hjertelungemaskin fører til svikt i finere nevrologiske funksjoner hos et stort antall pasienter de første ukene postoperativt. Et mindre antall pasienter får varige nevrologiske men. Multiple små blodpropper eller generelt redusert blodstrøm til hjernen under operasjonen, kan bidra til dette. I våre studier har vi brukt mikrodialyse til å måle energi-metabolitter i hjernen under bruk av hjertelungemaskin. Vår hypotese er:

1. Å senke blodtrykket til nedre aksepterte grense kan gi for lavt drivtrykk for hjernens blodgjennomstrømning og derfor nedsatt tilførsel av oksygen og energisubstrat.

Vi har sammenlignet cerebrale metabolitter hos dyr med middelarterie trykk på 60 – 80 mmHg og dyr med ca 40 mmHg under bruk av hjertelungemaskin. Resultatene viser at dyrene med lavt blodtrykk får forandringer forenlig med cerebral anaerob metabolisme. For å oppnå blodtrykksreduksjon har vi i en serie brukt nitroprussid og en annen serie phentolamin. I begge studiene har vi funnet samme metabolske mønster, dog mindre uttalt ved bruk av phentolamin. Hvordan lavt perfusjonstrykk fører til de observerte metabolske forandringene i disse studiene, er imidlertid fortsatt usikkert.

Siden de patofysiologiske effektene av hjertelungemaskin fortsatt ikke er fullt forstått, er det sannsynlig at behandlingen kan forbedres. Vårt prosjekt har som overordnet mål å fremskaffe ny viten som kan bidra til et bedre tilbud til pasienter som trenger operasjon med bruk av hjertelungemaskin.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Haugen O, Farstad M, Kvalheim V, Rynning SE, Mongstad A, Husby P
"Low arterial pressure during cardiopulmonary bypass in piglets does not decrease fluid leakage."
Acta Anaesthesiol Scand. 2005;49(9):1255-62
PMID: 16146461

4 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Haugen O, Farstad M, Kvalheim VL, Rynning SE, Hammersborg S, Mongstad A, Husby P
"Mean arterial pressure about 40 mmHg during CPB is associated with cerebral ischemia in piglets"
Scand Cardiovasc J; preview:
[http://www.journalsonline.tandf.co.uk/\(0czixgikjlsc4f45ruo00555\)/app/home/contribution.asp?referrer=parent&backto=issue,8,10;journal,1,53;linkingpublicationresults,1:101947,1](http://www.journalsonline.tandf.co.uk/(0czixgikjlsc4f45ruo00555)/app/home/contribution.asp?referrer=parent&backto=issue,8,10;journal,1,53;linkingpublicationresults,1:101947,1)

Haugen O, Farstad M, Kvalheim VL, Rynning SE, Hammersborg S, Mongstad A, Husby P
"Cerebral ischemia during low-pressure cardiopulmonary bypass in piglets"
The 54th Annual Meeting of SATS and 25th of SCANSECT, 2005. Oral presentation

Mongstad A, Haugen O, Farstad M, Kvalheim VL, Rynning SE, Husby P
"Effects of different mean arterial pressures and machine flow rates on fluid extravasation during normothermic CPB"
The 54th Annual Meeting of SATS and 25th of SCANSECT, 2005. Oral presentation

Haugen O, Farstad M, Kvalheim VL, Rynning SE, Hammersborg SM, Mongstad A, Husby P
"Cerebral ischemia during low-pressure cardiopulmonary bypass in piglets"
European Society of Intensive Care Medicine, 18th Annual Congress, 2005. Abstract

Forskningsprosjekt 911110:

Effekt av bioaktive marine komponenter på risiko for tykktarmskreft og inflammasjon i tarm hos mennesker

Prosjektansvarlig: **Trygve Hausken** (tryh@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Effekt av laks på risiko for tykktarmskreft i tarm hos mennesker

I denne studien har pasienter med ulcerøs colitt gjennomført en studie hvor de spiste laks 2 ganger i uken i 15 uker. Det ble tatt vevsprøver fra endetarmen på pasientene før og etter behandlingen. Vevsprøvene skal undersøkes på tidlige markører for kreftutvikling i tarmen.

Ulcerøs colitt er en kronisk betennelse i tykktarmen. Ca 12 nye tilfeller diagnostiseres per 100000 årlig. De fleste får sykdommen i alderen 18-26 år. Når man har hatt sykdommen i mer en 10 år er det en litt økt sjans for å utvikle tykktarmskreft. Derfor blir pasientene kontrollert med koloskopi og vevsprøver fra slimhinnen hvert 3. år for å se etter celleforandringer (dysplasi). På denne måten er pasientene trygge for at kreft ikke utvikles.

Laks er en fet fisk med høyt innhold av omega-3 fettsyrer. Omega-3 fettsyrer reduserer det farlige kolesterolet, har en antiinflammatorisk effekt og kan også muligens være gunstig for kreftutvikling. 2004 ble det gjennomført, med midler fra Helse Vest, en studie på pasienter med ulcerøs colitt som har hatt sykdommen i mer enn 10 år. Disse pasientene gjennomførte en studie hvor de spiste laks 2 ganger i uken i 15 uker eller omega-3 kapsler daglig fra den samme laksen i 15 uker. Det ble tatt vevsprøver fra endetarmen på pasientene før og etter behandlingen.

Målsetting med studien var å undersøke vevsprøvene med tanke på markører for dysplasiutvikling. Dette blir nå undersøkt ved hjelp av immunhistokjemi på apoptose og proliferasjon samt ved hjelp av avansert molekylær biologi med prober laget for tykktarmskreft.

Forurensing i laks, tungmetaller, PCB og dioxiner, vil bli målt i plasma fra pasientene. Amerikanske studier påpeker i denne forbindelse at disse forurensinger i norsk laks kan gi økt kreftrisiko. Dette forholdet vil også bli undersøkt i denne studien.

Forskningsprosjekt 911089:

Utstyr til C13-pusteprobeanalyser og til malabsorbsjonsundersøkelser

Prosjektansvarlig: **Trygve Hausken** (trygve.hausken@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Utstyr til C13-pusteprobeanalyser og til malabsorbsjonsundersøkelser

C13 og hydrogen pusteprobe er en enkel, ikke-plagsom test som er til nytte både i klinikk og til forskning.

C13 pusteprobe "IRIS"

Haukeland universitetssykehus har i flere år benyttet C14 pusteprobe til å påvise "magesår bakterien" *helicobacter pylori*. C14 er en radioaktiv isotop og er derfor ikke lenger tillatt. Det som nå brukes er en ikke-radioaktiv isotop C13. Sensitivitet og spesifisitet er bedre enn 98 % og metoden regnes som "gull standard".

Fordelen med pusteprober er at de er ikke-invasive og dermed helt uten ubehag for pasientene. Slike C13 pusteprober kan også benyttes til å undersøke leverfunksjonen og til å undersøke magetømmingshastighet for flytende og fast føde.

C13 pusteprober benyttes nå nærmest daglig i klinikken til diagnostisere *helicobacter pylori*, tømingsforstyrrelser hos diabetikere, pasienter med rheumatiske og nevrologiske sykdommer og nyresvikt, samt pasienter med uforklarlige magesymptomer.

I forskning startes nå en studie hvor vi skal validere C13 magetømmingshastighet i forhold til en tidligere validert ultralyd metode.

QuinTron Microlyzer (hydrogen og methan)

Ved hjelp av dette pusteprobe analyse utstyret benytter man seg av mengde hydrogen i utpustingsluften. Man studerer kroppens evne til å bryte ned ulike sukkertyper man gir pasienten. De ulike sukkertyperne spaltes ved hjelp enzymer eller bakterier. Med denne metoden kan man diagnostisere malabsorbsjon for lactose, sucrose, sorbitol. Den vanligste testen er lactulose pusteprobe hvor man kan diagnostisere bakteriell overvekst. Bakteriell overvekst finner man hos pasienter ved diaré tilstander og oppblåst mage.

Hydrogen pusteprobe benyttes i klinikken ved slike tilstander. I forskning er det startet et doktorgradsarbeid for å validere denne metoden. I forbindelse med giardiaepidemien benyttes testen i flere studier som mål for behandlingseffekt.

C13 og hydrogen pusteprobe er en enkel, ikke-plagsom test som er til nytte både i klinikk og til forskning.

Forskningsprosjekt 911025:

Barn i Bergen - en undersøkelse av mental utvikling og helse

Prosjektansvarlig: **Einar Heiervang** (Einar.Heiervang@rbup.uib.no), Universitetet i Bergen

Barn i Bergen - en befolkningsstudie av barns psykiske helse

Barn i Bergen er en stor og bredt anlagt undersøkelse av norske barn og unges psykiske helse og utvikling. Undersøkelsen som startet i 2002, omfatter alle i barn som da gikk i 2. - 4. klasse - i alt ca 9500 barn. Andre runde av undersøkelsen skal gjennomføres våren 2005. Det planlegges nye runder med ca tre års mellomrom til barna blir 18 år gamle.

Barn i Bergen er et forskningsprosjekt som utgår fra Regionsenter for barn og unges psykiske helse, Helseregion Vest. Det ledes av en gruppe forskere knyttet til regionsenteret, Helse Bergen og Universitetet i Bergen. Flere aktører står bak finansieringen av dette store prosjektet, blant annet Norges Forskningsråd, Sosial- og helsedirektoratet, Universitetet i Bergen, RBUP Vest, Helse Bergen og Helse Vest. Bergen kommune har bidratt med tilrettelegging for gjennomføring av undersøkelsen via skolene.

Det er første gang en så stor undersøkelse gjøres av psykisk helse hos barn og unge i Norden. Undersøkelsen er longitudinell, hvor man skal følge barnas utvikling til voksen alder. Første oppfølgingsundersøkelse gjennomføres våren 2006.

Høsten 2002 fikk alle elever i 2.-4. klasse med seg informasjonsskriv om undersøkelsen og et spørreskjema til foreldrene. Samtidig ble lærerne bedt om å fylle ut spørreskjema om barnet. Det ble en god oppslutning om studien og spørreskjema i identifiserbar stand ble returnert for ca 3 av 4 barn. Alle kommunale og private skoler i Bergen tok del i undersøkelsen. På grunnlag av spørreskjema ble barn valgt til neste trinn, som bestod av et diagnostisk intervju med foresatte. Dette ble gjennomført for ca 1000 barn i 2003/04. Siste trinn i denne første runden var en mer detaljert psykologisk og medisinsk vurdering av ca 300 barn, avsluttet tidlig i 2005.

I undersøkelsen har man for første gang fått pålitelige tall for hvor vanlig ulike psykiske vansker er hos barn. Man har også sett på sammenheng med faktorer som familiestruktur, økonomi og utdanning. Et viktig aspekt har vært at i hvilken grad barn med problemer fanges opp av hjelpeapparatet innen PPT, skolehelsetjeneste, eller spesialisthelsetjenesten for barn og unge (BUP).

Et annet moment er å undersøke ved hvilken alder ulike typer problemer starter, og finne ut hvilke problemer som blir verre med årene og som man derfor må forebygge eller sette inn hjelp tidlig i forhold til. Endelig kan slike longitudinelle undersøkelser gi grunnlag for antakelser om hva som forårsaker psykiske problemer i barne- og ungdomsalderen.

Flere delstudier har allerede sprunget ut fra Barn i Bergen undersøkelsen, som for tiden har knyttet i alt 8 stipendiater til seg. Som en av de største studier noensinne gjennomført på dette området, har den allerede vakt både nasjonal og internasjonal oppmerksomhet.

17 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Lundervold A J, Sørensen L, Posserud M
"Konsentrasjonsvansker hos barn"
Faglig pedagogisk dag 04.02.2005

Sørensen L, Hugdahl K, Lundervold A J
"Inattention symptoms and emotional problems among children 7-9 years old"
18. forskningskonferanse om mental helse; 14.02.2005 - 16.02.2005

Ekornås B, Lundervold A, Tjus T, Heimann M

"Self-perception of competence in children with anxiety disorders"
ICCP 2005, Göteborg

Ekornås B
"Hva har skjedd med barna som deltok i Barn i Bergen studien?"
Høstkonferansen 2005, Bergen 22.-23. november

Ullebø, A
"Barn i Bergen: Foreldre og læreres rapportering av oppmerksomhetsvansker og hyperaktivitet/impulsivitet"
Høstkonferansen 2005, Bergen 22.-23. november

Posserud M, Lundervold A, Steijnen M, Verhoeven S, Stormark K, Gillberg C
"Factoranalysis of ASSQ - the high functioning Autism Spectrum Screening Questionnaire [Poster]"
Høstkonferansen 2005, Bergen 22.-23. november

Posserud M, Lundervold A J, Gillberg C
"Autism Spectrum Disorder in the Bergen Child Study A study in three phases [Vitenskapelig foredrag]"
Research seminar - Epidemiology of Child & Adolescent Psychiatry, 24.11.2005 - 26.11.2005

Posserud M
"Intervju av barn - erfaringer fra Barn i Bergen studien [Vitenskapelig foredrag]."
Høstkonferansen 2005, Bergen 22.-23. november

Lundervold A J
"Barn i Bergen [Populærvitenskapelig foredrag]."
Halos møte - Solstrand; 24.08.2005 - 25.08.2005

Lundervold A J
"Hva betyr det når en lærer rapporterer språkvansker hos et barn? [Vitenskapelig foredrag]."
Høstkonferansen; 22.11.2005 - 23.11.2005

Lundervold A J
"Resultater og erfaringer fra Barn i Bergen prosjektet [Populærvitenskapelig foredrag]."
Fagmøte ved BupA 2005

Lundervold A J, Gillberg C
"Hvordan har Barn i Bergen det? Erfaringer fra Barn i Bergen studien."
Bergen NRK Hordaland [Radio] 22.11.2005

Posserud M, Lundervold A J, Gillberg C
"Autistic features in a total population of 7-9 year-old children assessed by the ASSQ (Autism Spectrum Screening Questionnaire)"
Journal of Child Psychology and Psychiatry [early online-publication] 2005

Heiervang E
"Typisk norsk å være frisk?: Psykisk helse hos barn i Bergen og England"
Høstkonferansen 2005, Bergen 22.-23. november

Stormark K M
"En sammenligning av foreldres og læreres beskrivelse av psykisk helse hos barn. Resultat fra Barn i Bergen undersøkelsen"
Høstkonferansen 2005, Bergen 22.-23. november

Sørensen L
"Oppmerksomhetsvansker og emosjonelle problemer hos barn"
Høstkonferansen 2005, Bergen 22.-23. november

von Plessen, K
"Hjerneavbildning i Tourettes syndrom og beslektede tilstander"
Høstkonferansen 2005, Bergen 22.-23. november

Mikrometastaser til vaktpost-lymfeknuter ved tykktarmskreft

Prosjektansvarlig: **Reino Heikkilä** (here@sir.no), Helse Stavanger HF

Bedre diagnostikk for pasienter med tykktarmskreft

Pasienter som er operert for tykktarmskreft vil kunne ha nytte av tilleggsbehandling (adjuvant) med cellegift dersom det foreligger spredning til lymfeknuter i operasjonspreparatet. Vi ønsker å forbedre mulighetene til å påvise slik spredning for i større grad å kunne gi rett behandling til rett pasient.

Tykktarmskreft og spredning

Når pasienter med tykktarmskreft er operert sjekkes lymfeknutene i operasjonspreparatet rutinemessig for eventuell spredning. Gruppen av pasienter som har spredning til disse (regionale) lymfeknutene har en påvist overlevelsesevinst av adjuvant cellegiftbehandling, mens en i gruppen uten spredning ikke sikkert har kunnet påvise en slik gevinst. Likevel vil om lag 30 % av pasientene i denne gruppen kunne få tilbakefall av sykdommen. Vi ønsker å forbedre mulighetene for å forutsi tilbakefall ved å ta i bruk ny, mer sensitiv teknologi for å påvise sub-mikroskopisk spredning (mikrometastaser) til regionale lymfeknuter. Dersom vi lykkes med dette kan vi identifisere en ny gruppe pasienter som kan ha gevinst av adjuvant behandling.

Vaktpostlymfeknuter

Mange kreftformer spres primært via lymfesystemet. Lymfeknutene som først mottar lymfedrenasje fra en svulst kalles vaktpostlymfeknuter fordi det er disse som først mottar kreftcellene som løsner fra svulsten. Det kan derfor være viktig å lokalisere og analysere disse lymfeknutene spesielt for eventuell spredning. Dette blir i dag gjort ved en del kreftoperasjoner, særlig ved brystkreft. Ved tarmkreft har imidlertid slik teknologi bare så vidt blitt tatt i bruk i forskningssammenheng.

Vi har etablert teknikk for å lokalisere vaktpostlymfeknuter ved tykktarmskreft i operasjonspreparatet. Til nå har metoden fortløpende vært benyttet på 131 pasienter, med vellykket påvisning av vaktpostlymfeknuter i 125 (95%) av tilfellene. Innsamlingen av biologisk materiale fortsetter i 2006

Påvisning av mikrometastaser

Vaktpostlymfeknutene deles i to. Den ene halvdel går til rutineanalyse. Den andre halvdel fryses ned for senere analyse med molekylærbiologiske teknikker for påvisning av mikrometastaser. Teknikkene som er tatt i bruk og delvis videreutviklet i vårt laboratorium baserer seg på å påvise forekomst av epitelspesifikke mRNA-molekyler eller av kreftspesifikke mutasjoner i vaktpostlymfeknutene. Det er avgjørende at mRNA markørens konsentrasjon er lav i normale lymfeknuter og høy i kreftcellene. Vi har identifisert tre gode markører; CK20, MUC2 og GISP. De to første er godt karakteriserte gener som også tidligere har vært brukt til å påvise spredning. GISP er et ukjent gen som synes å være relativt spesifikt uttrykt i tarmvev og som vi har oppdaget ved søk i genespresjons-databaser. De valgte mRNA markørene kvantiteres med såkalt real-time RT-PCR og mengden uttrykkes relativt til mengden av to valgte, stabilt uttrykte referansegene, BCR og HPRT1.

Det siste året er betingelsene ved kvantiteringen optimalisert og kvalitetssikret. Sensitiviteten er testet ved kvantitering av markørene i fortyninger av kreftceller (tykktarmskreft-cellelinjer) i et fast antall normale lymfocytter. I dette systemet kan vi reproduserbart påvise helt ned til 20 kreftceller blant 10 millioner normale lymfocytter. Vi har videre analysert 53 normale lymfeknuter fra 12 pasienter som ble operert for godartede tarmlidelser for å bestemme hva som er høyeste normale nivå av markørene i lymfeknuter. Arbeidet med å analysere vaktpostlymfeknutene er godt i gang.

Klinisk, radiologisk og nevropsykologisk evidens for at intrakraniale araknoidale cyster bør opereres

Prosjektansvarlig: **Christian Andre Helland** (chhe@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Araknoidale cyster – Fra kirurgisk tilstand til genetisk sykdom?

Araknoidale cyster er godartede, medfødte misdannelser i en av hjernehindene (araknoidea), hvor en splitting av hinnen gir opphav til et hulrom (cyste) som inneholder væske under trykk. Hvorfor slike cyster oppstår, hvordan de oppfører seg over tid, og hvordan omgivende hjernevevs funksjon endres som følge av cysten, er uavklarte spørsmål.

Araknoidale cyster er godartede, medfødte misdannelser i en av hjernehindene, den såkalte spindelvevshinnen (araknoidea), hvor en splitting av hinnen gir opphav til et hulrom (cyste) som inneholder væske under trykk. De kan opptre både intrakranielt (hyppigst) og i relasjon til ryggmargen. Hyppigst forekommer de i spalten mellom pannelapp og tinninglapp i midtre skallegrup. Cysten komprimerer omliggende hjernevev, og avhengig av hvor cysten ligger gir dette ulike symptomer hos pasientene. De vanligste symptomene er hodepine, epilepsi og kvalme/svimmelhet, men cystene kan også gi forstyrrelser i hjernens tankevirksomhet, såkalt kognitive forstyrrelser. Disse kan det være vanskeligere å finne, med mindre man leter spesielt etter dem med nevropsykologiske undersøkelser. Vanlige kriterier for kirurgisk behandling (dekompresjon) av slike cyster er ikke alltid anvendbare på denne pasientgruppen. Det hersker fortsatt uenighet nasjonalt og internasjonalt om i hvilken grad slike pasienter skal opereres og eventuelt hvordan dette bør gjøres. Hvorfor slike cyster oppstår, om de endrer seg over tid (vokser eller minker), og om funksjonsforandringene i hjernen er varige, eller bedres etter fjerning av cysten, er heller ikke belyst i særlig grad.

Vi benytter en kombinasjon av vanlige undersøkelser (klinisk undersøkelse og CT/MR-undersøkelser av hjernen), og funksjonelle undersøkelser (nevropsykologiske tester, funksjonelle MRI-undersøkelser) i utredningen av og indikasjonsstilling for kirurgi hos disse pasientene. Dette gjentar vi ved senere kontroller for å sammenlikne, og se om det foreligger en postoperativ endring. Tidligere har vi undersøkt grupper av disse pasientene i forhold til noen funksjoner av hjernen, se referanselisten nedenfor. Vi holder nå på med å kartlegge langtidsresultater etter kirurgisk behandling (kliniske og radiologiske, men også pasientenes egenopplevde resultater etter behandling), samtidig som vi forsøker å få en grundigere forståelse av de forandringer i hjernens funksjon som cystene medfører (og hvordan funksjonsforandringene endrer seg etter behandling). Foreløpige resultater er gode. En meget stor andel av pasientene blir enten kvitt sine plager, eller har meget beskjedne symptomer etter operasjonen. De funksjonelle forandringene i hjernen bedres også hos en meget stor andel av pasientene, tydende på at cysten ikke lager varige strukturforandringer i hjernevevet, men bare nedsetter funksjonen i de aktuelle hjerneavsnitt midlertidig. Svært viktig er det også at ingen av pasientene får alvorlige bivirkninger av behandlingen.

Videre undersøker vi vevsprøver fra cysten for å prøve å finne ut hvorfor cystene oppstår (om det er gener som styrer utviklingen av cysten), og om det er spesielle kjemiske strukturer i cysteveggen (proteiner som transporterer væske) som kan forklare hvorledes cystene fylles med væske under trykk.

Raeder MB, Helland CA, Hugdahl K, Wester K. Arachnoid cysts cause cognitive deficits that improve after surgery. *Neurology*. 2005;64:160-2

Wester K, Hugdahl K. Verbal laterality and handedness in patients with intracranial arachnoid cysts. *J Neurol*. 2003; 250:36-41

Wester K, Hugdahl K. Intrakraniale, araknoidale cyster – Noen nevropsykologiske erfaringer. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 1999; 119:4165-4168

Wester K. Gender distribution and sidedness of middle fossa arachnoid cysts. A review of cases diagnosed with computed imaging. Neurosurgery. 1992;31:940-944

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Ræder MB, Helland CA, Hugdahl K, Wester K
"Arachnoid cysts cause cognitive deficits that improve after surgery."
Neurology. 2005;64(1):160-2
PMID: 15642927

4 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Helland CA, Gundersen H, Ræder MB, Hugdahl K, Wester K
"A population based, retrospective outcome study in patients operated for arachnoid cysts with additional neuropsychological support in favour of treatment"
SNS 2005 (Oslo)

Helland CA, Wester K
"Internal shunts – A valuable asset in the treatment of arachnoid cysts"
SNS 2005 (Oslo)

Helland CA, Wester K
"Clinical and radiological results of patients operated for an arachnoid cyst – a population based retrospective trial"
WFNS 2005 (Marakesh)

Helland CA, Kråkenes J, Moen G, Wester K
"Aneurysm treatment in western Norway"
Kirurgisk høstmøte 2005

Forskerutdanning - dr.grad 911155:

Kardiopulmonal funksjon hos barn og unge voksne med hypertrofisk kardiomyopati

Prosjektansvarlig: **Asle Hirth** (ahir@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Kardiopulmonal funksjon hjå barn og vaksne med hypertrofisk kardiomyopati

Bruk av ny ultralydsteknologi i diagnostisering og oppfølging av barn og vaksne med hypertrofisk kardiomyopati

Bakgrunn:

Ved hypertrofisk kardiomyopati (HCM=Hypertrophic Cardiomyopathy) vil hjartemuskelgradvis auke i tjukkeleik grunna sjukelege prosessar i hjartemuskelcellene. Dette fører til at hjarta veks og at hjartefunksjonen vert redusert. I dei fleste tilfeller er sjukdomen arveleg og det er den vanlegaste årsaka til plutsleg hjartedød hjå unge vaksne.

Ved Fabry sjukdom manglar pasienten det viktige enzymet alfa-galactosidase A. Dette fører mellom anna til avleiringar i hjartemuskelcellene og sekundært til hypertrofisk kardiomyopati. Auka tjukkeleik av hjartemuskelgradvis ser ein også ved ei rekkje medfødde hjartefeil. Det skuldast auka belastning på hjartemuskelgradvis ("treningseffekt").

Ved transposisjon av dei store arteriane (TGA), har aorta eller hovudpulsåra bytta plass med lungepulsåra. Fram til ca 1990-1995 vart dette reparert med intra-atrial switch. Det medfører at høgre hjartekammer, som vanlegvis forsyner lungene med blod, må forsyne kroppen (systemsirkulasjonen) med blod. Sidan blodtrykket i kroppen er mykje høgare enn i lungene, må høgre hjartekammer pumpe mot eit mykje høgare trykk enn det den var tiltenkt frå naturen si side. Det fører til hypertrofi av høgre hjartekammer og etterkvart sviktande funksjon.

Typiske symptom på hypertrofisk kardiomyopati er bilydar frå hjartet, redusert fysisk kapasitet, rytmeforstyrningar (årsak til plutsleg hjartedød), brystmerter og hjertesvikt.

Prosjektbeskriving:

Alle barn f.o.m 10 år, samt alle vaksne med Fabry sjukdom i Helse Vest sin region (mellom 40 og 50 pasientar) vil bli inkludert i studien. I tillegg vil omlag 100 pasientar med TGA ved University Hospital Birmingham, UK, inngå i prosjektet. Planen er at metoden også skal evaluerast i forhold til hjartemuskelgradvis hjå premature og nyfødde. Alle undersøkingar blir samanlikna med friske kontrollpersonar.

Alle pasientar gjennomgår grundig klinisk undersøking, inkludert måling blodtrykk og EKG. Deretter vil alle gjennomgå ein omfattande ultralydsundersøking av hjertet der ein tek i bruk dei aller siste nyvinningane innan ultralydsteknologi. Av særleg interesse blir bruk av strain og strain rate, samt speckle tracking, begge deler nye metodar for å kartlegge sjølve hjartemuskelgradvisfunksjonen på ein direkte måte. Til slutt vil alle (sjølv sagt ikkje dei nyfødde) gjennomføre ein tredemølletest for kartlegging av hjerte- og lungekapasitet for å sjå om dette samsvarar med ultralydsfunna.

Målsetting:

Vi håpar prosjektet vil fortelje oss kor kjenslevarer dei nye ultralydsteknikkane er i forhold til å oppdage hypertrofisk kardiomyopati på eit tidleg stadium. Det vil ha stor betydning for den medisinske behandlinga og framtidsutsiktene for desse pasientane.

Forsking utført i 2005:

Innsamling og plotting av forskingsdata på totalt 42 pasientar med Fabry sjukdom og 50 kontrollpersonar vart avslutta 31 desember 2005. Analysearbeidet pågår og ein planlegg to publikasjonar i internasjonale tidsskrift i løpet av 2006.

Forskerutdanning - dr.grad 911162:

Biomechanics of the Oesophagus in Patients with Functional Chest Pain studied by a multi-modal device

Prosjektansvarlig: **Dag Arne L. Hoff** (dhof@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi.

Brystsmerter, meir enn hjartesyjukdom.

Vi har utvikla ein metode for å studere funksjonen til spiserøyet (øsofagus) hjå friske, og spesielt hjå personar med smerter i brystet utan kjent årsak, trass utgreiing. Metoden vil vi nytte til å kartlegge motilitet og biomekaniske forhold i øsofagusveggen hjå personar med slike smerter, ofte kalla funksjonelle / ikkje kardielle brystsmerter.

Bakgrunnen for prosjektet, som starta i 2003, er eit ynskje om å kartleggje funksjonsmessige forhold i øsofagus hjå personar som er plaga av brystsmerter. Smertene er uforklarlege, sitt midt i brystet, og er av ikkje brennande karakter. Årsaka til smerta er ikkje godt undersøkt, og den utgjer ei diagnostisk utfordring. Nærare 2-5 % av akutte innleggingar i sjukehus under diagnosen brystsmerter, får ingen spesifikk diagnose. Gode forklaringsmodellar har vi ikkje. Smertene og repeterande innleggingar i sjukehus utan funn av ei klar årsak, gjer pasienten uroleg.

Hypotesen er at det hjå desse pasientane, i motsetnad til hjå normale frivillige, er unormale biomekaniske forhold i øsofagusveggen når den vert utvida. Dette gjer det sannsynleg at mekanosensitive lekamar i veggen vert stimulerte og / eller at det oppstår reduksjon i blodfløde (ischemi) som igjen kan indusere smerter gjennom ulike mekanismar.

Biomekanikk er mekanikk nytta i biologien. Den gjev ei matematisk forklaring på den mekaniske framferda til eit organ. I biomekanikk er det viktig å forstå relasjonar mellom stress (kraft pr. eining tverrsnitts areal) og strain (deformasjon av eit kontinuum uavhengig av retning) i ei ramme der t.d. organet øsofagus vert påverka av ein passasje av væske, ei utviding eller ei rørsle. Målet for studien er m.a. å forstå dei biomekaniske forholda i øsofagus, og relatere desse til smertemekanismar frå øsofagus. Vi ynskjer å klargjere om det kan vere biomekaniske skilnader mellom normale frivillige og pasientar.

For å få registrert dei parameter vi ynskjer har vi utvikla eit instrument (multi-modalt instrument) bygd opp kring ein mjuk bøyeleg plastslange som har 8 røyr i røyrret med ulik diameter. Kateteret har ein ytre diameter på 6-6.5 mm. Kring den enden som skal plasserast i øsofagus, fester vi ein ballong (*bag*). Den er 5x9 cm og kan utvidast til 3 cm når ein fyller den med vatn. Inne i ballongen er det plassert ein ultralyd- og ein laser Dopplereining. Ballongen med vatn gjev det vindauget vi må ha for å få eit godt ultralydbilete. Ballongen fylt med vatn stimulerer øsofagusveggen og fører til den mekaniske responsen som vi vil studere, samt at den gjev veggkontakt for laser Doppler. Vi kan måle trykket inne i ballongen og langs kateteret fleire stader. Symptomregistreringa er viktig og deltakarane vert nøye instruerte på førehand.

Det å føre ein ballong ein kan blåse opp ned i øsofagus hjå pasientar med brystsmerter vert i mange land nytta som ein diagnostisk test, ofte kombinert med bruk av stimulerande medikament. Ein kan då framprovosere dei smertene som pasienten strir med. Vi har vidareutvikla denne metoden med at vi m.a. også har teke i bruk ultralyd og laser Doppler, og såleis kan håpe å forklare kva som skjer. I 2003-4 har vi gjort studium hjå dyr og nokre få friske frivillige, dette er no publisert i eit internasjonalt tidsskrift. I 2005 har vi gjennomført den praktiske undersøkinga av 27 asymptomatiske personar. Data frå denne studien vert no analysert.

Fysiologiske forhold i øsofagus er ikkje godt nok karakterisert. Ikkje-kardielle / funksjonelle brystsmerter er eit problem for ei relativ stor gruppe pasientar. Det er ei påkjenning for pasientane at smertene er tilbakevendande og uforklarlege. Mange må gjennomgå gjentekne utgreiingar utan at ein

finn nokon årsak til problemet. Vi ser det som viktig å setje lys på dette problemet. Metoden vi har utvikla meiner vi vil kunne gje svar på spørsmål omkring årsaksforhold.

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Hoff DAL,, Gregersen H, Ødegaard S, Nesje LB, Øvrebø K, Hausken T, Gilja OH, Matre K, Hatelbakk JG
"A multimodal laser Doppler and endosonographic distension device for studying mechanosensation and mucosal blood flow in the oesophagus"
Neuragastroenterology and Motility, Online Early, Dec 2005

Hoff DAL,, Gregersen H, Ødegaard S, Nesje LB, Øvrebø K, Hausken T, Gilja OH, Matre K, Hatelbakk JG
"DEVELOPMENT OF A MULTIMODAL DEVICE INCORPORATING LASER DOPPLER FLOWMETRY TO STUDY OESOPHAGEAL PAIN MECHANISMS"
Abstract, Gut 2005; Suppl NO VII Vol 54 - Endoscopy 2005; Suppl NO I Vol.37

Forskningsprosjekt 911123:

Klinisk genomforskning

Prosjektansvarlig: **Gunnar Houge** (gunnar.houge@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Klinisk genomforskning

Klinisk genomforskning er det kliniske motstykket til funksjonell genomforskning (FUGE prosjektet) og en samlebetegnelse på den forskningsaktivitet som klinisk seksjon ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin ved Haukeland Universitetssykehus driver. Medisinsk genetikk er et klinisk fag med laboratoriet som viktig støttefunksjon.

Barn og voksne med psykomotorisk utviklingshemming med eller uten medfødte misdannelser utgjør en stor gruppe individer i vårt samfunn (ca. 2% av befolkningen). Selv om det er åpenbart at mange av disse individene har det som kalles et syndrom, får knapt halvparten en årsaksdiagnose. Dersom en ikke gjenkjenner et tidligere beskrevet syndrom, finner en sikker miljøfaktor, eller påviser en kromosomfeil ved vanlig lysmikroskopisk kromosomundersøkelse, har en per i dag liten mulighet til å finne årsaken. Vi trenger m.a.o. bedre screeningverktøy for å finne sporadiske gen- og kromosomfeil. Dette er hovedmålet med prosjektet som vi nå har gjennomført første del av.

Et annen utfordring er å forstå variasjonen i alvorlighetsgrad ved samme kromosomfeil. En trenger her kunnskap om hvordan en ubalanse i genomet (for mye eller for lite kromosommateriale) påvirker den globale genekspressjon (hvordan det totale genuttrykket forandres).

Å finne årsaken til og karakterisere kjente og ukjente syndromer er en prioritert forskningsoppgave på vår avdeling, og vi er unikt plassert og utrustet til å kunne fremskaffe kunnskap av stor klinisk betydning. 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. Til slutt må det også nevnes at en årsaksdiagnose er avgjørende for nøyaktig estimering av gjentakelsesrisiko ved eventuelle nye graviditeter.

Prosjektet er støttet med en engangsbevilgning på kr. 200.000 til drift i 2004 (delvis overført til 2005) og en stipendiatstilling f.o.m. 2005. Pengene er hittil brukt til drift av et array-CGH prosjekt, utført av doktorgradstipendiat Helle Lybæk.

Vi har de siste 7 år bygget opp en betydelig kompetanse på komparativ genomisk hybridisering (CGH), en forfinet og mer følsom form for lysmikroskopisk kromosomanalyse. Hittil har vi undersøkt rundt 600 individer, og funnet kromosomfeil som tidligere ikke var oppdaget, hos drøyt 10 % av disse.

I løpet av de siste par år er det kommet ny teknologi som gjør det mulig å finne kromosomfeil som er 3 ganger mindre enn det vi kan detektere med vanlig CGH. Den nye teknologien baserer seg på bruk av mikromatriser (DNA-chips), og teknikken kalles array-CGH (aCGH). Vi har nå undersøkt nær 100 prøver fra pasienter med psykomotorisk utviklingshemning ved hjelp av aCGH, og resultatene viser:

- Array-CGH metoden kan påvise nye kromosomfeil som ikke ble oppdaget ved vanlig CGH, særlig feil som sitter endene på kromosomene og omkring sentromerene.
- Array-CGH gjorde oss i noen tilfeller i stand til å forstå den sannsynlige mekanismen bak en kromosomfeil.
- Array-CGH metoden gir oss nøyaktig informasjon om størrelsen til kromosomfeilen og den presise lokalisering på kromosomet. Dette har stor betydning når man ønsker å undersøke hvilke gener som befinner seg i det aktuelle området, og noen ganger kan det være interessant å studere disse genene nærmere.

Resultatene fra denne undersøkelsen er lovende og er nå i ferd med å bli skrevet sammen til en publikasjon. Vi har vist at array-CGH er et nyttig verktøy i kromosomlaboratoriet og at metoden har

særlig stor betydning for diagnostikk av pasienter med psykomotorisk utviklingshemning. I det videre vil vi prioritere funksjonelle studier for å forstå sammenhengen mellom de kromosomfeil vi påviser og de problemer som pasienten har.

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Houge-G, Skarbøvik-AJ
"Fabrys sykdom - en diagnostisk og terapeutisk utfordring"
Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 1004-6

Epidemiologisk undersøkelse av psykiske lidelser hos voksne med psykisk utviklingshemming

Prosjektansvarlig: **Oddbjørn Hove** (oddbjorn.hove@helse-fonna.no), Helse Fonna HF

Psykiske lidelser hos personer med utviklingshemning

Personer med utviklingshemning og psykiske lidelser eller forstyrrelse har ikke fått den behandling de har krav på og behov for. Dette har blant annet sammenheng med at diagnosen psykisk utviklingshemning har blitt oppfattet som en "sekk" man kan tillegge nærmest alle former for problematisk atferd.

Begrepet dobbeldiagnose er i dag ofte brukt for å beskrive lidelser eller forstyrrelser som påvirker hverandre negativt. Den negative effekten kan både være at en av lidelsene utløser den andre (kan gå begge veier) eller at funksjonsfallet av den ene lidelsen blir større enn ellers som en følge av den andre lidelsen (kan gå begge veier). Dobbeldiagnoser fører ofte med seg såkalte differensialdiagnostiske utfordringer; ulike psykiske lidelser og atferdsmessige forstyrrelser kan ha mange likhetstrekk og symptomer blir vanskelig å plassere i de kategorier vi bruker i diagnosesystemet ICD-10. Prosjektet som presenteres her ser på forholdet mellom psykiske lidelser og psykisk utviklingshemning.

Det er i dag økende aksept for at psykisk utviklingshemmede kan ha en hvilken som helst psykisk tilleggslidelse eller forstyrrelse. Flere undersøkelser har vist at det er flere som har psykiske lidelser eller forstyrrelser i denne gruppen enn i den generelle befolkningen. Det er imidlertid store hull i kunnskapen om psykiske lidelser i denne gruppen. Dette gjelder alt fra forekomst til årsak, utløsende variabler og sårbarhet/beskyttende faktorer, utvikling og prognose.

Den lidelsen man vet mest om er depresjon. Vi antar at om lag 4 % i gruppen har en depressiv episode i dag. Ser man på forekomsten av depresjon i en periode forventes den å være høyere, men tallene her er usikre. Denne usikkerheten har blant sammenheng med differensialdiagnostiske utfordringene beskrevet over. Problemet rundt diagnostikk kommer tydelig frem når vi ser på angstlidelser. Beregninger av hvor ofte denne lidelsen forekommer varierer fra 0,63 % til 57,3 % avhengig av hvordan lidelsen er klassifisert. Andre lidelser vet man svært lite.

Den mangelfulle kunnskapen om psykiske lidelser eller forstyrrelser hos personer med utviklingshemning fører ofte til såkalt diagnostisk overskygging: emosjonelle problemer blir ofte nedtonet når personen samtidig har diagnosen utviklingshemmet. Det vil si at det har vært en tilbøyelighet til å nedtone betydningen av utredning og behandling av psykiske lidelser og forstyrrelser når personene også har utviklingshemning.

Dette prosjektet undersøker epidemiologiske sider ved psykiske lidelser hos personer med utviklingshemning. Undersøkelsen er basert på spørreskjema som fylles ut av fagpersonell i kommunen. Etter planen skulle det gjennomføres en validering av disse opplysningene gjennom et klinisk intervju av et utvalg av de returnerte spørreskjemaene. På grunn av problemer med nødvendige godkjenninger har dette måtte utgå. Godkjenningsprosessen tok på grunn av dette betydelig lengre tid enn forventet. Siden del 2 av undersøkelsen utgår har dette imidlertid kompensert for den tapte tiden og prosjektet er således i rute. Når del 2 av prosjektet utgår innebærer dette at det ikke blir tilgjengelige data for validering av spørreskjemaet som benyttes. Skjemaets psykometriske egenskaper kan likevel analyseres, men begrenset til dets reliabilitet. Prosjektet er nå i slutfasen av datainnsamlingen. Svarprosenten ligger over det som antas nødvendig (kvadratroten av populasjonen som studeres) og regner med at antall returnerte skjemaer til slutt vil utgjøre om lag 60 % av de totalt utsendte.

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Hove, O og Skår, J. E.

"Eating disorders among developmentally disabled; prevalence and treatment strategies."

EABA 2005

Forskerutdanning - dr.grad 911176:

Depression in the postnatal period, differences in prevalence, risk factors and health care seeking practice for Norwegian and Nepali women

Prosjektansvarlig: **Signe Dørheim Ho-Yen** (sdhy@sir.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer.

Depresjon etter fødsel i Nepal og Norge

De fleste studier om depresjon etter fødselen er gjort i industrialiserte land. Er det et utbredt problem også i et utviklingsland som Nepal? Denne studien vil se på forskjeller i forekomst og risikofaktorer mellom Nepal og Norge. Barselkvinner i Rogaland blir nå invitert til studien. Her vil også søvnmønster bli kartlagt sammen med depresjon.

Nepal er et fattig land i Asia, der både mødredødelighet og spedbarnsdødelighet er høy. Samtidig har det en rik kultur og mange lever på tradisjonelt vis sammen med storfamilien. Hvor utbredt er depresjon blant barselkvinner i dette landet? Hvilke faktorer kan tenkes å bidra til eller beskytte mot depresjon etter fødselen i Nepal? For å søke svar på disse spørsmålene, ble det satt i gang en spørreundersøkelse blant barselkvinner i tre befolkningsgrupper i Nepal. I et land uten fødselsregister, fødselsnummer eller gateadresser var det en utfordring å få med et representativt utvalg av barselkvinner. Mange kvinner hadde heller ingen skolegang, slik at utfylling av skjema måtte skje ved hjelp av intervju. Med over 400 barselkvinner inkludert er dette den største undersøkelsen i Nepal omkring dette emnet. En undersøker også forekomsten av depresjon hos 1000 kvinner som ikke er i barselperioden slik at en skal kunne sammenligne de to gruppene. Resultatene fra studien i Nepal er ventet i løpet av 2006.

Det foreligger i dag lite data omkring søvnmønsteret til kvinner etter fødsel. Formålet med studien i Rogaland er blant annet å kartlegge hva som er et normalt søvnmønster i barseltiden, og i hvilken grad søvnforstyrrelser er et utstrakt problem. En ønsker også å undersøke om det kan være en sammenheng mellom søvnforstyrrelser og depresjon etter fødsel, og å kartlegge forekomsten av depressive plager etter fødselen blant kvinner i Rogaland. Alle kvinner som føder ved Stavanger Universitetssykehus (SUS) i en ett års periode fra 1. oktober 2005 til 30. september 2006 vil motta et spørreskjema i posten syv uker etter fødsel. Noen kvinner (ca. 40 av 4000) vil i tillegg bli kontaktet med forespørsel om de ønsker å delta på en ambulant søvnregistrering. Disse vil bli utstyrt med en liten målebrikke (aktigraf) som de skal bære på håndleddet i 14 dager, samt fylle ut en enkel søvnlogg hver morgen og kveld.

Prosjektet i Stavanger er inspirert av erfaringer fra materialet samlet inn i Nepal, og resultater fra begge land vil inngå i et doktorgradsarbeid av Signe Dørheim Ho-Yen. Hun er nå stipendiat ved Seksjon for Allmenntmedisin, Institutt for samfunnsmedisinske fag, Universitetet i Bergen. Hun arbeider ved Psykiatrisk klinikk, SUS, og har tidligere jobbet som lege i Nepal. Hovedveileder for prosjektet er førsteamanuensis dr. med. Gunnar Tschudi Bondevik ved Seksjon for Allmenntmedisin, Universitetet i Bergen.

Forskningsprosjekt 911101:

Auditory hallucinations in schizophrenia: Function and structural MR imaging

Prosjektansvarlig: **Kenneth Hugdahl** (hugdahl@psybp.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI), (sammen med St. Olavs Hospital).

Å "høre stemmer" - hvor kommer hørselshallusinasjoner fra?

Hvor kommer stemmene i hodet fra ved schizofreni? Hvorfor opplever noen pasienter at folk stirrer bak ryggen på dem? Eller at noen har planer om å forgifte eller drepe dem.

Undersøkelser ved Universitetet i Bergen viser at pasienter med schizofreni har redusert volum av hjernevev og endring i blodgjennomstrømning i det samme området i hjernen som kontrollerer persepsjon av talelyder. Blodgjennomstrømning er viktig for å forsyne nervecellene med oksygen, som er et av de viktigste drivstoffene. Hos pasienter med hyppige hallusinasjoner har forskergruppen ved Universitetet i Bergen funnet mindre vev i det området i hjernen som oppfatter språklyder. Det området ligger i bakre øvre del av den venstre tinninglapp. Her ligger nervecellene som bearbeider språklyder, enten de er virkelige stemmer eller stemmer som kun opptrer i hodet. Forskergruppen tror at de samme nervecellene sender ukontrollerte signaler som fremkaller hallusinasjoner. En hallusinasjon er en persepsjon som ikke har en ekstern kilde. Hos en person som hallusinerer ser det ut til at nervecellene i det bestemte området i hjernen er opptatt med å registrere stemmer vi andre ikke registrerer. Den viktigste oppgaven for forskergruppen er å fastslå at hallusinasjoner har sitt opphav i en genetisk feilprogrammering som rammer et lite område i den bakre øvre del av venstre tinninglapp. Om det er riktig kan det bety at en kanskje kan bruke treningsopplegg som for barn med lese- og skrivevansker for å kontrollere hallusinasjoner, eller metoder basert på kontroll av rettet oppmerksomhet. Et problem ved hallusinasjoner er at pasienten retter all oppmerksomhet mot stemmene, og en målsetting er å fjerne oppmerksomheten fra stemmene til andre eksterne lydilder.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Rimol LM, Specht K, Weis S, Savoy R, Hugdahl K
"Processing of sub-syllabic speech units in the posterior temporal lobe: an fMRI study."
Neuroimage. 2005;26(4):1059-67
PMID: 15894493

Eichele T, Nordby H, Rimol LM, Hugdahl K
"Asymmetry of evoked potential latency to speech sounds predicts the ear advantage in dichotic listening."
Brain Res Cogn Brain Res. 2005;24(3):405-12
PMID: 16099353

Rimol LM, Specht K, Hugdahl K
"Controlling for individual differences in fMRI brain activation to tones, syllables, and words."
Neuroimage. 2005
PMID: 16343948

Specht K, Rimol LM, Reul J, Hugdahl K
""Soundmorphing": a new approach to studying speech perception in humans."
Neurosci Lett. 2005;384(1-2):60-5
PMID: 15908119

5 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Hugdahl, K and Specht, K.

"Funksjonell magnetresonansavbildning (fMRI) av hjernen ved psykotiske lidelser"
B.R. Rund (Red.). Schizofreni. Stavanger: Herterviog Forlag, 2005

Hugdahl, K

"Symmetry and asymmetry in the human brain ."
European Review, 2005, 13, suppl. 2, 119-133

Specht K., Rimol L.M., Hugdahl K

"The use of a sparse-sampling acquisition schema as a filter for effects of low interest in a verbal dichotic listening paradigm at 3T"

11th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (HBM). Toronto, Ontario, Canada June 12-16

Beneventi H., Tønnessen, F.E., Barndon, R. Erslund, L., Hugdahl, K.

"An fMRI study of phoneme and rhyme judgement."

11th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (HBM). Toronto, Ontario, Canada June 12-16

Rimol, L.M., Specht, K., Hugdahl, K.

"fMRI of brain activation to tones, syllables and words when controlling for inter-individual differences"

11th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (HBM). Toronto, Ontario, Canada June 12-16

Strategiske midler - sterke miljøer 911141:

Integrated neuroscience and psychiatric disorders

Prosjektansvarlig: **Kenneth Hugdahl** (kenneth.hugdahl@psybp.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI), (sammen med St. Olavs Hospital).

Forskning på psykiske lidelser får sin egen forskerskole

Forskere innenfor schizofreni og affektive lidelser åpnet en egen forskerskole i april 2005. Forskningen innenfor forskerskolen ser på årsakssammenhenger ved hørselshallusinasjoner, genetiske og endokrinologiske forklaringer til bivirkningsprofiler ved antidepressiv og antipsykotisk medisinering, og basal nevrovitenskapelig forskning.

I april i år åpnet den første forskerskolen ved Helse-Bergen(IGSIN), som et samarbeidsprosjekt mellom det medisinske og psykologiske fakultet. Forskerskolen er et samarbeid mellom forskere ved BMH-senteret som i en årrekke har drevet forskning på alvorlige psykiske lidelser, fremst schizofreni og affektive lidelser. Et av hovedtema i forskningen er "å høre stemmer", dvs hørselshallusinasjoner ved schizofreni. Forskerne i Bergen har vist at hørselshallusinasjoner oppstår i et lite område i hjernen i den venstre tinninglapp. Dette området er viktig for forståelse av tale. Forskerne bruker fMRI som metode for å se på blodgjennomstrømning i dette området, og har en hypotese at hallusinasjoner er som annen opplevelse av "tale" med den viktige forskjell at det ikke finne en ytre kilde til opplevelsen. Et annet forskningsområde er endokrinologiske bivirkninger av antipsykotiske medisiner. Noen av de nye atypiske, annen-generasjons antipsykotika vil i en rekke tilfeller gi patologisk forhøyd prolaktin. Fra endokrinologisk praksis er det kjent at hyperprolaktinemi i 20 til 40 % av tilfellene består av forhøyd makroprolaktin, som etter alt å dømme er biologisk inaktiv. Det er ikke tidligere undersøkt i hvor høy grad antipsykotika-indusert hyperprolaktinemi skyldes forhøyd makroprolaktin; forskningen tilråder at man analyserer for makroprolaktin før en endrer på en ellers vellykket behandling med antipsykotika. Steen og medarbeidere har oppdaget at mange antipsykotiske- og antidepressive legemidler kan aktivere produksjonen av kolesterol og fettstoffer i bl.a. hjerneceller og leverceller. Disse funnene, som nylig ble presentert som en Research Highlight i Nature Clinical Practice Neurology (januar 2006), kan utgjøre en ny forklaringsmodell for både forbedret respons (jfr produksjon av nyttig kolesterol i hjernen) og alvorlige bivirkninger (jfr uttalt vektøkning, diabetes og hjerte-karsykdommer) ved behandling av schizofreni og manisk-depressiv sinnslidelse. Et tredje forskningsområde er basal nevrovitenskapelig forskning. Prosjektet har belyst mekanismer som kan ligge til grunn for utvikling av depresjon og virkningen av antidepressiva. Konseptet er at nerveceller må være i stand til å endre sine forbindelse med andre celler. En viktig faktor for dette er protein kalt BDNF, som frisettes fra nervecellene. Gruppens studier har vist at BDNF fører til en langvarig styrking av forbindelser mellom nerveceller hos levende dyr. BDNF utøver denne effekten gjennom aktivering av et gen som kalles Arc. I tillegg har gruppen funnet fem andre gener som aktiveres spesifikt av BDNF. Samtlige disse gener vurderes som sårbarhetsgener for depresjon og schizofreni.

13 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Fernø J, Raeder MB, Vik-Mo AO, Skrede S, Glambek M, Tronstad KJ, Breilid H, Løvlie R, Berge RK, Stansberg C, Steen VM
"Antipsychotic drugs activate SREBP-regulated expression of lipid biosynthetic genes in cultured human glioma cells: a novel mechanism of action?"
Pharmacogenomics J. 2005;5(5):298-304
PMID: 16027736

Fossbakk A, Haavik J
"An oxygraphic method for determining kinetic properties and catalytic mechanism of aromatic amino acid hydroxylases."
Anal Biochem. 2005;343(1):100-5
PMID: 15963939

Raeder MB, Fernø J, Glambek M, Stansberg C, Steen VM
"Antidepressant drugs activate SREBP and up-regulate cholesterol and fatty acid biosynthesis in human glial cells."
Neurosci Lett. 2005
PMID: 16324787

Rimol LM, Specht K, Weis S, Savoy R, Hugdahl K
"Processing of sub-syllabic speech units in the posterior temporal lobe: an fMRI study."
Neuroimage. 2005;26(4):1059-67
PMID: 15894493

McKinney J, Knappskog PM, Haavik J
"Different properties of the central and peripheral forms of human tryptophan hydroxylase."
J Neurochem. 2005;92(2):311-20
PMID: 15663479

Eichele T, Specht K, Moosmann M, Jongsma ML, Quiroga RQ, Nordby H, Hugdahl K
"Assessing the spatiotemporal evolution of neuronal activation with single-trial event-related potentials and functional MRI."
Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(49):17798-803
PMID: 16314575

Rimol LM, Specht K, Hugdahl K
"Controlling for individual differences in fMRI brain activation to tones, syllables, and words."
Neuroimage. 2005
PMID: 16343948

Specht K, Rimol LM, Reul J, Hugdahl K
"Soundmorphing": a new approach to studying speech perception in humans."
Neurosci Lett. 2005;384(1-2):60-5
PMID: 15908119

Eichele T, Nordby H, Rimol LM, Hugdahl K
"Asymmetry of evoked potential latency to speech sounds predicts the ear advantage in dichotic listening."
Brain Res Cogn Brain Res. 2005;24(3):405-12
PMID: 16099353

Steen VM
"Some new hope but still no hype for academic psychiatry in Norway."
Mol Psychiatry. 2005;10(2):127-8
PMID: 15674240

Bramham CR, Messaoudi E
"BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis."
Prog Neurobiol. 2005;76(2):99-125
PMID: 16099088

Kuipers SD, Trentani A, Westenbroek C, Bramham CR, Korf J, Kema IP, Ter Horst GJ, Den Boer JA
"Unique patterns of FOS, phospho-CREB and BrdU immunoreactivity in the female rat brain following chronic stress and citalopram treatment."
Neuropharmacology. 2005
PMID: 16309718

Scavelli R, Ding Z, Blau N, Haavik J, Martínez A, Thöny B
"Stimulation of hepatic phenylalanine hydroxylase activity but not Pah-mRNA expression upon oral loading of tetrahydrobiopterin in normal mice."
Mol Genet Metab. 2005;86 Suppl 1:S153-5
PMID: 16290004

10 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Egeland, J., Sundet, K., Landrø, N. I., Rund, B. R., Asbjørnsen, A., Hugdahl, K., Lund, A., Roness, A. & Stordal, K
"Validering av normer for oversatte tester av oppmerksomhet og hukommelse i et norsk normalutvalg"
Tidsskrift for norsk psykologforening, 42, 99-105.

Hugdahl K
"Symmetry and asymmetry in the human brain"

European Review, 13, suppl. 2, 119-133, 2005

Hugdahl K, Specht K

"Funksjonell magnetresonansavbildning (fMRI) av hjernen ved psykotiske lidelser"
B.R. Rund (Ed.). Schizofreni. Stavanger: Hertervig forlag, pp. 173-191, 2005

Bosch, M.P.C., Van den Noort, M., & Jørgensen, H

"Depression and"

Advances in Psychiatry, Athens, March 11-15.

Bosch, M P C, Jørgensen, H A

"Schizophrenia and acupuncture"

9th European Congress of Psychology, Athens, Greece

Bramham C R, Messaoudi E

"BDNF as a trigger for transsynaptic consolidation in the adult brain"

Synaptic plasticity and transsynaptic signaling. P K Stanton et al (Eds.), Springer Science, 2005

P.K. Stanton, C.R. Bramham, and H.E. Scharfman

"Synaptic plasticity and transsynaptic signaling."

Spring Science+Business Media, 2005

Bramham, C.R

"BDNF as a trigger for synaptic consolidation"

1st International meeting of the Haifa brain forum on brain behavior: neurobiology and modulation of memor, 2005

Wibrand,K., Messaoudi,E., Havik,B., Steenslid,V., Løvlie,R., Steen,V.M., and Bramham,C.R

"Identification of genes associated with BDNF-induced long-term potentiation in vivo."

SFN Annual Meeting, Washington DC Nov 2005

Kuipers, S.D., Tiron, A., Messaoudi, E., Bramham, C.R. (2005)

"Expression of Arc in adult-born new neurons as a marker of Functional maturity"

SFN Annual Meeting, Washington DC Nov 2005

Forskningsprosjekt 911226:

Kuldeindusert mikrovaskulær lekkasje med organaffeksjon

Prosjektansvarlig: **Paul Husby** (paul.husby@kir.uib.no), Universitetet i Bergen

Kuldeindusert mikrovaskulær lekkasje med organaffeksjon"

Bruk av kardiopulmonal bypass (CPB) under hjertekirurgi ledsages av betydelig ekstravaskulær væskeretensjon med ødemdannelse og eventuell ledsagende organ dysfunksjon (hjerne, lunger, hjerne). Aktuelle studier evaluerer ulike behandlingstiltak med tanke på reduksjon av væskeretensjon under CPB.

Bruk av hjerte-lunge maskin i forbindelse med hjertekirurgi resulterer i betydelig lekkasje av væske fra blodbanen til det interstitielle rom med resulterende dannelse av ødemer. Medvirkende årsaker til denne lekkasjen er relatert til bruken av krystalloid hemodilusjon (blodfortynning med krystalloid løsning, gjerne Ringer's acetat) og til bruken av hypotermi som ledd i organpreservasjon under det kirurgiske inngrepet.

Vi har tidligere karakterisert den hypotermi-induserte lekkasjen (1) og vi har gjort observasjoner som taler mot den generelle oppfatningen at væskelekkasjen er inflammatorisk mediert (2). I de siste studier har vi sett på ulike intervensjon med endringer i prime-kvalitet med bruk av ulike kolloider som prime i stedet for Ringer's acetat. Kolloidal prime reduserer ikke bare den hemodilusjonsrelaterte ekstravaseringen av væske, men også den lekkasjen som kan tilskrives hypotermi (3,4).

Bruk av hyperosmolare/hyperonkotiske løsninger som tilskudd til krystalloid prime reduserer væskebehovet signifikant under CPB og bremser ødemtendensen i de fleste organer (5). Særlig reduseres graden av ødem i både høyre og venstre hjertehalvdel samt lungene. Disse funn kan ha klinisk betydning idet slik behandlingsintervensjon kan bidra til bedret postoperativ organfunksjon spesielt hva gjelder hjerte- og lungefunksjon.

I en egen serie undersøkelser har vi sett på effekten av ulike blodtrykkstrategier under CPB. Vi har vist at trykk ikke i noen betydelig grad affiserer væskelekkasje fra blodbanen til det interstitielle rom kvantitativt (6). I den samme serie undersøkelser har vi ved hjelp av mikrodialyseteknikken sett på energimetabolismen i hjernen. Vi har funnet indikasjoner på en cerebral ischæmi ved blodtrykk i nedre grensen av det aksepterte under bruk av CPB (7). Disse funn er under videre evaluering i nye studier.

Avslutningsvis har vi studert effekten av ulike kjølestrategier (sentral versus perifer) på hemodynamiske parametre og væskehomeostase i en modell som etterligner aksidentell hypotermi. Disse funn er p.t. under videre bearbeidelse som en oppfølger av en tidligere studie (8).

Ref.:

- 1: Farstad et al., Acta Anaesthesiol Scand 2003; 47: 397-406.
- 2: Farstad et al., J Thorac Cardiovasc Surg 2004;127:525-534.
- 3: Farstad et al., Acta Anaesthesiol Scand 2005;49:949-955.
- 4: Farstad et al., J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;130:287-294.
- 5: Farstad et al., Acta Anaesthesiol Scand 2005; submitted.
- 6: Haugen et al., Acta Anaesthesiol Scand 2005; 49:1255-1262.
- 7: Haugen et al., Scand Cardiovasc J 2005, in press.
- 8: Hammersborg et al., Resuscitation 2005;65:211-219.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Hammersborg SM, Farstad M, Haugen O, Kvalheim V, Onarheim H, Husby P
"Time course variations of haemodynamics, plasma volume and microvascular fluid exchange following surface cooling: an experimental approach to accidental hypothermia."

Resuscitation. 2005;65(2):211-9
PMID: 15866403

Farstad M, Haugen O, Rynning SE, Onarheim H, Husby P
"Fluid shift is moderate and short-lived during acute crystalloid hemodilution and normothermic cardiopulmonary bypass in piglets."
Acta Anaesthesiol Scand. 2005;49(7):949-55
PMID: 16045655

Farstad M, Kvalheim VL, Husby P
"Cold-induced fluid extravasation during cardiopulmonary bypass in piglets can be counteracted by use of iso-oncotic prime."
J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;130(2):287-94
PMID: 16077389

Haugen O, Farstad M, Kvalheim V, Rynning SE, Mongstad A, Husby P
"Low arterial pressure during cardiopulmonary bypass in piglets does not decrease fluid leakage."
Acta Anaesthesiol Scand. 2005;49(9):1255-62
PMID: 16146461

5 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Farstad M, Husby P
"Fluid Management during the treatment of immersion hypothermia"
Handbook on Drowning - Prevention, Rescue and Treatment. (Bierens J. et al., eds.) Springer Verlag, August 2005, Heidelberg, Germany

Haugen O, Farstad M, Kvalheim VL, Rynning SE, Hammersborg S, Mongstad M, Husby P.
"Mean arterial pressure about 40 mm Hg during CPB is associated with cerebral ischemia in piglets"
Scandinavian Cardiovasc J 2005:
[http://www.journalsonline.tandf.co.uk/\(0czixgikjisc4f45ruo00555\)/app/home/contribution.asp?referrer=parent&backto=issue,8,10;journal,1,53;linkingpublicationresults,1:101947,1](http://www.journalsonline.tandf.co.uk/(0czixgikjisc4f45ruo00555)/app/home/contribution.asp?referrer=parent&backto=issue,8,10;journal,1,53;linkingpublicationresults,1:101947,1)

Haugen O, Farstad M, Kvalheim VL, Rynning SE, Hammersborg S, Mongstad A, Husby P
"Cerebral ischemia during low-pressure cardiopulmonary bypass in piglets"
Proceedings of SATS-meeting, 2005 (Scandinavian Association of Thoracic Surgeons)

Haugen O, Farstad M, Kvalheim VL, Rynning SE, Hammersborg S, Mongstad A, Husby P
"Cerebral ischemia during low-pressure cardiopulmonary bypass in piglets"
J Intensive Care 2005; 31(suppl. 1): O57

Mongstad A, Haugen O, Farstad M, Kvalheim VL, Rynning SE, Husby P.
"Effects of different mean arterial pressures and machine flow rates on fluid extravasation during normothermic CPB"
Proceedings of the SATS-and SCANSECT-meeting 2005; p 98: O23

Forskningsprosjekt 911014 & Strategiske midler - belønning NFR 911148:

Kompetansesenter for binyrebarksvikt og polyendokrine syndromer

Prosjektansvarlig: **Eystein Husebye** (eyhu@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen

Translasjonsforskning om Addisons sykdom

Verdens største register og biobank for binyrebarksvikt under oppbygning i Bergen som redskap for translasjonsforskning

Ved Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus forsker en gruppe ledet av professor Eystein Husebye på binyrebarksvikt (Addisons sykdom) og sykdommer der det er svikt i flere hormonproduserende organer, såkalt polyendokrin svikt. Pasientene med disse sykdommene utgjør det viktigste forskningsmaterialet ved at opplysninger om sykdommen er samlet i et pasientregister med tilhørende biobank. Et av resultatene av forskningen er at en har funnet at den høyeste rapporterte forekomsten av Addisons sykdom i verden er her på Vestlandet.

Samlet utgjør autoimmune sykdommer en av våre store folkesykdommer. Noen rammer alle kroppens organer (f. eks lupus), mens andre kun affiserer et organ (eksempler: type 1 diabetes, cøliaki og binyrebarksvikt). Enkelte pasienter kan rammes av flere av disse sykdommene og kvinner rammes hyppigere enn menn. Disposisjon for å få disse sykdommene er knyttet til arveegenskaper (blant annet vevstyper), men miljøfaktorer spiller også en viktig rolle.

Ved binyrebarksvikt ødelegges binyrene slik at produksjonene av de livsviktige hormonene kortisol og aldosteron faller bort. Ubehandlet er sykdommen dødelig, mens den riktig behandlet gir pasienten et tilnærmet normalt liv. Pasientene med disse sykdommene danner utgangspunkt for forskningen som spenner fra kartlegging av sykdomsårsaker til behandling og subjektiv helse. Målet er å bli internasjonalt ledende i forskning på dette feltet. Med konsesjon fra Datatilsynet har vi systematisk samlet opplysninger om pasientene i et register og blodprøver i en biobank. Registeret som ble opprettet i 1996 har samlet pasienter fra Helseregion Vest, Midt-Norge og Nord-Norge, og har vært utgangspunkt for om lag 25 publikasjoner i internasjonale tidsskrifter, blant annet i samarbeid med forskere i Sverige, Finland og England. I samband med studiene er flere antistoffanalyser etablert som vi er alene om å tilby i Norge.

Endokrinologer i hele Norge har nå gått sammen og etablert en nasjonal studiegruppe for Addisons sykdom med det mål å samle alle landets pasienter i dette registeret. Dette har gitt registeret status som et nasjonalt medisinsk kvalitetsregister. Helse Vest og Innvest bidrar med midler til drift og til å lønne forskere (2 stipendiater), forskningsteknikker og sekretær. Registeret er allerede et av verdens største. Med utgangspunkt i registeret studeres nå sykdomsmekanismer ved binyrebarksvikt, blant annet ved å karakterisere de ulike immuncellene som er involvert i å ødelegge binyrebarken.

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Husebye ES, Stoeber ZM, Dayan M, Zinger H, Elbirt D, Levite M, Mozes E
"Autoantibodies to a NR2A peptide of the glutamate/NMDA receptor in sera of patients with systemic lupus erythematosus."
Ann Rheum Dis. 2005;64(8):1210-3
PMID: 15708887

Blomhoff A, Kemp EH, Gawkrödger DJ, Weetman AP, Husebye ES, Akselsen HE, Lie BA, Undlien DE
"CTLA4 polymorphisms are associated with vitiligo, in patients with concomitant autoimmune diseases."
Pigment Cell Res. 2005;18(1):55-8
PMID: 15649153

Husebye ES, Varhaug JE, Heimdal K
"[Hereditary endocrine tumour diseases]"

Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(21):2964-7
PMID: 16276382

Løvås K, Erichsen MM, Husebye ES, Fougner KJ, Svartberg J, Mella B, Myhre AG, Berg JP, Aarskog D
"[Primary adrenal failure--causes, diagnostics and therapy]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(2):155-8
PMID: 15665886

Løvås K, Husebye ES
"Addison's disease."
Lancet. 2005;365(9476):2058-61
PMID: 15950720

4 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Hammenfors D, Løvås K, Bredholt G, Knappskog PM, Husebye ES
"Variable expression of FKBP51 in Addisons disease - a parameter of glucocorticoid sensitivity?"
European Congress of Endocrinology, Göteborg, September 2005

Hammenfors D, Løvås K, Bredholt G, Knappskog PM, Husebye ES
"Variable expression of FKBP51 in Addisons disease - a parameter of glucocorticoid sensitivity?"
European Congress of Endocrinology, Göteborg, September 2005

Pura M, Pelet A, Grofik M, Imreova H, Lyonnet S, Husebye ES, Urbankova H, Vaouga P
"Severe neurological impairment in patient with Allgroves syndrome caused by frameshift mutation G363X and novel missense mutation W272S"
European Congress of Endocrinology, Göteborg, September 2005

Pura M, Straka M, Felcanova D, Husebye ES, Pacak K
"Ganglioneuroma in patient with adrenal insufficiency - rare coincidence of adrenal cortex and medulla disorders"
European Congress of Endocrinology, Göteborg, September 2005

1 doktorgrader er avlagt i 2005 med tilknytning til prosjektet:

Bøe A
"Immunological perspectives of autoimmune polyendocrine syndromes and cancer"
September 2005
Hovedveileder: Eystein Husebye

Utstyr 911191:

Influenza pandemic

Prosjektansvarlig: **Lars R. Haaheim** (lars.haaheim@gades.uib.no), Universitetet i Bergen

“Vaksine for pandemisk influensa”.

Som avslutning på et løpende EU-prosjekt skal det gjennomføres en klinisk utprøving av vaksine mot fugleinfluensa ved UiB/HUS i 2006. Resultatet vil gi viktig informasjon om hvordan man skal lage en effektiv vaksine om et helt nytt influensavirus skulle spre seg over verden (“pandemi”). Det er sannsynlig at et slikt virus kommer fra fugler.

I tillegg til de årvisse besøk av influensavirus, enten som epidemier eller som større eller mindre utbrudd, kommer det med lengre og uforutsigelige intervaller større og alvorlige verdensomspennende faranger, såkalte pandemier. Disse skyldes nye influensavirus som sprer seg meget raskt over verden, fordi ingen, eller bare ytterst få, har tidligere immunitet mot et slikt virus. Fugler er den naturlige vert for influensavirus, og sporadisk overføres slike fuglevirus til mennesker. Man antar at fugler på en eller annen måte var involvert i alle de pandemiene vi kjenner i det 20 århundre, nemlig Spanskesyken (1918), Asiasyken (1957) og Hong Kong syken (1968).

I de senere årene har det blitt registrert flere tilfeller der fugleinfluensa har smittet mennesker og gitt alvorlig sykdom og også ført til dødsfall. Episoden i Hong Kong i 1997 med fugleinfluensa hos mennesker, som drepte 6 av i alt 18 som var smittet, alarmerte verdens helsemyndigheter og fikk WHO til å formulere sin første influensa pandemiplan.

Med mer enn 150 tilfeller av H5N1 fugleinfluensa som har smittet mennesker i Sørøst Asia (senest også i Tyrkia) siden desember 2003, med omtrent halvparten med dødelig utgang, er situasjonen alvorlig. Viruset har vist seg å være genetisk stabilt og rammer nå nye dyrearter (herunder kattedyr), og trekkfugler mistenkes for å spre viruset. Med flere smitteutsatte mennesker, øker risikoen for at viruset kan forandre seg slik at det kan spre seg effektivt mellom mennesker. Da vil pandemien kunne være et faktum

Man kan beskytte seg mot den ordinære vinterinfluensaen ved vaksinasjon. Influensaviruset er svært ustabil, derfor må vår vanlige influensavaksine justeres hver eneste sesong for å holde tritt med de forandringene som skjer ute i felten. Vaksinasjon er den beste forebyggende tiltak, men dagens produksjonsteknologi vil ikke dekke det globale krisebehovet. En pandemivaksine vil bli en internasjonal mangelvare. Skal man lage en vaksine for en fremtidig pandemi, har man problemet at dette viruset er ennå ikke kjent. Selv om mistanken mot H5N1 er sterk, er også et annet fugleinfluensa (H7N1) en potensiell kandidat. Uansett må vaksiner basert på slike kandidatvirus prøves ut i laboratoriet, deretter i forsøksdyr og senere i kliniske utprøvinger på mennesker. Det er i seneste laget å sette i gang med slike innledende tester når pandemien er et faktum. Viruset vil ha spredd seg over verden i løpet av få måneder, slik at det er viktig å få gjort så mye som mulig av innledende vaksineutviklingsarbeid før pandemien rammer.

Dette prosjektet er en del av en større EU kontrakt med deltakere fra Storbritannia, Italia, Frankrike og Norge. En vaksine laget av den franske produsenten Sanofi Pasteur (partner i prosjektet) skal prøves ut i Bergen i 2006. Denne vaksinen er basert på et fugleinfluensavirus fra Italia (H7N1). Viruset er ufarliggjort ved såkalt revers genetikk slik at vaksinen kunne framstilles utenfor høyrisikoanlegg og uten at de som produserte vaksinen skulle utsettes for helsefare. Den endelige vaksinen består av drept (inaktivert) virus som produsert med moderne cellekulturteknikk, som tillater oppskalering i stor skala.

Arbeidet ved Influenzasenteret i 2005 var konsentrert om dyreforsøk der vi har analysert når beskyttende immunitet kommer etter vaksinasjon, hvilke vaksineformuleringer som ga raskest

immunsvar, og hvordan ulike vaksineformer påvirket immunsvaret. Resultatene vil ha betydning for hvordan kliniske utprøvinger skal utformes.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Hovden AO, Cox RJ, Madhun A, Haaheim LR

"Two doses of parenterally administered split influenza virus vaccine elicited high serum IgG concentrations which effectively limited viral shedding upon challenge in mice."
Scand J Immunol. 2005;62(4):342-52
PMID: 16253121

Hovden AO, Cox RJ, Haaheim LR

"Whole influenza virus vaccine is more immunogenic than split influenza virus vaccine and induces primarily an IgG2a response in BALB/c mice."
Scand J Immunol. 2005;62(1):36-44
PMID: 16092921

Fischetti L, Danso K, Dompok A, Addo V, Haaheim L, Allain JP

"Vertical transmission of HIV in Ghanaian women diagnosed in cord blood and post-natal samples."
J Med Virol. 2005;77(3):351-9
PMID: 16173021

1 doktorgrader er avlagt i 2005 med tilknytning til prosjektet:

Hovden AO

"The effect of influenza virus vaccine formulation - a potential for increased vaccine efficacy."
Desember 2005
Hovedveileder: Haaheim Lars Reinhardt

Forskningsprosjekt 911105:

Etablering og drift av en biobank for studier av ADHD hos voksne

Prosjektansvarlig: **Jan Haavik** (jan.haavik@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen

ADHD hos voksne i Norge

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) er en vanlig forekommende, men lite forstått tilstand som medfører store belastninger både for enkeltindivider og samfunn. En forskningsgruppe ved Universitetet i Bergen undersøker betydningen av arvelige faktorer for utvikling av ADHD og beslektede tilstander.

ADHD er kjennetegnet av impulsivitet, hyperaktivitet og svikt i oppmerksomhet. Lidelsen har tidligere vært omtalt som blant annet "MBD" og "hyperaktivitet". De direkte og indirekte samfunnsmessige kostnadene knyttet til tilstanden er høye, og pasienter og pårørende er utsatt for store belastninger. Tilstanden opptrer ofte sammen med andre psykiske lidelser. Atferdsproblemer forekommer hyppig og synes å disponere for tilpasningsvansker i skole, arbeidsliv og familiesituasjoner, samt rusmiddelbruk og kriminalitet. Flere studier tyder på at ADHD er en vanlig forekommende diagnose blant innsatte i fengsler.

Mye tyder på at pasienter som har ADHD-symptomer i voksen alder tilhører en kjernegruppe med spesielt alvorlig ADHD der genetiske komponenter antas å være sentrale. Symptomutformingen er forskjellig hos voksne og barn, men hos begge grupper mangler presise diagnostiske kriterier og diagnostikken er derfor en stor utfordring. Rundt 3-7,5% av alle skolebarn i Norge fyller diagnosen ADHD, og minst halvparten av disse har også symptomer i voksen alder. Det foreligger trolig en betydelig underbehandling og underdiagnostisering blant voksne med ADHD. Erkjennelsen av dette har medført at det i dag utføres mer og mer forskning om ADHD hos voksne internasjonalt.

Prosjektet "ADHD hos voksne i Norge: Fra klinisk karakterisering til molekylære mekanismer" startet opp i 2004 og har som mål å bygge opp en stor biobank med blodprøver fra pasienter med ADHD og kontrollpersoner, samt bred informasjon om disse i forhold til en rekke andre variabler. Rekrutteringen er godt i gang og DNA ble isolert fra de første 150 blodprøvene i 2005 og de første genetiske analyser av 200 kontroller og 200 pasienter vil bli utført i løpet av våren 2006. Hovedfokuset til prosjektet er å undersøke de molekylære mekanismene involvert i menneskelige ADHD-symptomer gjennom livsløpet ved å bruke ulike, komplementære forskningstilnærminger. Personer med ADHD svarer på spørreskjemaer og leverer blodprøver. En gruppe med kontrollpersoner uten lidelsen fyller ut de samme skjemaene og tar blodprøve slik at denne kan sammenlignes med ADHD-gruppen. Noen av deltakerne blir valgt ut til å gjennomgå en undersøkelse som inkluderer psykiatrisk intervju og nevropsykologisk testing. Dermed blir personene kartlagt i forhold til en rekke variabler. Det har også blitt opprettet samarbeid med Medisinsk Fødselsregister. Opplysninger vil bli koplet til informasjon som ligger i dette registeret for å kartlegge sammenhengen mellom risikofaktorer i svangerskap og fødsel og senere utvikling av ADHD-symptomer.

En slik studie at ADHD hos voksne i Norge har aldri blitt utført tidligere. Selv om vi kan lære mye av de få lignende studiene gjort i utlandet, er det viktig å se spesifikt på utvalget av mennesker med ADHD i Norge, siden dette kan være ulikt det vi finner i mange andre land. Kartlegging av denne spesifikke populasjonen er derfor viktig for å kunne sette i verk nyttige behandlingstiltak. Det er nylig lansert medikamenter mot ADHD med nye terapeutiske mål. Behovet for å forstå det biologiske grunnlaget for tilstanden og å velge den riktige behandlingen, er derfor blitt ytterligere forsterket i den senere tid.

25 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Lundervold AJ, Bergmann N, Wootton C

"Visual neglect in the first weeks after a stroke in the right hemisphere."

Scand J Psychol. 2005;46(3):297-303

PMID: 15842420

Ahsgren I, Baldwin I, Goetzinger-Falk C, Erikson A, Flodmark O, Gillberg C

"Ataxia, autism, and the cerebellum: a clinical study of 32 individuals with congenital ataxia."

Dev Med Child Neurol. 2005;47(3):193-8

PMID: 15739725

Hansson SL, Svanström R, Rostam M, Gillberg C, Gillberg C, Anckarsäter H

"Psychiatric telephone interview with parents for screening of childhood autism - tics, attention-deficit hyperactivity disorder and other comorbidities (A-TAC): preliminary reliability and validity."

Br J Psychiatry. 2005;187:262-7

PMID: 16135864

Wentz E, Gillberg IC, Gillberg C, Råstam M

"Fertility and history of sexual abuse at 10-year follow-up of adolescent-onset anorexia nervosa."

Int J Eat Disord. 2005;37(4):294-8

PMID: 15856506

Thomsen T, Specht K, Erslund L, Hugdahl K

"Processing of conflicting cues in an attention-shift paradigm studied with fMRI."

Neurosci Lett. 2005;380(1-2):138-42

PMID: 15854766

Eichele T, Specht K, Moosmann M, Jongsma ML, Quiroga RQ, Nordby H, Hugdahl K

"Assessing the spatiotemporal evolution of neuronal activation with single-trial event-related potentials and functional MRI."

Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(49):17798-803

PMID: 16314575

Stordal KI, Lundervold AJ, Mykletun A, Asbjørnsen A, Biringer E, Egeland J, Hammar A, Landrø NI, Roness A, Rund BR, Sundet K, Lund A

"Frequency and characteristics of recurrent major depressed patients with unimpaired executive functions."

World J Biol Psychiatry. 2005;6(1):36-44

PMID: 16097404

Oedegaard KJ, Fasmer OB

"Is migraine in unipolar depressed patients a bipolar spectrum trait?"

J Affect Disord. 2005;84(2-3):233-42

PMID: 15708421

Rimol LM, Specht K, Hugdahl K

"Controlling for individual differences in fMRI brain activation to tones, syllables, and words."

Neuroimage. 2005

PMID: 16343948

Gillberg C, Cederlund M

"Asperger syndrome: familial and pre- and perinatal factors."

J Autism Dev Disord. 2005;35(2):159-66

PMID: 15909402

Eichele T, Nordby H, Rimol LM, Hugdahl K

"Asymmetry of evoked potential latency to speech sounds predicts the ear advantage in dichotic listening."

Brain Res Cogn Brain Res. 2005;24(3):405-12

PMID: 16099353

Billstedt E, Gillberg C, Gillberg C

"Autism after adolescence: population-based 13- to 22-year follow-up study of 120 individuals with autism diagnosed in childhood."

J Autism Dev Disord. 2005;35(3):351-60

PMID: 16119476

Bredrup C, Knappskog PM, Majewski J, Rødahl E, Boman H
 "Congenital stromal dystrophy of the cornea caused by a mutation in the decorin gene."
Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46(2):420-6
 PMID: 15671264

Lehtonen MH, Laine M, Niemi J, Thomsen T, Vorobyev VA, Hugdahl K
 "Brain correlates of sentence translation in Finnish-Norwegian bilinguals."
Neuroreport. 2005;16(6):607-10
 PMID: 15812317

Wentz E, Lacey JH, Waller G, Råstam M, Turk J, Gillberg C
 "Childhood onset neuropsychiatric disorders in adult eating disorder patients. A pilot study."
Eur Child Adolesc Psychiatry. 2005;14(8):431-7
 PMID: 16341499

Rimol LM, Specht K, Weis S, Savoy R, Hugdahl K
 "Processing of sub-syllabic speech units in the posterior temporal lobe: an fMRI study."
Neuroimage. 2005;26(4):1059-67
 PMID: 15894493

Niklasson L, Rasmussen P, Oskarsdóttir S, Gillberg C
 "Attention deficits in children with 22q.11 deletion syndrome."
Dev Med Child Neurol. 2005;47(12):803-7
 PMID: 16288669

Scavelli R, Ding Z, Blau N, Haavik J, Martínez A, Thöny B
 "Stimulation of hepatic phenylalanine hydroxylase activity but not Pah-mRNA expression upon oral loading of tetrahydrobiopterin in normal mice."
Mol Genet Metab. 2005;86 Suppl 1:S153-5
 PMID: 16290004

Strömland K, Sjögren L, Johansson M, Ekman Joelsson BM, Miller M, Danielsson S, Billstedt E, Gillberg C, Jacobsson C, Norinder JA, Granström G
 "CHARGE association in Sweden: malformations and functional deficits."
Am J Med Genet A. 2005;133(3):331-9
 PMID: 15633180

Rudner M, Rönnerberg J, Hugdahl K
 "Reversing spoken items--mind twisting not tongue twisting."
Brain Lang. 2005;92(1):78-90
 PMID: 15582037

Specht K, Rimol LM, Reul J, Hugdahl K
 ""Soundmorphing": a new approach to studying speech perception in humans."
Neurosci Lett. 2005;384(1-2):60-5
 PMID: 15908119

McKinney J, Knappskog PM, Haavik J
 "Different properties of the central and peripheral forms of human tryptophan hydroxylase."
J Neurochem. 2005;92(2):311-20
 PMID: 15663479

Fossbakk A, Haavik J
 "An oxygraphic method for determining kinetic properties and catalytic mechanism of aromatic amino acid hydroxylases."
Anal Biochem. 2005;343(1):100-5
 PMID: 15963939

Neville B, Gillberg C
 "Comorbidity of epilepsy."
Epilepsia. 2005;46(8):1334-5; author reply 1335
 PMID: 16060954

Raeder MB, Helland CA, Hugdahl K, Wester K
 "Arachnoid cysts cause cognitive deficits that improve after surgery."
Neurology. 2005;64(1):160-2
 PMID: 15642927

13 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

- I. Winge, J. A. McKinney, P. M. Knappskog, J. Haavik
"Effects of mutations in human tryptophan hydroxylases associated with altered monoaminergic neurotransmission."
20th Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry, Innsbruck, August 2005
- A. C. Lundstad, I. Winge, J. McKinney, P. Knappskog, J. Haavik
"Expression and molecular characterization of human tryptophan hydroxylases."
International Symposium on Chemistry & Biology of Pteridines & Folates, Egmond aan Zee, the Netherlands June 20 - June 24, 2005
- J. Haavik, I. Winge, J. A. McKinney
"Functional analysis of candidate genes and mutations involved in psychiatric disorders."
8th World Congress of Biological Psychiatry, Vienna, June 28th – July 3rd 2005.
- Fossbakk, A. and Haavik, J.
"An oxygraphic method for determining kinetic properties and catalytic mechanism for aromatic amino acid hydroxylases."
Norwegian Biochemical Society Annual Meeting 2005.
- J. Haavik, I. Winge, J. A. McKinney, P. M. Knappskog
"Biochemical characterization of mutant aromatic amino acid hydroxylases implicated in psychiatric disorders"
Abstr. No: 393, XIIITH World Congress for Psychiatric Genetics, Boston, October 2005
- J. Haavik
"Development of new psychotropic drugs based on monoamines and neuropeptides"
Pfizer Neuroscience symposium 2005, Oslo March 4-5
- Fossbakk, A. and Haavik, J.
"An oxygraphic method for determining kinetic properties and catalytic mechanism for aromatic amino acid hydroxylases."
13th International Symposium on Chemistry & Biology of Pteridines & Folates, Egmond aan Zee, the Netherlands June 20 - June 24.
- Haavik, Jan; Winge, Ingeborg; McKinney, Jeffrey; Knappskog, PM.
"Biochemical characterization of mutant aromatic amino acid hydroxylases"
American Journal of Medical Genetics
- Halleland, Helene; Knappskog, PM.; Fasmer, O. B.; Haavik, Jan.
"A Nation-wide Bio-bank of blood samples from adult ADHD patients in Norway [Poster]."
6th Annual Meeting of the International ADHD Molecular Genetics Network ;19.11.2005 - 20.11.2005
- Johannessen, H.H; Haavik, Jan.
"Molecular mechanisms of action of antidepressants (Norwegian review)"
NBS-nytt 2005;29(1): 23-29
- Provan, F.; Haavik, Jan; Lillo, C
"The regulatory phosphorylated serine in full-length nitrate reductase is necessary for optimal binding to a 14-3-3 protein."
PLANT SCIENCE 2005
- Winge, Ingeborg; McKinney, Jeffrey; Knappskog, PM.; Haavik, Jan
"Effects of mutations in human tryptophan hydroxylases associated with altered monoaminergic neurotransmission."
J. Neurochem 2005;94 Suppl 2
- Gill, T.
"Stort nasjonalt forskningsprosjekt vedrørende ADHD hos voksne"
Stå på, 2005

Forskerutdanning - dr.grad 911070:

Molekylære mekanismer og stamcellemarkører ved kreft i bukspyttkjertelen

Prosjektansvarlig: **Heike Immervoll** (hkim@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Molekylære mekanismer ved kreft i bukspyttkjertelen

Svulster i bukspyttkjertelen forårsaker årlig 5-600 dødsfall i Norge. Hensikten med dette prosjektet er å fremskaffe mer kunnskap om de molekylære mekanismene bak denne sykdommen med tanke på at dette på sikt kan bidra til å bedre diagnostikk og behandling.

Svulst i bukspyttkjertelen (pankreas) er en fryktet kreftsykdom. Den vanligste typen, kalt duktalt adenokarsinom, er svært alvorlig. Mange pasienter kommer sent til behandling og leveutsiktene er dårlige, selv hos dem som kan opereres. Sykdommen er på tolvte plass når det gjelder krefthyppighet i Norge, men på grunn av alvorlighetsgraden er den på femte plass som årsak til at mennesker dør av kreft her i landet. Flere genetiske forandringer er påvist ved pankreaskreft, men hittil har denne kunnskapen ikke ført til gevinster i form av mer treffsikker diagnostikk eller mer effektiv behandling.

Målet med dette prosjektet er å undersøke om en kan knytte nye molekylære markører til pankreaskreft. Slike markører kan være både mutasjoner i arvestoffet og bestemte proteiner som arvestoffet koder for, og de skal brukes til studier av svulstenes vekst og differensiering. Hensikten er å fremskaffe mer kunnskap om mekanismene bak pankreaskreft med tanke på bedret diagnostikk og behandling i fremtiden. Prosjektets ene hoveddel inkluderer oppbygging av et referansemateriale av pankreassvulster fra pasienter operert ved Kirurgisk avdeling og diagnostisert ved Avdeling for patologi, Gades institutt gjennom de siste fem årene. Dette materialet blir studert med hensyn til forekomst av mutasjoner i gener (KRAS, BRAF, EGFR) som er involvert i kontroll av celledelingen. Også proteiner som kjennetegner stamceller og/eller er uttrykt under fosterutviklingen, blir analysert. I prosjektets andre hoveddel vil små biter av pasientsvulster bli dyrket i kultur og undersøkt for tilsvarende markører som referansematerialet. Denne delen av prosjektet omfatter dessuten forsøk på å transplantere pankreassvulstene over i rotter og mus, slik at man får etablert en dyremodell for videre molekylære studier av sykdommen.

Betydningen av foreldreegenskaper på utfall av psykoterapi med barn og ungdom

Prosjektansvarlig: **Pravin Israel** (pravin@uib.no), Helse Stavanger HF

Foreldre involvering i behandling av barn og unge i psykiatri

Kontakt med foreldrene av barn og unge i psykiatrien er for de fleste en selvfølge. Imidlertid er det manglende empiri over hvor mye kontakt det er mellom foreldrene og behandlere og hva det skyldes. Tre undersøkelser viser at foreldre involvering har sammenheng med barna faktorer, familiefaktorer og graden av sammenfall mellom foreldre og barn.

Det er en bred enighet at foreldrene har stor betydning for barnas mentale helse. I behandlingssammenheng er det som oftest foreldrene som tar initiativ til kontakt med helseapparatet, gir informasjon vedrørende barnas problemer og deres involvering har sammenheng med positive behandlingsresultater. Videre, etter avsluttet behandling er foreldrene aktive i å hjelpe barna vedlikeholde positive framskritt gjort i behandlingen. Undersøker i hvor stor grad foreldrene er integrert i poliklinisk behandling i den norske barn og ungdomspsykiatrien. Undersøkelsen omfatter tre empiriske studier. To studier ble foretatt i regi av Stavanger Universitetssjukehus og et studie var basert på et nasjonalt utvalg av barn og unge som ble behandlet i 2002. Hovedfokus på det første studie var å kartlegge forekomsten av foreldre involvering i utredning og behandling av ungdom i poliklinisk behandling. Hovedfokus på det andre studie var å se på sammenheng mellom barna faktorer av utviklingsfase, kjønn, type problem og opplevelse av familiebrudd og foreldre involvering i et representativt nasjonalt utvalg. Hovedfokus på det tredje studiet var å se på sammenheng mellom foreldre- og ungdoms persepsjon av ungdommen psykopatologi og interpersonlige problemer og foreldre involvering.

Undersøkelsen viser at foreldrene er mer involvert i utredning og behandling av mindre barn (0-12 år) sammenlignet med eldre barn og ungdom. Videre er foreldrene mer involvert i behandling av gutter enn jenter og mer involvert i behandling av barn med eksternaliserende problemer (for eksempel, hyperkinetisk forstyrrelse) enn barn med internaliserende problemer (for eksempel, depresjon). Et viktig funn er at sammenlignet med familier som ikke har opplevd sammenbrudd har familier som opplever sammenbrudd mindre kontakt med behandlingsapparatet. Barn som opplever familie sammenbrudd er en kjent risiko faktor og utgjør også den største andelen av brukere av tjenester i psykiske helsevern. Et annen funn viser at fedrene er mindre til stede i poliklinisk behandling av barn og unge. Videre, er uenighet mellom foreldre og ungdom vedrørende det som plager ungdommen ikke uvanlig. Imidlertid er det en klar sammenheng mellom foreldre-ungdom uenighet vedrørende ungdommens psykopatologi og interpersonlige problemer og foreldre involvering - særlig uenighet vedrørende ungdommens interpersonlige problemer.

Undersøkelsen gir empirisk kunnskap om foreldre involvering i klinisk arbeid med barn og unge i psykisk helsevern. Resultatene viser at foreldrene involvering påvirkes av barnas faktorer og hvordan ungdommens problemer oppfattes av foreldrene og ungdommen. Funn vedrørende foreldre involvering og familie sammenbrudd har implikasjoner for organisering av fremtidig tjenester til barn og ungdom vis á vis opptrapping plan. Gjennomsnitt av konsultasjoner som et utgangspunkt for videre planlegging er basert på en svak gruppe som trenger flere ressurser og proaktiv terapeutisk initiativ. I tillegg er funnene av uenighet mellom foreldre-ungdom viktige implikasjoner for den terapeutiske prosess og utfall. Da uenighet har sammenheng med mindre foreldre involvering, noe som igjen viser seg å påvirke for tidlig frafall fra behandling.

Forskerutdanning - postdoc 911184:

Continuous measurement of the inflammatory process in various tissues with microdialysis

Prosjektansvarlig: **Vegard Vereide Iversen** (vegard.iversen@fys.uib.no), Universitetet i Bergen

Mikrodialyse - måling av inflammatoriske markører

Senere forskning har vist at mikrodialyse kan være et godt alternativ for måling av den inflammatoriske prosess i mennesker og forsøksdyr.

Kontinuerlig måling av den inflammatoriske prosess i forskjellige organ har tidligere vært problematisk. Måling av denne ved mikrodialyse gir en ny og mindre traumatisk mulighet for observasjon. Tidligere har man vært nødt til å ta vevsprøver til forskjellige tidspunkt og i.o.m. at man kun kan ta en måling av hver pasient/dyr vil dette kreve et stort antall forsøk. Ved mikrodialyse senker man dette behovet for stort antall forsøk samt at man får et bilde av inflammasjonen over et lengre tidsperspektiv.

Måling av inflammatoriske cytokiner i nyre cortex

Mikrodialyse har vært mye brukt i hud og hjerne forskning for å måle komponenter i ekstracellulærvæken. Vi har nå prøvd ut implantasjon av mikrodialyse fibre i cortex på nyre med lovende resultater. Ved å indusere nyresvikt hos rotter får man økt proteinuri samt økt bindevevdannelse i nyren. Det har ikke tidligere vært kjent hvilken rolle inflammatoriske cytokiner spiller i denne situasjonen. Foreløpige resultater viser en tendens til forhøyet VEGF og IL-6 in nyre cortex. Videre forsøk vil klargjøre disse elementene.

Laser behandling av Achilles tendinopathi

Achilles tendinopathi er en svært vanlig diagnose hos idrettsutøvere og mosjonister. Bruken av NSAID i behandlingen er også svært utstrakt. Bivirkningene ved denne medisinerer er imidlertid ikke ubroblematisk med f.eks. mage-tarm problemer. Langtidseffekten av NSAID i denne situasjonen er heller ikke nøye studert. Bruk av lav energi laser kan være et alternativ. Vi har v.h.a. mikrodialyse målt nivået av det inflammatoriske stoffet PGE2 i ekstracellulær væsken rundt achilles før og etter behandling med laser. Våre resultater publisert i British Medical Journal of Sports Medicine (2006) viser en klar reduksjon av dette stoffet umiddelbart etter laserbehandling. Dette tyder på at laser kan være et godt alternativ til NSAID.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Borge BA, Iversen VV, Reed RK

"Changes in plasma protein extravasation in rat skin during inflammatory challenges evaluated by microdialysis."

Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005

PMID: 16373588

Iversen VV, Nedrebø T, Borge BA, Salvesen GS, Reed RK

"Platelet activating factor (PAF) increases plasma protein extravasation and induces lowering of interstitial fluid pressure (P) in rat skin."

Acta Physiol Scand. 2005;185(1):5-12

PMID: 16128692

Cytokiner i vaskulær/interstitiel inflammasjon

Prosjektansvarlig: **Bjarne M. Iversen** (Bjarne.Iversen@med.uib.no), Universitetet i Bergen

Cytokiner i vaskulær/interstitiel inflammasjon

Ved betennelsesprosesser i ulike organ aktiveres en rekke signalsubstanser som påvirker forløpet av den til grunn liggende årsak. Disse signalsubstansene kalles cytokiner. Under betennelsesprosessen aktiveres betennelsesceller som igjen påvirkes av cytokinene.

Betennelsesprosesser fører til frigjøring av cytokiner som påvirker den generelle reaksjon både generelt og lokalt. Dersom betennelsesprosessen holdes ved like, vil den føre til ombygging av vevet og funksjonelle forandringer i ulike organ selv om reaksjonsmønsteret som regel er av samme karakter i de forskjellige organ. Det faktum at reaksjonsmønsteret er likt har gjort at vi har å kunne studere forandringer i nyre, hud, munnhule og hjerte med samme metodikk og skapt grunnlag for samarbeid og bruk av samme metoderepertoar.

I nyrene har vi således funnet at cytokiner som kontrollerer kardannelse er oppregulert i akuttfasen av nyresykdom. Et annet cytokin som benevnes PDGF-D fører til økt antall betennelsesceller av typen makrofager, det øker også trykket i vevet og fører til modning av blodkar i hud. I andre forsøk har man studert proteinmønsteret i vevsvæsken under betennelse ved hjelp av HPLC (metode for å påvise proteiner) og sammenlignet dette med tilsvarende mønster i blod. I disse forsøkene har man funnet at mengden cytokiner i vev og i blod er forskjellig slik at konklusjoner ikke kan bygge bare på blodprøver og at vevsprøver er nødvendig. I tannpulpa har man funnet at antall celler som produserer immunglobuliner (proteiner som beskytter mot betennelse) er økt etter at nerveforsyningen til tennene er tatt bort. Disse immuncellene produserer cytokiner og kan være av avgjørende betydning for celle kommunikasjon ved en hver skade. Cytokinene er med på å regulere intensitet og varighet av immunsvaret ved å stimulere eller hemme ulike cellefunksjoner. Hypotermiforskning (lav temperatur) har vist at mikrovaskulær væskebalanse i forbindelse med bruk av hjerte-lunge maskin der temperaturen senkes, fører til en transport væske fra blodbane til utenomliggende vev med ødem dannelse som følge.

Alle disse arbeidene viser at flere grupper kan arbeide sammen ved å utnytte felles metode repertoar selv om gruppene studere ulike organ og har ulike problemstillinger å arbeide med.

18 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Hansen FH, Vågnes ØB, Iversen BM
"Enhanced response to AVP in the interlobular artery from the spontaneously hypertensive rat."
Am J Physiol Renal Physiol. 2005;288(5):F1023-31
PMID: 15598845

Negrini D, Tenstad O, Passi A, Wiig H
"DIFFERENTIAL DEGRADATION OF MATRIX PROTEOGLYCANS AND EDEMA DEVELOPMENT IN RABBIT LUNG."
Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2005
PMID: 16214813

Wiig H, Tenstad O, Bert JL
"Effect of hydration on interstitial distribution of charged albumin in rat dermis in vitro."
J Physiol. 2005;569(Pt 2):631-41
PMID: 16210353

Iversen PO, Wiig H
"Tumor necrosis factor alpha and adiponectin in bone marrow interstitial fluid

from patients with acute myeloid leukemia inhibit normal hematopoiesis."
Clin Cancer Res. 2005;11(19 Pt 1):6793-9
PMID: 16203766

Haug SR, Heyeraas KJ
"Immunoglobulin producing cells in the rat dental pulp after unilateral sympathectomy."
Neuroscience. 2005;136(2):571-7
PMID: 16198495

Svarstad E, Urheim L, Iversen BM
"Critical renal artery stenoses may cause a spectrum of cardiorenal failure and associated thromboembolic events."
Clin Nephrol. 2005;63(6):487-92
PMID: 15960152

Vagnes OB, Hansen FH, Feng JJ, Iversen BM, Arendshorst WJ
"Enhanced Ca²⁺ response to AVP in preglomerular vessels from rats with genetic hypertension during different hydration states."
Am J Physiol Renal Physiol. 2005;288(6):F1249-56
PMID: 15657301

Iversen VV, Nedrebø T, Borge BA, Salvesen GS, Reed RK
"Platelet activating factor (PAF) increases plasma protein extravasation and induces lowering of interstitial fluid pressure (P) in rat skin."
Acta Physiol Scand. 2005;185(1):5-12
PMID: 16128692

Farstad M, Kvalheim VL, Husby P
"Cold-induced fluid extravasation during cardiopulmonary bypass in piglets can be counteracted by use of iso-oncotic prime."
J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;130(2):287-94
PMID: 16077389

Hammersborg SM, Farstad M, Haugen O, Kvalheim V, Onarheim H, Husby P
"Time course variations of haemodynamics, plasma volume and microvascular fluid exchange following surface cooling: an experimental approach to accidental hypothermia."
Resuscitation. 2005;65(2):211-9
PMID: 15866403

Bivol LM, Vågnes OB, Iversen BM
"The renal vascular response to ANG II injection is reduced in the nonclipped kidney of two-kidney, one-clip hypertension."
Am J Physiol Renal Physiol. 2005;289(2):F393-400
PMID: 15784843

Haugen O, Farstad M, Kvalheim V, Rynning SE, Mongstad A, Husby P
"Low arterial pressure during cardiopulmonary bypass in piglets does not decrease fluid leakage."
Acta Anaesthesiol Scand. 2005;49(9):1255-62
PMID: 16146461

Wiig H, Gyenge CC, Tenstad O
"The interstitial distribution of macromolecules in rat tumours is influenced by the negatively charged matrix components."
J Physiol. 2005;567(Pt 2):557-67
PMID: 15994186

Svarstad E, Bostad L, Kaarbøe O, Houge G, Tøndel C, Lyngdal PT, Iversen BM
"Focal and segmental glomerular sclerosis (FSGS) in a man and a woman with Fabry's disease."
Clin Nephrol. 2005;63(5):394-401
PMID: 15909601

Farstad M, Haugen O, Rynning SE, Onarheim H, Husby P
"Fluid shift is moderate and short-lived during acute crystalloid hemodilution and normothermic cardiopulmonary bypass in piglets."
Acta Anaesthesiol Scand. 2005;49(7):949-55
PMID: 16045655

Borge BA, Iversen VV, Reed RK
"Changes in plasma protein extravasation in rat skin during inflammatory challenges evaluated by microdialysis."

Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005
PMID: 16373588

Berggreen E, Wiig H
"Lowering of interstitial fluid pressure in rat submandibular gland: a novel mechanism in saliva secretion."
Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005
PMID: 16284231

Fristad I, Berggreen E, Haug SR
"Delta (delta) opioid receptors in small and medium-sized trigeminal neurons supporting the dental pulp of rats."
Arch Oral Biol. 2005
PMID: 16266688

6 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Vikse BE, Irgens LM Bostad L, Iversen BM
"Adverse outcome and later kidney disease in the mother"
JASN 16, 559 A, 2005

Hultstrom M, Leh S, Iversen BM
"The distribution of Growth factors expression in the renal cortex of SHR correlates with hypertensive damage, collagen expression and oxidative stress"
The FASEB Journal 19,4, A 581, 2004

Haugen O, Farstad M, Kvalheim VL et al.,
"Mean arterial pressure about 40 mmHg during CPB is associated with cerebral ischemia (in press)"
Scand Cardiovasc J 2005: www.journalsonline.tandf.co.uk

Haugen O, Farstad M, Kvalheim VL et al.,
"Cerebral ischemia during low-pressure CPB in piglets"
J Intensiv Care 2005: 31 (suppl 1): O57

Heyeraas KJ, Haug SR, Byers MR
"Unilateral sympathectomy induces immunoglobulin producing cells in rat dental pulp"
The FASEB Journal 19,4, A619, 2005

Bletsa B., Nedrebø T, Heyeraas K.H., and Berggreen E.
"Edema Mechanism after LPS, IL-1a and TNF-a Exposure in Oral Mucosa"
In press Journal of Dental Research

4 doktorgrader er avlagt i 2005 med tilknytning til prosjektet:

Hansen FH
"Calcium signalling in renal preglomerular microvessels from hypertensive rats"
Oktober 2005
Hovedveileder: Bjarne M. Iversen

Baran D
"Proximal tubular topography and function studied by uptake of filtered polypeptides in the rat kidney"
Desember 2005
Hovedveileder: Olav Tenstad

Iversen VV
"Continuous measurements of capillary exchange using microdialysis"
Januar 2005
Hovedveileder: Reed Rolf

Roald AB
"Regulation of the intracortical distribution of glomerular filtration in the rat kidney"
Januar 2005
Hovedveileder: Olav Tenstad

POST-TIPS. Langtidseffekt av VUP-forkortelse i TIPS-studien.

Prosjektansvarlig: **Inge Joa** (ijo@sir.no), Helse Stavanger HF

Informasjonskampanjer og tidlig oppdagelse av psykose

Forskning har vist en sammenheng mellom kort varighet av ubehandlet psykose (VUP) og resultat (outcome). Bare en studie (TIPS) har i et kvasi-eksperimentelt studie redusert VUP, og vist en effekt av tidlig intervensjon på "outcome".

I TIPS studien (1997-2000) bestod eksperimentdesignet for tidlig intervensjon av to faktorer:

- 1) Intensive informasjonskampanjer om tidlige tegn på psykose rettet mot den generelle befolkning, lærere og førstelinjetjenesten
- 2) Opprettelse av lavterskel oppdagelsesteam. Rogaland fylke var eksperiment fylke, Ullevål sektor, Oslo og Roskilde, Danmark var kontrollsektorer for sammenligning av VUP, symptomer og forløp

I TIPS 2 undersøker vi effekten på VUP og klinisk status ved inntak, når vi reduserer intensiteten av informasjonskampanjene i eksperimentsektoren, men opprettholder oppdagelsesteamet. Studiet er et historisk kontroll design.

Vi har inkludert to konsekutive pasientkohorter med DSM -IV første episode ikke-organisk, ikke-affektiv psykose diagnose som kom til behandling i studiesektoren (Sør-Rogaland). Det første utvalget består av pasienter inkludert i perioden 1.ste januar 1997-31.desember 2000, der en hadde intensive informasjonskampanjer om psykosesyntomer. Det andre utvalget består av pasienter inkludert i tiden 1.ste januar 2002 - 30. juni 2004, der man ikke hadde omfattende informasjonsvirksomhet. Intervensjon; Begge utvalgene ble tilbud et likelydende utrednings og behandlingsprogram for første-episode psykose.

Resultat: Vi har inkludert 183 pasienter. 108 i det første pasientutvalget (1997-2000), og 75 pasienter i det andre utvalget (2002-2004). Data og funn for disse sammenligningene er nå til publikasjon i internasjonale tidsskrift, og vil kunne presenteres i sin helhet ved neste rapport.

Videre vil studien rapportere på endringer i henvisningsmønstre til Oppdagelsesteamet mellom de to periodene, samt at en vil rapportere for et års forløp for de to utvalgene. TIPS 2 Studien er godkjent av REK for videre inklusjon av pasienter ut 2007.

Forskningsprosjekt 911018:

Sjögren`s syndrome - molecular and clinical markers for diagnosis and progression

Prosjektansvarlig: **Roland Jonsson** (roland.jonsson@gades.uib.no), Universitetet i Bergen

Sjögrens syndrom - en kronisk inflammatorisk sykdom

Sjögrens syndrom er en vanlig, men underdiagnostisert reumatisk sykdom, som møter på store utfordringer i diagnostikken. Mange symptomer er så uspesifikke at det er et klart behov for forbedret diagnostikk. Vi søker å komme videre i forståelsen av sykdommen gjennom en translasjonell tilnærming.

Patogenesen ved flere immunmedierte sykdomstilstander/inflammasjoner er som regel komplekse. En global analyse av utrykte gener representerer en angrepsmåte, men må i første rekke sees som en screening. For økt forståelse og innsikt må man dog trenge dypere inn i problematikken. Dette kan gjøres med blant annet ulike modellsystemer f.eks. dyr og in vitro system.

Mekanismene som sørger for toleranse overfor kroppens egne molekyler fungerer vanligvis etter hensikten. I tillegg vil svært få egne peptider presenteres for T celler i konsentrasjoner som muliggjør aktivering. Teoretisk skulle dette tilsa at relativt få peptider noensinne har muligheten for å indusere autoreaktivitet, hvilket igjen innebærer at antallet autoimmune sykdommer er begrenset. Imidlertid er 5-7% av menneskeheten påvirket av autoimmune sykdommer i en eller annen form. I mange tilfeller er dette kroniske sykdommer med alvorlig svekkelse av funksjonsevne og livskvalitet. Et meget godt eksempel på dette er Sjögrens syndrom som kjennetegnes av en kronisk inflammasjon.

Sentrale aktører i en inflammasjon/immunreaksjon er antigenet, men også cytokiner, kemokiner og andre signalstoffer medvirker. I denne sammenhengen er det aktuelt å forsøke å påvirke toleransen som er brutt mot eget vev ved autoimmun sykdom. Vi har funnet at det foreligger distinkte og signifikante forskjeller i antistoffspesifitet og isotype mønster ved Sjögrens syndrom. Å påvirke toleransen har vært meget fremgangsrikt i modellstudier, men har ikke frem til nå vært helt vellykket hos mennesket. I løpet av året har vi presentert en slik studie i mus.

Bruk av multippel cytokinanalyse (Multiplex®) for å studere om danning av flowchart basert på måleresultater fra mange cytokiner kan gi en sikkrere diagnostikk. Her peker Sjögrens syndrom seg ut som en naturlig modellsykdom og flere studier er publisert i løpet av året. Vi har f.eks. vist økte nivåer av BAFF, APRIL og E-cadherin ved Sjögrens syndrom. Videre vil en her kunne vurdere sykdomsaktivitet og effekt av behandling.

Vi vil fortsette våre studier m.h.t. arvelighet av Sjögrens syndrom. Funn i forbindelse med denne forskningen vil åpenbart også gi mulighet for mer nøyaktig diagnostikk, eventuelt undergruppering av sykdommen.

18 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Bolstad AI, Jonsson R
"Gene therapeutics in Sjögren's syndrome."
Expert Opin Biol Ther. 2005;5(6):763-72
PMID: 15952907

Szodoray P, Alex P, Jonsson MV, Knowlton N, Dozmorov I, Nakken B, Delaleu N, Jonsson R, Centola M
"Distinct profiles of Sjögren's syndrome patients with ectopic salivary gland germinal centers revealed by serum cytokines and BAFF."
Clin Immunol. 2005;117(2):168-76
PMID: 16126006

- Jonsson MV, Szodoray P, Jellestad S, Jonsson R, Skarstein K
"Association between circulating levels of the novel TNF family members APRIL and BAFF and lymphoid organization in primary Sjögren's syndrome."
J Clin Immunol. 2005;25(3):189-201
PMID: 15981083
- Szodoray P, Jonsson R, Brun G, Zeher M
"Polymyalgia rheumatica in primary Sjögren's syndrome."
Rheumatol Int. 2005;1-3
PMID: 15988601
- Holen E, Bjørge OA, Jonsson R
"Dietary nucleotides and human immune cells. II. Modulation of PBMC growth and cytokine secretion."
Nutrition. 2005;21(10):1003-9
PMID: 16157237
- Kurien BT, Asfa S, Li C, Dorri Y, Jonsson R, Scofield RH
"Induction of oral tolerance in experimental Sjogren's syndrome autoimmunity."
Scand J Immunol. 2005;61(5):418-25
PMID: 15882433
- Harangi M, Kaminski WE, Fleck M, Orsó E, Zeher M, Kiss E, Szekanez Z, Zilahi E, Marienhagen J, Aslanidis C, Paragh G, Bolstad AI, Jonsson R, Schmitz G
"Homozygosity for the 168His variant of the minor histocompatibility antigen HA-1 is associated with reduced risk of primary Sjögren's syndrome."
Eur J Immunol. 2005;35(1):305-17
PMID: 15593299
- Hjelmervik TO, Petersen K, Jonassen I, Jonsson R, Bolstad AI
"Gene expression profiling of minor salivary glands clearly distinguishes primary Sjögren's syndrome patients from healthy control subjects."
Arthritis Rheum. 2005;52(5):1534-44
PMID: 15880807
- Szodoray P, Jonsson R
"The BAFF/APRIL system in systemic autoimmune diseases with a special emphasis on Sjögren's syndrome."
Scand J Immunol. 2005;62(5):421-8
PMID: 16305638
- Moen K, Bertelsen LT, Hellem S, Jonsson R, Brun JG
"Salivary gland and temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis: relation to disease activity."
Oral Dis. 2005;11(1):27-34
PMID: 15641964
- Delaleu N, Jonsson R, Koller MM
"Sjögren's syndrome."
Eur J Oral Sci. 2005;113(2):101-13
PMID: 15819815
- Jonsson MV, Salomonsson S, Øijordsbakken G, Skarstein K
"Elevated serum levels of soluble E-cadherin in patients with primary Sjögren's syndrome."
Scand J Immunol. 2005;62(6):552-9
PMID: 16316423
- Entesarian M, Matsson H, Klar J, Bergendal B, Olson L, Arakaki R, Hayashi Y, Ohuchi H, Falahat B, Bolstad AI, Jonsson R, Wahren-Herlenius M, Dahl N
"Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor 10 are associated with aplasia of lacrimal and salivary glands."
Nat Genet. 2005;37(2):125-7
PMID: 15654336
- Omdal R, Brokstad K, Waterloo K, Koldingsnes W, Jonsson R, Mellgren SI
"Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors."
Eur J Neurol. 2005;12(5):392-8
PMID: 15804272

Garberg H, Jonsson R, Brokstad KA
"The serological pattern of autoantibodies to the Ro52, Ro60, and La48 autoantigens in primary Sjögren's syndrome patients and healthy controls."
Scand J Rheumatol. 2005;34(1):49-55
PMID: 15903026

Moen K, Kvalvik AG, Hellem S, Jonsson R, Brun JG
"The long-term effect of anti TNF-alpha treatment on temporomandibular joints, oral mucosa, and salivary flow in patients with active rheumatoid arthritis: a pilot study."
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005;100(4):433-40
PMID: 16182164

Lindqvist AK, Nakken B, Sundler M, Kjellén P, Jonsson R, Holmdahl R, Skarstein K
"Influence on spontaneous tissue inflammation by the major histocompatibility complex region in the nonobese diabetic mouse."
Scand J Immunol. 2005;61(2):119-27
PMID: 15683448

Scotfield RH, Asfa S, Obeso D, Jonsson R, Kurien BT
"Immunization with short peptides from the 60-kDa Ro antigen recapitulates the serological and pathological findings as well as the salivary gland dysfunction of Sjogren's syndrome."
J Immunol. 2005;175(12):8409-14
PMID: 16339583

3 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Jonsson R
"A new scoring system for Sjögren's syndrome?"
Nature Clin Pract Rheum 1:78-79, 2005.

Jonsson R, Bowman S, Gordon TP
"Sjögren's syndrome."
In: Arthritis and Allied Conditions - A Textbook of Rheumatology, Koopman WJ & Moreland LW, eds. 15th Edit. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, pp: 1681-1705.

Moen K, Brun JG, Eribe ERK, Olsen I, Jonsson R.
"Oral bacterial DNA in the synovial fluid from arthritis patients."
Micr Ecol Health Dis 17:2-8, 2005.

2 doktorgrader er avlagt i 2005 med tilknytning til prosjektet:

Moen K
"Oral implications of rheumatoid arthritis - a clinical and immunological approach."
September 2005
Hovedveileder: Roland Jonsson

Szodoray P
"The role of B-cells in the pathogenesis of systemic autoimmune diseases - impaired processes involving B-cell activating factor and apoptosis."
Oktober 2005
Hovedveileder: Roland Jonsson

Forskningsprosjekt 911209:

Selvmondsproblematikk i psykiatriske akuttmottak. En prospektiv oppfølgingsstudie av pasienter innlagt i psykiatriske akuttmottak (PAM) i Helse Bergen på grunn av selvmordsrisiko

Prosjektansvarlig: **Hugo A. Jørgensen** (hugo.jorgensen@psyk.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for klinisk forskning.

Selvmondsproblematikk i psykiatrisk akuttmottak

Hvert år skjer det ca 500 selvmord i Norge. Det antas at rundt 90% av de som gjør det har en psykisk lidelse ved tidspunktet for selvmordet. Statens helsetilsyn rapporterer at i 2000-03 tok mellom 30 og 50 personer sitt eget liv mens de var innlagt ved psykiatriske sykehus. I følge Helsetilsynet ligger det an til en betydelig økning for 2004-05.

Det å vurdere selvmordsrisiko, iverksette riktig nivå av beskyttelsestiltak og å velge den beste behandlingen er blant de store utfordringene innenfor det akuttpsykiatriske fagområdet. Til nå er kunnskapsgrunnlaget for å vite hva som er den beste forebygging, behandling og oppfølging mangelfullt. Både fagfolkene i psykiatrien og pasienter/pårørende er dessuten enige om at det mangler tilstrekkelige differensierte tilbud til personer som i dag blir innlagt i (og ofte raskt utskrevet fra) psykiatriske akuttavdelinger.

Psykiatrisk divisjon i Helse Bergen har med bakgrunn i dette satt i gang en omfattende studie ved Psykiatrisk akuttmottak (PAM). I tillegg til å beskrive hele den innlagte pasientgruppen grundig, blir det fokusert spesielt på de som innlegges på grunn av selvmordsrisiko. Denne gruppen blir etter informert samtykke inkludert i en undersøkelse som innebærer at de blir intervjuet under oppholdet i PAM og et halvt år etter innleggelsen. Studien foregår i samarbeid med Bergen Mental Health Research Center, UiB, Seksjon for selvmordsforskning og – forebygging, Universitetet i Oslo og SINTEF Helse.

Aktuelle spørsmål: Hva kjennetegner pasientene (kjønn, alder, etnisitet, diagnose, selvmordsrisiko, rusproblem, sosiale forhold, sosial fungering, arbeid/utdanning)? Hvilken hjelp har de fått/ikke fått i forkant av innleggelsen? Hvordan opplever de den aktuelle situasjonen? Hva ønsker de seg av oppholdet og hva slags hjelp og oppfølging mener de at de trenger i forlengelsen av oppholdet i akuttmottaket? Ved halvårsintervjuet blir pasientene spurt om hvordan det har gått etter utskrivning og hvordan det går med dem nå. Fra pasientregisteret hentes det ut informasjon om hva slags oppfølging de har fått etter sykehusoppholdet.

Datasamlingen i PAM startet i mai 2005 og skal fortsette ut 2006. I august 2005 ble det gjort en foreløpig analyse av noen av dataene fra innleggelsene som var registrert til da og resultatene ble lagt fram på verdenskongressen for selvmordsforskning og – forebygging i Durban, Sør-Afrika.

Blant de 255 innleggelsene som var registrert, viste det seg at selvmordsrisiko var medvirkende årsak for innleggelsen i ca. 55 % av tilfellene. Antall kvinner og menn var jevnt fordelt, både blant samtlige innlagte og blant de som ble innlagt på grunn av mulig selvmordsrisiko. En fjerdedel av alle de innlagte sa til legen i mottakssamtalen at de hadde hatt aktive selvmordstanker men ikke konkrete planer i forkant av innleggelsen. Ca. 12 % hadde konkrete selvmordsplaner, mens litt over 10 % av den samlede gruppen hadde skadet seg selv før innleggelsen. Blant de som hadde skadet seg selv, sa halvparten at de hadde intensjon om å dø, mens den andre halvparten sa at de bare hadde et svakt ønske om å dø.

Når det gjelder hoveddiagnose ved utskrivning, så var det flest personer med stemningslidelser, dernest lidelser som skyldes bruk av alkohol eller stoff, tett etterfulgt av schizofreni eller

schizofrenilignende lidelser. Pasienter med personlighetsforstyrrelser utgjorde bortimot 10 % av alle innleggelsene, men de bidrog relativt sett mest til de innleggelsene som var utløst av selvmordsrisiko. Vår omfattende kartlegging av hva som kjennetegner personer som har overlevd selvmordsforsøk, eller som går med selvmordstanker, har som mål å gi ny og verdifull kunnskap om risikofaktorer og om hva som skal til for gi differensiert tilbud om behandling som kan forebygge alvorlig selvskade og selvmord i denne gruppen av sykehusinnlagte pasienter.

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Mellesdal L, Mehlum L, Jørgensen HA
"Suicidality in Psychiatric Emergency Admissions- The SIPEA-Study"
XXIII World Congress IASP Durban 2005

Forskningsprosjekt 911227:

Subclassification and molecular monitoring of treatment of patients with acute myelogenous leukemia (AML)

Prosjektansvarlig: **Karl-Henning Kalland** (kalland@vir.uib.no), Universitetet i Bergen

Genuttrykk ved akutt leukemi - mikromatrisestudier i diagnostikk og terapi.

Leukemi innebærer at beinmargsceller deler seg ukontrollert. Dette medfører ofte en opphopning av leukemiceller i blodet. Ny teknologi som DNA mikromatriser har ført til en tidligere uoppnåelig innsikt i feilregulering av genuttrykket ved leukemi.

Sekvensering av menneskets arvestoff har gjort det mulig å estimere at mennesket har 32-40000 forskjellige gener. Hvordan disse gener blir slått på og av - genuttrykket - bestemmer utviklingen fra det befruktede egg til den voksne organisme med sine strukturer og organer.

Kreft er et uttrykk for at celledelingen er ute av kontroll, og ikke lenger tjener utviklingen og reparasjon av organer. Ukontrollert celledeling fortrenger og skader vitale organer og funksjoner i kroppen. Ved akutt leukemi kan leukemicellene utgjøre over 95 % av alle hvite celler i blodet. En slik opphopning av leukemiceller gjør det enklere å analysere avvikende genuttrykk i cellene.

Når celledelingen er ute av kontroll, er det fordi genuttrykket er ute av kontroll. Ved kreft blir gener ikke slått på når det er behov og slått av når effekten er passelig. Det skjer i stedet en seleksjon og oppregulering av de gener som medfører ukontrollert celleproliferasjon.

- Skal en forstå kreftutviklingen, påvise karakteristiske proteinforandringer i kreftceller og identifisere angrepspunkt for behandling, er det verdifullt å kartlegge hvilke gener som er slått på for fullt og hvilke som er sjaltet ut ved kreft. En sammenligning med normale celler har potensiale til å identifisere kreftcellens særpreg og mekanismer.

I løpet av de siste årene er det blitt mulig å studere det samlede genuttrykk. En slik teknologi er DNA mikromatriser.

- Ved en hybridiseringsteknikk kombinert med mikroskopisk laserscanning kan det kvantiteres hvor mye det dannes av budbringer-RNA (mRNA) fra hvert enkelt av de 32-40000 forskjellige gener i kreftceller.

- Denne teknologien er utviklet og brukt i prosjektet.

- Kombinert med bioinformatikk, kvantitativ PCR-teknikk og andre metoder ser vi nå mønster som går igjen i genuttrykket i leukemiceller fra ulike pasienter. Kompleksiteten er stor - men i et tiårsperspektiv vil denne tilnærmingen gi en langt større innsikt i leukemi og andre krefttyper.

Prosjektet er nå kommet til et nivå da det er aktuelt å starte DNA mikromatriseprofilering av den enkelte leukemipasient som et supplement i rutinediagnostikken ved leukemi. Prosjektet har et videre potensiale til å identifisere molekylære mål for individualisert terapi. Utviklingen av dette vil gå over mange år.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Kalland KH, Myrmel H, Nordbø SA
"[Nucleic-acid based diagnostics in clinical microbiology]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(22):3110-4
PMID: 16299567

Oyan AM, Bø TH, Jonassen I, Ulvestad E, Gjertsen BT, Kalland KH, Bruserud O
"CD34 expression in native human acute myelogenous leukemia blasts: differences in CD34 membrane molecule expression are associated with different gene expression profiles."
Cytometry B Clin Cytom. 2005;64(1):18-27
PMID: 15668952

4 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Stordrange L, Oyan AM, Gjertsen BT, Hellem Bø T, Bruserud O, Kalland KH, Jonassen I.
"Discovering candidate genes that distinguish between CML and AML using microarrays"
Norwegian Biochemical Society Contact Meeting Jan 13-16 2005 - Tromsø

Hellem Bø T, Stordrange L, Oyan AM, Bruserud O, Gjertsen BT, Kalland KH, Jonassen I
"Analysis of treatment response in AML patients using DNA microarrays."
Norwegian Biochemical Society Contact Meeting Jan 13-16 2005 - Tromsø

Oyan AM, Hellem Bø T, Jonassen I, Gjertsen BT, Bruserud O, Kalland KH.
"cDNA microarray analysis of non-selected cases of acute myeloid leukemia demonstrates distinct clustering independent of cytogenetic aberrations and consistent with morphological signs of differentiation."
The Norwegian Biochemical Society 42. Contact Meeting - Storefjell, Norway Jan. 19. - 22. 2005

Oyan AM, Hellem Bø T, Jonassen I, Gjertsen BT, Bruserud O, Kalland KH.
"cDNA microarray analysis of non-selected cases of acute myeloid leukemia demonstrates distinct clustering independent of cytogenetic aberrations and consistent with morphological signs of differentiation."
Int. J. Oncol. 2006, in press.

Kjemoresistens: Sammenligning av defekter i apoptoseveiene ved malignt melanom og brystkreft

Prosjektansvarlig: **Stian Knappskog** (stian.knappskog@mbi.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for genterapi.

Kjemoresistens, malignt melanom og brystkreft

Med dette prosjektet ønsker man å kartlegge genetiske- og epigenetiske forandringer i apoptose- og cellesyklusregulatoriske "nettverk" og signalveier; noe som på en målrettet måte vil gi insikt i mekanismene for kjemoresistens i ulike kreftformer.

Resistens mot kjemoterapi er hovedårsak til terapivikt ved brystkreft samt de fleste andre solide tumorformer. Metastatisk brystkreft, i likhet med spredning ved de fleste øvrige solide svulstformer, ansees med dagens terapimuligheter som inkurabel.

Vi har i dag lite kunnskap om årsakene til kjemoresistens in vivo. Selv om en rekke mekanismer, som for eksempel endret farmakokinetikk, cellulære pumpefunksjoner, amplifikasjon av onkogener og andre mekanismer har vist å kunne gi resistens i prekliniske modeller, står det i dag tvil om betydningen av mange av disse mekanismene for resistens in vivo.

Vår gruppe har arbeidet med defekter i apoptose- og cellesykluskontrollgener som årsak til kjemoresistens, og har blant annet tidligere kunne vise at mutasjoner i p53 genotyper gir resistens både mot doxorubicin og mitomycin ved primær brystkreft. I prosjektet "Kjemoresistens: Defekter i apoptoseveiene ved malignt melanom og brystkreft" blir det fokusert på metastatisk brystkreft og malignt melanom; arbeidet er således en videreførelse av det gruppen tidligere har utført på primær brystkreft, og vil gi viktig informasjon om i hvilken grad defekter i apoptose-genene også spiller en viktig rolle for kjemoresistens ved metastatisk sykdom og ved kreft i et urelatert organ (malignt melanom). Selve de genetiske analysene blir gjort ved å amplifisere (PCR) og sekvensere de aktuelle genene, med RNA (cDNA) og genomisk DNA, isolert fra biopsimateriale, som templat, dette for å påvise eventuelle mutasjoner i tumorvev hos de ulike pasientene. I tillegg blir nedregulering av genekspresjon ved hypermetylering undersøkt vha. metyleringsspesifikke amplifiseringsreaksjoner (MSP), og "gentap" (LOH) blir undersøkt vha passende markører (mikrosatelitter og VNTRs).

Delprosjektet med hovedfokus per i dag tar opp sammenhengen mellom genforandringer og kjemoresistens hos pasienter med metastatisk brystkreft. Så langt har vi funnet en rekke interessante defekter i gen som har sin funksjon i sentrale apoptose- og cellesyklusregulatoriske kaskader, inkludert velkjente tumorsuppressorgener som p53, CHK2, CDKN2A m.fl. Dette tyder på at de samme apoptose-kaskadene som er sentrale for kjemoresistens i primær brystkreft, også er viktige for kjemoresistens i metastatisk brystkreft og malignt melanom.

I tillegg til å benytte det metastatiske biopsimaterialet til å studere genetiske mekanismer for kjemoresistens, blir det også gjort undersøkelser for å følge evt. genetiske forandringer i metastaser over tid. I det totale prøvematerialet er det, for flere pasienter, inkludert biopsier fra flere ulike tidspunkt i sykehistorien, og ved å sammenholde genetisk status i disse biopsiene vil man kunne få innblikk i hvordan metastatisk sykdom, genetisk, utvikler seg med tiden. Foreløpige resultater tyder på en variasjon i mutasjonsstatus / genetisk profil mellom ulike metastaser i samme pasient. Samtidig har vi gjort overraskende funn i form av variasjon i gendefekter også mellom metastaser til samme organ på samme tidspunkt. Dette funnet var uventet, og kan ha store implikasjoner for forståelsen av den metastatiske prosess. Vi har derfor lagt betydelig innsats og ressurser i dette delprosjekt. Dersom dette framstår som et generelt mønster vil våre funn gi unik informasjon om den klonale seleksjon som skjer i en primær tumor ved utsettelse av metastaser. De preliminnære funn vi har på dette delprosjektet tyder på at vi står overfor hittil ukjente mekanismer.

Forskningsprosjekt 911121:

Intrakranielle svulster. Identifisering og karakterisering av biomarkører for invasivitet og residiv.

Prosjektansvarlig: **Per M. Knappskog** (pkna@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Intrakranielle svulster

Ved mikromatriseteknologi har vi funnet gener som har ulikt ekspresjonsnivå i ulike typer svulster.

Risiko for residiv, vekst og invasivitet er sentrale, uløste kliniske problemer hos intrakranielle svulster. Enkelte typer intrakranielle benigne svulster (meningiomer, hypofyseadenomer, vestibularisschwannomer) kan hos ulike pasienter, til tross for ensartet histologi, variere i vekstpotensiale. Meningiomer og hypofyseadenomer kan dessuten være invasive. Disse uforutsigbare egenskapene skaper diagnostiske og terapeutiske problemer, men gjør at disse tumortypene kan være gode modeller for å forstå invasivitet og vekst i maligne svulster som alltid er invasive. Prosjektets mål er å identifisere gener eller genprodukter som predikerer for residivrisiko og invasivitet hos benigne intrakranielle svulster.

Vi har utvidet biobank/pasientdatabase med ferskfrosset tumormateriale og blod slik at denne nå inneholder ca. 350 konsekutive pasienter med intrakranielle svulster.

Vi har undersøkt RNA ekspresjon i 30 ulike meningiomer ved mikromatrise teknologi fra Applied Biosystems. Disse mikromatrisene inneholder prober for alle kjente gener (ca. 30 000) (både fra offentlige databaser og fra Celera). Videre har vi analysert de samme prøvene ved Array –CGH for å identifisere kromosomale rearrangementer.

Vi nå identifisert flere gener som har ulik genekspresjon i de ulike svulsttypene (molekylære markører) og disse resultatene er blitt bekreftet med kvantitativ RT-PCR.

Vi har også studert genekspresjon i hypofysesvulster. Vi har her sett på effektene av behandling med somastatinanalog og sammenlignet genekspresjon i svulster fra pasienter som har fått medikamentell behandling og pasienter som ikke har fått dette.

Ernæring, livsstil, homocystein, betain og genetisk variasjon

Prosjektansvarlig: **Svetlana Konstantinova** (svetlana.konstantinova@isf.uib.no), Universitetet i Bergen

Dietary predictors of homocysteine: The Hordaland homocysteine study

Elevated total homocysteine (tHcy) in plasma is related to several conditions and diseases, including endocrine disorders, cognitive dysfunction, cardiovascular disease and adverse pregnancy outcomes. Elevated tHcy is observed under a variety of conditions, e.g. deficiency of B-vitamins, smoking, high coffee intake and impaired renal function.

The objective of this study was to assess the relationships between nutrients, individual food items and food groups, and plasma tHcy in middle aged and older men and women in a large population-based sample. This objective could be examined in the second round of the Hordaland Homocysteine Study, conducted as part of the Hordaland Health Study (HUSK), from 1997 to 1999, as a collaboration between the National Health Screening Service, the University of Bergen, and local health services. In this second study, 9187 men and women born 1925-27 and 1950-51 were invited to participate. Participants underwent a brief health examination, donated a blood sample, and completed a food frequency questionnaire (FFQ). The study population included about 6000 men and women. They completed a 169-item FFQ, that included information on how much and how often people eat certain kinds of food and nine questions about the most commonly used brands of single- and multi-vitamin supplements on the market.

We found that there were more women in the group of users of vitamin supplements than in the group of non-users. We observed differences in life style among non-users and users of vitamin supplements. Users of vitamins have a healthier lifestyle compared to non-users: the proportion of non-smokers is higher; they have lower mean BMI, consume less coffee, more cereals, vegetables, fruits and fish. The intake of all nutrients (except simple carbohydrates [sugars]) especially vitamins is higher among users of vitamin supplements. Their plasma homocysteine and creatinine concentrations are lower, while the concentrations of folate and vitamin B12 are higher compared to non-users of vitamin supplements.

The findings show that low plasma homocysteine concentration is associated with a dietary pattern characterized by high content of food such as bread, cereals, vegetables, fruits, fish, eggs, milk, whole meat and chicken, whereas a dietary pattern with high content of sweets, cakes and processed meat/sausages was associated with higher tHcy levels.

We found that dietary components such as protein, complex carbohydrates, fibres, cholesterol, folate, vitamin B12, B6, B2, as well as thiamine, vitamin C, A (retinol equivalent, beta-carotene), D and E (alphatocopherol) were associated with lower tHcy concentration, whereas a diet with a high content of fat and simple carbohydrates (sugars) was associated with higher tHcy levels.

On the basis of our findings a healthy diet (with a special focus on tHcy concentration) should include high intakes of vegetables, fruits, bread and cereals as a main source of vitamins (especially folate, vitamins B6, B2, A and C), plant proteins and amino acids (choline, betaine). A high intake of citrus fruits and juices, spinach, cruciferous vegetables, carrots and onion/garlic are especially beneficial in lowering the homocysteine level. The diet should also include low-fat milk products, fish and sea food, eggs, whole meat and chicken as main sources of vitamin B12, as well as aminoacids (choline, betaine). In order to maintain a normal level of homocysteine in plasma, the intake of sugar/sweets, cakes/ cookies and processed meat/sausages should be low.

5 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Konstantinova SV, Vollset SE, Drevon CA, Ueland PM, Refsum H, Tell GS

"Diet and food group associations with plasma total homocysteine level: The Hordaland Homocystein Study"
Heamatologica Reports 2005, 1 (3): June 2005. Homocysteine Metabolism, 5th International Conference, Milano (Italy), June 26-30, 2005

Konstantinova SV, Vollset SE, Drevon CA, Ueland PM, Refsum H, Tell GS

"Dietary predictors of plasma total homocysteine: The Hordaland Homocysteine Study (1997-1999)"
Sixth International Conference on Dietary Assessment Methods, Copenhagen, April 27-29, 2006

Konstantinova SV

"Diet and food group associations with plasma total homocysteine level: The Hordaland Homocysteine Study"
Oral presentation, 5th International Conference, Homocysteine Metabolism, Milano(Italy), June 26-30, 2005

Konstantinova SV

"Diet and food group associations with plasma total homocysteine level: The Hordaland Homocystein Study"
Oral presentation, Annual Vitamin Meeting of the Homocysteine LOCUS, UIB, Egmond aan Zee, September 15-18, 2005

Konstantinova SV

"Diet and food group associations with plasma total homocysteine level: The Hordaland Homocystein Study"
Oral presentation, Annual Meeting of the Epidemiology LOCUS, UIB, Voss, March 3-4, 2005

Egenmåling av blodsukker hos diabetikere.

Prosjektansvarlig: **Gunn B.B. Kristensen** (gunn.kristensen@isf.uib.no), Helse Bergen HF

Optimalisering av diabetikernes egenmåling av blodsukker

Egenmåling av blodsukker er anbefalt for pasienter med diabetes som en integrert del av behandlingsopplegget. Nytteverdien av blodsukker resultatene er avhengig av kvaliteten på instrumentet som brukes, hvordan målingen utføres og korrekt handling basert på blodsukkerresultatet. Studier har vist at kvaliteten på egenmåling ikke er tilfredsstillende.

Doktorgradsprosjektet "Egenmåling av blodsukker hos diabetikere" er en del av det nasjonale arbeidet for å kvalitetssikre egenmåling av blodsukker i Norge.

Som første del av doktorgradsarbeidet ble det utviklet en modell for å teste nytt utstyr beregnet for egenmåling av blodsukker. Hovedmålet var å verifisere at nytt utstyr har en akseptabel kvalitet før det introduseres på generell basis på markedet. Vår modell inkluderer en brukerundersøkelse i tillegg til testing under profesjonelle forhold. Modellen er evaluert ved å teste to instrumenter beregnet på egenmåling; Glucometer Dex fra Bayer og Glucomen Glyco fra Menarini. Resultatene ble publisert i Clinical Chemistry i juni 2004. En konsekvens av denne studien har vært at helsemyndighetene i Norge har bestemt at alt utstyr beregnet for egenmåling av blodsukker skal undersøkes av en lignende prosedyre før det blir gitt refusjon fra Rikstrygdeverket.

Det neste delprosjektet har vært en studie hvor vi har undersøkt om det er variasjon i kvalitet mellom ulike lot/produksjonsnumre av teststrimler som benyttes til blodsuktermåling.

Vi har utført en studie hvor vi har inkludert fire av de mest brukte blodsukkerapparatene og sammenlignet resultater av glukose målinger utført med forskjellige lot av test strimler og forskjellige testmaterialer. Hensikten med studien har vært å undersøke om de lot forskjeller vi finner ved å bruke kontrollmateriale i våre kvalitetssikringsprogram, reflekterer lot variasjon når andre kontrollmaterialer brukes, eller når kapillær fullblod brukes. Vi ønsket også å undersøke om lot variasjonen har betydning for de kvalitetsvurderinger som blir gitt til deltakerne. Resultatene viste at når man brukte kontrollmateriale som ikke var pasientlikt ga de ulike lot til dels store forskjeller i glukoseverdi, og at dette hadde betydning for de kvalitetsvurderingene som ble gitt. Det som er viktig er imidlertid å undersøke hvilken klinisk relevans den lot variasjon man finner ved å bruke et slikt kontrollmateriale har. I en slik situasjon bør den avvikende lot undersøkes ved å bruke pasientmateriale. Resultatene er publisert i Clinical Chemistry i september 2005.

I de to siste delprosjektene har vi prøvd ut to ulike program for å kontrollere og overvåke kvaliteten på diabetikernes egenmåling av blodsukker.

I løpet av 3 år ble det gjennomført en studie med to utsendelser av kontrollprøver årlig til ca. 150 diabetikere. Diabetikeren målte kontrollprøven på sitt apparat, sendte svaret tilbake og fikk så en tilbakemelding med en vurdering av kvaliteten på resultatet. Diabetikere med dårlig målekvalitet ble aktivt fulgt opp med veiledning. Resultatene viste at det å delta i et slikt program over en tidsperiode på 3 år kan bedre kvaliteten på egenmåling av blodsukker og diabetikerne selv synes de hadde stor nytte av å delta. Resultatene er bearbeidet og artikkel sendt inn.

Det siste delprosjektet var en studie hvor 118 diabetikere fra 4 ulike fylker deltok og fikk kontrollert sin blodsuktermåling ved å sammenligne sin egen måling med blodsuktermåling utført på legekantor/med.pol. Denne måten å kontrollere på foregår i ganske stor utstrekning allerede i dag, men uten at det er laget noen felles retningslinjer for hvordan dette skal gjøres. Hensikten med studien var derfor å lage en standardisert prosedyre og teste denne ut mht. praktisk

gjennomførbarhet og konsekvenser for diabetikerne. Vi er nå i gang med å bearbeide resultatene og skrive artikkel om studien.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Kristensen GB, Christensen NG, Thue G, Sandberg S
"Between-lot variation in external quality assessment of glucose: clinical importance and effect on participant performance evaluation."
Clin Chem. 2005;51(9):1632-6
PMID: 16120948

Programkomite for forskning innen rusfeltet

Prosjektansvarlig: **Jon Christian Laberg** (Jon.Laberg@psysp.uib.no), Universitetet i Bergen

Forskning om rusrelaterte problemer

Det rettes for tiden stor oppmerksomhet mot rusrelaterte problemer både fra regjeringens, Forskningsrådets og de regionale helseforetakenes side. Helse Vest har nå initiert et forskningsprogram i forbindelse med rusrelaterte problemer.

Det regionale samarbeidsorganet har vedtatt å utarbeide et forskningsprogram innen russektoren, og dette arbeidet startet opp 1. september 2005 med professor Jon Christian Laberg som leder. Øvrige deltakere er: forsker dr. med. Sturla Gjesdal, professor Brit Haver, professor Tor Løberg, forsker, dr.philos. Sverre Nesvåg, Bent Horpestad, Bernt Netland og forskningssjef Arvid Skutle. Dr. Psychol. Therese Kobbeltvedt er utvalgets sekretær.

I mandatet heter det bl.a. at Programkomiteen skal:

1. Kartlegge status for regionens forskningsaktivitet og samarbeidsrelasjoner innen russektoren, og identifisere sterke og svake sider ved status presens.
2. Med utgangspunkt i status og premisser skal det utarbeides et forskningsprogram med tiltak på kort og lang sikt, der både det lokale og regionale perspektivet ivaretas.
 - a. På kort sikt er det viktig å mobilisere miljøene til gode søknader som kan konkurrere om Helse Vests utlyste forskningsmidler de nærmeste årene
 - b. På lengre sikt skal det legges inn retning på satsingen, der regionens kliniske miljøer og forskningsmiljøer kan gå sammen om større satsinger som kan bli konkurransedyktige på nasjonalt og internasjonalt nivå.
3. Konkretisere virkemidler som kan nyttes for å få størst mulig effekt av satsingen
4. Gi råd om hvordan forskning, undervisning og klinikk kan integreres på en god måte.

Utvalget startet sitt arbeid med å foreta en kategorisering av rusrelatert forskning i tre hovedområder: Biologisk, klinisk og samfunnsrelatert forskning. På alle disse områdene er omfanget av forskning beskjedent og det finnes få store prosjekter på doktorgradsnivå. Strategiske føringer for norsk forskning tilsier større, tverrfaglige prosjekter, og dette vil også omfatte russektoren. Men på samme tid er det viktig å være klar over at Helse Vest ønsker pasientnær forskning.

Utvalget har derfor gått ut med en spørreskjemaundersøkelse for å kartlegge grundigere pågående forskning, forskningskompetanse og publikasjoner på området. Videre har vi innhentet informasjon om hvilke behov for forskning fagfolk ser på dette området.

I tillegg til lidelser for pasienter og pårørende, påfører rusrelaterte problemer samfunnet enorme utgifter. Rusrelaterte problemer er også knyttet til akutte medisinske og psykiske problemer. I NOU 2003:4 anbefales det blant annet bedre utprøving av tiltak som kan forsterkes og integreres i en allerede eksisterende kultur.

Forskningsprogrammet for russektoren vil ta utgangspunkt i de strategiske føringene for forskning som kommer fra nasjonalt og regionalt nivå, deriblant retningslinjer for økonomiske tildelinger. I tillegg vil det vektlegges forskningskompetanse, slik at forskningen får en verdi også i en større sammenheng. Samtidig må forskningen tilpasses og tilknyttes kunnskapsbehov innenfor det regionale området. Utvalget mener også at god forskning for en stor del henger sammen med et godt forskningsmiljø. Økonomiske og praktiske rammebetingelser må derfor også være tilstede. Rapporten fra utvalget vil bli publisert i løpet av våren.

Forskningsprosjekt 911104:

Klinisk infeksjonsmedisinsk forskning i U-land

Prosjektansvarlig: **Nina Langeland** (nila@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i tropesykdommer og importerte infeksjonssykdommer (sammen med Ullevål sykehus).

Klinisk infeksjonsmedisins forskning i U-land

I samarbeid med sykehus i Sør Afrika, Tanzania og India gjennomføres flere studier. I Tanzania og India studeres forekomst av resistensgener ved alvorlige sykehusinfeksjoner. I en annen studie undersøkes immunmekanismer hos pasienter med tuberkulose og HIV.

Tropesenteret ble etablert høsten 2001 og har delt landsfunksjon som klinisk kompetansesenter for U-landssykdommer. I tillegg til klinisk kompetanseoppbygging tar senteret mål av seg til å drive forskning i og med utviklingsland. Klinisk forskning, patogenese og forskning i grenseflaten mellom molekylærbiologi og klinisk infeksjonsmedisin blir fokusert. To hovedsatsingsområder har vært prioritert:

1. HIV og tuberkulose (TB) og interaksjonen mellom disse. Immunologiske diagnostiske metoder for bedre diagnostikk av TB pleuritt og TB/HIV koinfeksjon blir testet. Blod, pleuravæske og pleurabiopsier fra pasienter med og uten koinfeksjon studeres for å erverve kunnskap om immunpatogenese ved ko-infeksjon. Arbeidet er et samarbeid med MEDUNSA universitetet i Sør Afrika, men også arbeider i Tanzania og India er knyttet opp mot dette. Studiene vil også knyttes til et nyoppstartet TB vaksine prosjekt ved Gades Institutt.
2. Studier av nye resistensmekanismer og deres betydning ved bakterielle infeksjoner i U-land. En klinisk kohort av barn innlagt i sykehus i Tanzania danner grunnlaget for studier av dødelighet hos disse pasientene. Studier av plasmider som kan overføres mellom ulike species av bakterier, og påvisning av slik resistensoverføring i en klinisk setting på barneavdelinger og intensivavdelinger i Tanzania gjennomføres. Det er også sammenlignet forekomst av resistensgener hos pasienter med urinveisinfeksjoner i og utenfor sykehus. Studiene utvides i 2005/2006 til å se på de samme resistensgenene i en mulitsenterstudie ved 10 sykehus i India.

9 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Shaaly A, Tellevik MG, Langeland N, Høyby EA, Jureen R
"Comparison of serotyping, pulsed field gel electrophoresis and amplified fragment length polymorphism for typing of *Streptococcus pneumoniae*."
J Med Microbiol. 2005;54(Pt 5):467-72
PMID: 15824425

Nilsen A, Mwakagile D, Marsden H, Langeland N, Matre R, Haarr L
"Prevalence of, and risk factors for, HSV-2 antibodies in sexually transmitted disease patients, healthy pregnant females, blood donors and medical students in Tanzania and Norway."
Epidemiol Infect. 2005;133(5):915-25
PMID: 16181514

Mustafa T, Mogga SJ, Mfinanga SG, Mørkve O, Sviland L
"Significance of Fas and Fas ligand in tuberculous lymphadenitis."
Immunology. 2005;114(2):255-62
PMID: 15667570

Kasubi MJ, Nilsen A, Marsden HS, Bergström T, Langeland N, Haarr L
"A branched, synthetic oligopeptide corresponding to a region of glycoprotein G of HSV-1 reacts sensitively and specifically with HSV-1 antibodies in an ELISA."
J Virol Methods. 2005;125(2):137-43
PMID: 15794983

Blomberg B, Jureen R, Manji KP, Tamim BS, Mwakagile DS, Urassa WK, Fataki M, Msangi V, Tellevik MG, Maselle SY, Langeland N

"High rate of fatal cases of pediatric septicemia caused by gram-negative bacteria with extended-spectrum beta-lactamases in Dar es Salaam, Tanzania."

J Clin Microbiol. 2005;43(2):745-9

PMID: 15695674

Rekand T, Strand I, Langeland N, Haarr L

"[Can poliomyelitis be eradicated in near future?]"

Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(18):2516-7

PMID: 16186878

Mfinanga SG, Morkve O, Sviland L, Kazwala RR, Chande H, Nilsen R

"Patient knowledge, practices and challenges to health care system in early diagnosis of mycobacterial adenitis."

East Afr Med J. 2005;82(4):173-80

PMID: 16122084

Ndugulile F, Jureen R, Harthug S, Urassa W, Langeland N

"Extended spectrum beta-lactamases among Gram-negative bacteria of nosocomial origin from an Intensive Care Unit of a tertiary health facility in Tanzania."

BMC Infect Dis. 2005;5:86

PMID: 16225701

Blomberg B, Olsen BE, Hinderaker SG, Langeland N, Gasheka P, Jureen R, Kvåle G, Midtvedt T

"Antimicrobial resistance in urinary bacterial isolates from pregnant women in rural Tanzania: implications for public health."

Scand J Infect Dis. 2005;37(4):262-8

PMID: 15871165

Forskningsprosjekt 911129:

Effekt av biventrikkulær pacing på inflammasjon og perifer muskulatur hos hjertesviktpasienter

Prosjektansvarlig: **Alf Inge Larsen** (laai@sir.no), Helse Stavanger HF

Effekt av biventrikkulær pacing hos pasienter med alvorlig hjertesvikt

Evaluering av inflammasjonsrespons og perifer muskelmetabolisme hos pasienter med alvorlig hjertesvikt og venstre grenblokk

Hjertesvikt domineres av manglende pumpeevne og fører til aktivering av en rekke kompenseringsmekanismer. Hovedsymptomene er utmattelse og økende tungpust. Muskulaturen hos hjertesviktpasienter endres etter hvert som sykdommen utvikler seg. Muskelfibrene blir tynnere og endrer karakter slik at tilført oksygen ikke utnyttes optimalt. Betennelse med henfall av muskulatur er også typisk for langt kommet hjertesvikt

Det er etter hvert publisert flere rapporter som belyser og begrunner bruken av biventrikkulær pacemaker. Behandlingen er meget lovende når det gjelder sentrale hemodynamiske verdier. Imidlertid vet man lite om hva som skjer i perifer sirkulasjon og skjelettmuskulatur.

Nevro-hormonal aktivering

Plasma nivåene av nevro-peptider som atrial natriuretisk peptid er sterkt relatert til lang tids dødelighet. Flere av disse hormonene korrelerer også med funksjonsnivå og med trykkendringer i hjertet. På lang sikt er imidlertid forhøyede nivåer av disse peptidene skadelige og direkte relatert til økt dødelighet.

Inflammasjon

Cytokiner er en samlebetegnelse på små peptider som virker på en eller annen måte i betennelsesprosessen. Forhøyede verdier kan være markører for alvorlig hjertesvikt med muskelsvinn (kakeksi), men har også vist seg å spille en viktig rolle i mekanismene ved progresjon av hjertesvikt. Nyere forskning viser at adekvat behandling og trening kan redusere denne inflammasjonsresponsen

Skjelettmuskulatur

I skjelettmuskel hos friske mennesker er der en balansert distribusjon av de forskjellige muskelfiber typer avhengig av evne til å ta opp oksygen; type I fibre (aerobe), type IIA fibre (både aerob og anaerobe) og type IIB fibre (mest anaerobe). Ved hjertesvikt er der et skifte til type II fibre og en redusert kapillærtetthet i muskulaturen, men mekanismene som fører til dette skiftet er foreløpig ikke klarlagt.

Biventrikkulær pacing

Tidligere studier har vist bedring av hemodynamiske data og funksjonsnivå etter biventrikkulær pacing. Den hemodynamiske gevinst ved biventrikkulær pacing mer relatert til en signifikant resynkronisering av det regionale bevegelsesmønsteret i venstre hjertekammer.

Studie design

Pasientene blir testet før pacemakerimplantasjonene og etter 6 måneder med biventrikkulær pacing. Funksjonsnivå evalueres med sykkeltest for måling av surstoffopptak. Blodprøver taes for måling av forskjellige hormoner og andre stoffer som utskilles i økede mengder hos pasienter med hjertesvikt, og en muskelbiopsi vil bli utført.

Pacemakeroperasjonen.

Man plasserer en ledning til høyre hjertekammer og til høyre forkammer, som ved en vanlig pacemakerinnleggelse. I tillegg plasseres en ledning til venstre hjertekammers utside via en

hjertevene. Pacemakeren som er på størrelse med en liten fyrstikkeske, blir plassert under huden, under kanten av venstre kraveben.

Foreløpig status

Vi har så langt (jan 2006) inkludert 7 av 20 pasienter. Studien administreres gjennom Stavanger Helseforskning som har lang rutine i dette arbeidet. Vi samarbeider også med Universitet i Tromsø for analyse av muskelbiopsiene og har et utmerket samarbeid med kirurgisk arbeidsavdeling for biopsitaking og håndtering av prøvene. Det er så langt ingen studier som har publisert noe innen muskelhistologi, men det ble nylig rapportert endringer i TNF alpha og myocard etter CRT i en liten studie.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Larsen AI, Nilsen DW

"Persistent left superior vena cava. Use of an innominate vein between left and right superior caval veins for the placement of a right ventricular lead during ICD/CRT implantation."

Eur Heart J. 2005;26(20):2178

PMID: 16195323

Forskningsprosjekt 911106:

Non-invasiv diagnostikk av koronar hjertesykdom med 3T høyfelt magnettomografi

Prosjektansvarlig: **Terje H. Larsen** (tjla@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Koronar hjertesykdom evaluert med 3T høyfelt magnettomografi

Sammenlikning av non-invasiv 3T høyfelt magnettomografi med invasiv koronar angiografi i utredningen av pasienter med angina pectoris.

Koronar hjertesykdom utgjør en stor og viktig sykdomsgruppe. Tidlig og god diagnostikk er viktig for å forebygge videre sykdomsutvikling og for å optimalisere behandlingen. Direkte påvisning av forsnævring i kransarterien (koronarkar) utføres med invasiv, selektiv koronar angiografi som innebærer kateterisering og bruk av røntgenkontrastmiddel og røntgengjennomlysning. Undersøkelsen er ressurskrevende og kan en sjelden gang (mindre enn 1 %) være forbundet med til dels alvorlige komplikasjoner. I tillegg begrenses metoden av å kunne fremstille de store blodkarene, mens perfusjonen på kapillærnivå i hjertemuskulaturen i liten grad blir fremstilt og om hvorvidt det er potensiale for å vitalisere affisert hjertemuskulatur. Det har blitt økende interesse for "non-invasive" metoder som er ufarlige og som kan erstatte diagnostisk angiografi. Magnettomografi er en aktuell non-invasiv metode. Ved introduksjon av magnettomografer med 3T feltstyrke og høye gradienter, økes kapasiteten til denne metoden betydelig mht å påvise også forandringer i kransarterier og for å kartlegge funksjonell potensiale ved hjertemuskelen. Det er blitt installert en 3T magnettomograf ved Haukeland universitetssykehus i løpet av vår/sommer 2004, og det er viktig å teste ut dette meget avanserte verktøyet mhp. å etablere metoder og protokoller som fullgodt kan kartlegge koronar hjertesykdom hos pasienter uten bruk av invasive prosedyrer.

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Schulz B, Hervold A, Samnøy S, Rotevatn S, Gerds E, Nordrehaug JE, Taxt T, Larsen TH
"3T MRI of patients with coronary artery disease"
Euro CMR 2005; Zürich

Samnøy SF, Andersen E, Cuyper J, Larsen TH, Greve G
"3D vector and streamline visualisation of time-dependent blood flow across a volume of the aortic lumen - an open source approach based on Java"
Euro CMR 2005; Zürich

Akutt stråleskade i tarm: Ny diagnostikk og forebygging av bivirkninger i tarm.

Prosjektansvarlig: **Annette Larsen** (annette.larsen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Akutt stråleskade i tarm: Ny diagnostikk og mulig profylakse

Prosjektet skal kartlegge om det er samsvar mellom biopsifunn, symptomer og ny, objektiv diagnostikk før, under og etter strålebehandlingen. Dessuten undersøkes pasientene med hensyn til risiko for senskader og muligheter for forebygging av dette.

Studie 1: I en innledende studie fant vi at leukocytproteinene calprotectin og lactoferrin målt i avføringsprøver, kunne være et mål på den akutte stråleskaden (1). Høsten 2003 til våren 2004 ble 20 pasienter undersøkt før, under og etter strålebehandling for cancer prostatae. Pasientene ble vurdert for mulig risiko for å utvikle strålebivirkninger senere, ved at det ble registrert opplysninger om deres sykdommer, røyking og kosthold. Kostholdsrelaterte mål på fettsyresammensetning i biopsiene og blodprøvene, samt utvalgte vitaminer og mål for antioksidantstatus, ble analysert ved Nasjonalt Institutt for Ernærings- og Sjømatforskning, Bergen. Høsten 2004 ble det klart at disse analysene ikke viste en mangel på essensielle fettsyrer med økende stråledose. Grunnlaget for å tilføre fettsyrene i form av selolje til pasienter som skulle få strålebehandling, var ikke tilstede. De symptomer pasientene fikk av strålebehandlingen ble skåret både etter spørreskjemaet utviklet her (2) og et validert skjema (3). Inflammasjonen i biopsiene ble gradert etter et system utviklet her (4). Vi fant at betennelsesreaksjonen i tarmslimhinnen kom etter kort tid med strålebehandling, og var på det mest intense ved første undersøkelsestidspunkt etter starten av strålebehandlingen (etter to uker), mens symptomene pasienten beskrev, var mest plagsomme mot slutten av strålebehandlingsperioden (etter seks uker). Dette forteller oss at forebyggende tiltak mot strålebivirkninger må starte tidlig, kanskje før strålebehandlingen starter. Biologisk basalkunnskap om utviklingen av stråleskade vil ytterligere suppleres med immunhistokjemiske undersøkelser som analyseres i februar 2006.

Studie 2: Da det ikke finnes noen kommersiell tilgjengelig målemetode for leukocytprotein S100A12, har vi utviklet en ELISA og gjort undersøkelser for å kunne gi praktiske retningslinjer for laboratoriehåndteringen. Det var heller ikke tidligere definert et normalområde for friske personer, men vi har nå etablert et referansemateriale fra 150 blodgivere; 70 kvinner og 80 menn. I tillegg til nødvendigheten av å vite hvordan prøven skal tas og analyseres for å kunne vurdere sykdom hos pasienten, har vi oppdaget nye egenskaper ved proteinet, som kan vise seg å ha betydning for flere inflammatoriske sykdommer enn strålebehandlingsrelatert tarmbetennelse.

Manuskriptene for 1) og 2) er påbegynt, og sammenskrivingen av PhD i planleggingsfasen. Ingen manuskript til PhD er innsendt i 2005.

Referanser:

- (1) Larsen A, Hovdenak N, Karlsdottir A, Wentzel-Larsen T, Dahl O, Fagerhol MK. Faecal calprotectin and lactoferrin as markers of acute radiation proctitis: a pilot study of eight stool markers. *Scand J Gastroenterol* 2004 Nov;39(11):1113-8.
- (2) Hovdenak N, Karlsdottir A, Sorbye H, Dahl O. Profiles and time course of acute radiation toxicity symptoms during conformal radiotherapy for cancer of the prostate. *Acta Oncol* 2003;42(7):741-8.
- (3) Fransson P, Tavelin B, Widmark A. Reliability and responsiveness of a prostate cancer questionnaire for radiotherapy-induced side effects. *Support Care Cancer* 2001 May;9(3):187-98.
- (4) Hovdenak N, Fajardo LF, Hauer-Jensen M. Acute radiation proctitis: a sequential clinicopathologic study during pelvic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Nov 1;48(4):1111-7.

Forskningsprosjekt 911218 & Strategiske midler - belønning NFR 911247:

Parkinsonstudien på Vestlandet og i Aust-Agder (PARKVEST).

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

Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser.

PARKVEST Parkinsonstudien på Vestlandet og i Aust-Agder.

PARKVEST er et klinisk forskningsprosjekt som omfatter informasjon fra 200 Parkinson pasienter og deres pårørende, 200 kontrollpersoner og deres pårørende. Informasjon vil bli samlet inn i 10 år. Studien er en multisenter undersøkelse der alle nydiagnostiserte pasienter i en 2-års periode på Vestlandet og i Aust-Agder vil bli inkludert.

Bakgrunn for studien

Parkinsons sykdom er en progredierende nevrodegenerativ sykdom av ukjent årsak. I 2003 har det blitt fremsatt en hypotese av neuropatologer som hevder at sykdommen utvikler seg fra hjernestammen og etter hvert til høyere nivåer i hjernen i en forutbestemt anatomisk sekvens. Denne hypotese har vakt betydelig oppmerksomhet og er et av de mest sentrale temaene innen parkinsonforskning internasjonalt i dag. Dersom den fremsatte hypotese er riktig bør også utviklingen av de kliniske manifestasjoner reflektere den samme sekvensielle utvikling som den neuropatologiske endring.

Parkinsons sykdom er en multisystem hjernesykdom og ikke bare en sykdom i substansia nigra. Dette betyr at mange områder av hjernen blir affisert og fører til at pasientene ikke bare får motoriske problemer, men også en rekke ikke-motoriske problemer.

Prosjektets hovedmål er todelt:

- (1) Epidemiologi. Beskrive symptomer og plager i sin fulle bredde hos pasienter med tidlig Parkinsons sykdom. Basert på hypotesen om en sekvensiell progressiv utvikling av de biologiske lesjoner i hjernen ved Parkinsons sykdom, vil vi studere utvikling av symptomer prospektivt over en 10 års periode. Dessuten vil vi studere risikofaktorer for utvikling av forskjellig motorisk og ikke-motoriske problemer i pasientgruppen. Risikofaktorer for sykehjemsplassering, hjelp i hjemmet og redusert livskvalitet og tidlig død vil bli studert.
- (2) Translasjonsforskning. Utviklingen av forskjellige symptomer hos den enkelte pasient antas å ha forskjellig cerebralt substrat. Forekomst av kliniske manifestasjoner vil bli relatert til ulike biologiske markører.

Hovedproblemstillingen er knyttet til studie av den kliniske utvikling av Parkinsons sykdom over tid i hele sykdommens bredde. Studien vil ha en metodologisk styrke for undersøkelse av longitudinale data.

Vitenskapelig betydning

Prosjektet har stor vitenskapelig betydning på flere områder:

- Prosjektet tar sikte på å belyse Braaks hypotese om Parkinsons sykdom.
- Prosjektet vil utvikle og utvide vår forskningsgruppes arbeid med forståelse av nevropsykiatri ved Parkinsons sykdom.
- Prosjektet vil gi mulighet for ny kunnskap om totalsituasjonen for pasienter med tidlig Parkinsons sykdom. Dette er lite kartlagt til nå.

Design/metode/analyse

Undersøkelsen er planlagt som en kontrollert longitudinell prospektiv kohortstudie av et insidensmateriale av pasienter med Parkinsons sykdom. Baselineundersøkelsene vil være gjennomført i løpet av ca. 2 år. Pasientene og kontroller vil deretter bli fulgt prospektivt i 10 år. Vi ligger noe foran dette mål på nåværende tidspunkt. Pr 15.12.05 var det inkludert 120 pasienter og 70 kontroller. Alle

disse har gjennomført baseline undersøkelsene og de senere planlagte kontroller. Pasientene vil deretter bli fulgt prospektivt i første omgang i 10 år.

Det er opprettet en database og dataene er startet innlagt i denne. Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser har det organisatoriske ansvar for studien og datainnsamling. Etter innsamling av data fra baseline undersøkelsen vil databasen for denne del av undersøkelsen bli lukket og en vil høsten/vinteren 2006 starte databearbeidelse og analyse for skriving av artikler om denne del av undersøkelsen. I tillegg til den omfattende kliniske kartlegging vil databasen også inneholde MR-data, spinalvæskedata, og blodprøver.

Etter at data fra 1 og 3-årsoppfølgingen foreligger vil en starte analyse og publisering av longitudinale data.

Restenoser og reokklusjoner etter karkirurgiske inngrep: en prospektiv studie av sero og rheologiske faktorer hos karkirurgiske pasienter og deres betydning for langtidsresultater etter karkirurgiske inngrep

Prosjektansvarlig: **Elin Hanna Laxdal** (elin.laxdal@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Restenoser og reokklusjoner etter karkirurgiske inngrep.

Nye tiltetninger etter utblokkinger eller kirurgiske inngrep på tette blodårer er et vesentlig problem i karkirurgien. Måltrettet forebyggende behandling er ennå ikke utviklet.

Gjendannelse av restenoser (innsnevring) eller reokklusjoner (ny tiltetting) av blodårer endovaskulære og kirurgiske inngrep er et sentralt problem i karkirurgien. En stor del av arbeidsbyrden ved de karkirurgiske sentre i verden består i å overvåke blodårer som er behandlet og behandle på nytt rekonstruksjoner hvor det enten har utviklet seg en signifikant (> 50 %) restenose eller en reokklusjon. Enhver ny viten om mulige angrepspunkter for å forebygge disse begivenheter er derfor av stor nytte.

I det pågående forskningsprosjektet tar man sikte på å kartlegge sammenhengen mellom restenoser/reokklusjoner og intimemedierte så vel som endogene sero/rheologiske faktorer. - Formålet er å identifisere faktorer som kan føre til endringer i behandlingen med sikte på å forbedre langtidsresultater av karkirurgiske inngrep, sier Laxdal.

To delprosjekter

1. Thrombogenesitet og blodplateaktivering sekundært til endovaskulære prosedyrer i arteria femoralis superficialis og poplitea over kneleddet. Delprosjektet baseres på undersøkelse av sammenheng mellom frigivelse av koagulasjonsfaktorer, aktivering av blodplater på den ene siden og risikoen for utvikling av restenoser eller reokklusjoner på den andre. - Vi har i år 2003 gjennomført en pilotstudie som skal ligge til grunn for etterfølgende delprosjekter, der betydningen av tilleggsfaktorer som diabetes mellitus, utvikling av koldbrann og bruk av medikamenter utforskes, sier Laxdal.
2. Betydningen av s-homocystein, fibrinogen, D-dimer og aktivert protein C resistens for restenoser og reokklusjoner etter inngrep på perifere kar. - Det er påvist en sammenheng mellom forhøyede serumverdier av homocysteine, fibrinogen, D-dimer samt aktivert protein C resistens og risiko for utvikling av åreforkalkning. Likevel er det ikke påvist en entydig sammenheng mellom utvikling av restenoser eller reokklusjoner og serumnivået av de før nevnte parametrene etter utblokkning eller operasjon på tette blodårer.

Resultater

En 4 års oppfølgingsstudie av 86 pasienter som fikk utført utskrelling av halspulsåren (carotis TEA) viste, at det var en signifikant sammenheng mellom risiko for utvikling av restenose etter operasjonen og lave homocysteinverdier. Resultatet var det motsatte av det som var forventet, hvorfor studier av halspulsårens biologiske egenskaper er påkrevd for å finne en forklaring. Serumnivået av fibrinogen, D-dimer og aktivert protein C resistens var ikke funnet å ha en signifikant sammenheng for utvikling av restenoser hos disse pasientene.

I en 4 års oppfølgingsstudie av 184 pasienter som fikk utført 204 blokkinger i pulsåren på låret var det en signifikant sammenheng mellom forhøyet D-dimer nivå eller diabetes mellitus og økt risiko for restenoser eller reokklusjoner. Det kunne ikke påvises signifikant sammenheng mellom homocystein-nivå, fibrinogen eller aktivert protein C resistens og risiko for restenoser/reokklusjoner. Se -

homocystein nivået var signifikant høyere hos pasienter med ekstremitets - truende iskemi sammenliknet med pasienter som kun hadde belastningsrelatert iskemi.

I en 5 års oppfølgingsstudie av 103 pasienter som fikk utført 139 blokkinger i bekkenpulsåren var det signifikant sammenheng mellom forhøyet homocystein og fibrinogen. Sammenheng mellom aktivert protein C resistens og D-dimer på den ene siden og risiko for restenose/reokklusjon kunne ikke påvises.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Laxdal E, Wirsching J, Pedersen G, Bertz A, Amundsen SR, Dregelid E, Jonung T, Nyheim T, Aune S
"Homocysteine Levels, Haemostatic Risk Factors and Patency Rates After Endovascular Treatment of the Common Iliac Arteries."
Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005
PMID: 16325435

Kronisk nyresvikt: Patogenese og behandlingsopsjoner

Prosjektansvarlig: **Sabine Leh** (sleh@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi.

Kronisk nyresvikt: patogenese og behandlingsopsjoner

Kronisk nyresvikt har et bredt spektrum av etiologier men viser en morfologisk "common final pathway" karakterisert av fokal og segmental glomerulosklerose, tubulusatrofi og interstitiell fibrose.

Patogenesen av kronisk nyresvikt er multifaktoriell og bare delvis oppklart hittil. Ekspresjon av pro- og antifibrotiske vekstfaktorer og forstyrrelsen i mikrosirkulasjonen antas å ha vesentlig betydning.

Ved en rottemodell av spontan hypertensjon og assosiert kronisk nyreskade kunne vi vise at det finnes forhøyet kollagen i indre nyrekorteks i hypertensive rotter sammenlignet med ytre korteks og sammenlignet med en kontrollgruppe uten hypertensjon. Kollagenet ble gjort synlig med en histologisk spesialfarging (sirius red). Under vanlig lys er kollagenet rødt og under polarisert lys er den kraftig dobbelbrytende. Denne egenskapen utnytter man for å detektere mengden av kollagen med automatisert bildeanalyse. Forhøyet kollageninnhold betyr økt fibrose. Kollagensyntesen er avhengig av vekstfaktorer og av forekomst av kollagenedbrytende enzymer og deres inhibitorer. I en annen del av samme studien ble det påvist et endret mønster av ekspresjon av vekstfaktorer. Det fantes økt ekspresjon av vekstfaktorene PDGF, TGF-beta og HGF og redusert ekspresjon av vekstfaktoren EGF. Videre fantes det både økt mengde av kollagenedbrytende enzymer og deres inhibitorer. Det er mulig at oxidativ stress påvirker ekspresjon av vekstfaktorene. Oxidativ stress oppstår ved økt produksjon av oxygenradikaler. Et nedbrytningsprodukt som oppstår ved reaksjon av oxygenradikalen superoxid anion med nitrid oxid er nitrotyrosin. Nitrotyrosin betraktes som "footprint" av økt oxidativ stress og kan påvises med en immunhistokjemisk farging. Fargerresultatet ble analysert med automatisk bildeanalyse. Spontan hypertensive rotter viste mindre nitrotyrosin i nyrevevet enn kontrolldyrene.

Dette resultatet var overraskende og kan forklares på 2 måter. Enten spontan hypertensive rotter viser mindre oxidativ stress i nyrevevet eller de produserer mindre nitrid oxid. Redusert nitrid oxid produksjon betyr redusert gjennomblødning av nyreparenchymet siden nitrid oxid er en vasodilator. Redusert blodforsyning ville eventuelt skade nyreparenchymet og kan være en forklaring for observert kronisk tubulær skade.

Vi vil studere forstyrrelsen i mikrosirkulasjonen som patologisk faktor ved utvikling av nyresvikt ved injeksjon av små kuler i nyreparenchymet gjennom aorta og nyrearterien. Mikrokulene blir hengende i glomeruli og forårsaker en forstyrrelse av mikrosirkulasjonen, som ligner mikrosirkulasjonsforstyrrelsen som opptrer ved glomerulonefritt eller en primær vaskulær skade. Sirkulasjonsforstyrrelsen fører trolig til en i første omgang akutt og senere kronisk tubulær skade. Ved et pilotforsøk lyktes det å etablere en operasjons- og avlivingsprosedyre med tilfredsstillende fiksering av nyreparenchymet. Det viste seg imidlertid at konsentrasjon av mikrokulene i injeksjonsvæske – som ble valgt etter publisert modellbeskrivelse - er ikke høyt nok for å fremkalle en utbredt tubulær skade. Her er det igjen noe pilotarbeid for å finjustere antall injiserte mikrokuler.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Leh S, Vaagnes Ø, Margolin SB, Iversen BM, Forslund T
"Pirfenidone and candesartan ameliorate morphological damage in mild chronic anti-GBM nephritis in rats."
Nephrol Dial Transplant. 2005;20(1):71-82
PMID: 15561744

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Leh S, Immervoll H, Løvø M, Bostad L

"Plasma cell dyscrasia and diagnostic intracellular crystals in the urine"

20th European Congress of Pathology, Paris 2005; abstract publisert in Virchows Archiv, volume 447, number 2, august 2005

Forskningsprosjekt 911111:

Genetiske risikofaktorer for preeklampsi ved et mor-far-barn triade design

Prosjektansvarlig: **Rolv Terje Lie** (rolv.lie@smis.uib.no), Universitetet i Bergen

Maternelt og føtalt bidrag til risiko for preeklampsi

Det er kjent at både mor og foster bidrar til risiko for preeklampsi (svangerskapsforgiftning). Ved å studere genetisk materiale fra mor, far og barn fra rundt 100 klinisk godt karakteriserte preeklampsisvangerskap i Rogaland undersøker vi betydningen av gener både hos mor og barn.

I en artikkel publisert i 2004 i tidsskriftet *Epidemiology* rapporterte prosjektet at mutasjon i to såkalte trombofilgener ikke hadde betydning for risiko dersom barnet var bærer av disse, men at mødre som var bærere kunne ha økt risiko. Det ene av disse mutasjonene, C677T i MTHFR-genet, er relatert til folat- og homocysteinmetabolisme. Det andre er Faktor V Leiden mutasjonen. En mulig effekt av disse mutasjonene hos mor er delvis konsistent med tidligere funn basert på pasient-kontroll data. Vi tolker dette slik at det er sannsynlig at en eventuell effekt av trombofili først og fremst er en maternell risikofaktor.

Vårt videre arbeid fokuserer særlig på blodtrykksregulerende gener og gener som er relevante for etablering av god morkakefunksjon. Det er kjent at fosteret og morkaken kan spille en aktiv rolle under svangerskapet i reguleringen av mors blodtrykk. Mulig samspill mellom fosterets Renin-gener og mors Angiotensingener er tidligere påvist i en musemodell, og vi ønsker å undersøke dette for preeklampsi-pasienter ved et mor-far-barn triadedesign.

I tillegg til at prosjektet arbeider med konkrete hypoteser om bestemte biologiske effekter og med et konkret og godt beskrevet datasett, har prosjektet viktige metodologiske sider. Prosjektet arbeider med å sette opp effektive genetiske analyser lokalt som skal kunne håndtere et relativt stort antall prøver med en lav feilprosent. Ved hjelp av nyere informasjon om "haplotype tagging SNPs" velger vi ut en sett av SNPer som vi tror utspenner haplotypevariasjonen i de aktuelle genene.

Prosjektet arbeider også med statistiske modeller for separering av maternelle og føtale genetiske effekter ut fra et mor-far-barn triadedesign. Modeller for interaksjon mellom føtale og maternelle gener utvikles også. Metodene som utvikles kan rekonstruere og studere haplotyper fra SNP-data. Dette er metodologisk arbeid som kan få stor generell betydning

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Rønning T, Irgens LM, Lie RT
"Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort."
BMJ. 2005;331(7521):877
PMID: 16169871

Forskningsprosjekt 911231:

Antiestrogen treatment of breast cancer

Prosjektansvarlig: **Ernst A. Lien** (eali@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Optimalisering av tamoxifenregimer ved behandling av cancer

Antiøstroget tamoxifen, som brukes ved brystkreft, er det legemiddel som er mest brukt i kreftbehandling. Det er aldri utført gode studier for å finne fram til optimal dosering av tamoxifen. Tamoxifen har noen alvorlige bivirkninger, blant annet blodpropp, og livmorkreft. Prosjektet tar sikte på å optimalisere og evt. "skreddersy" behandlingen.

Hormonlaboratoriet ved Haukeland Universitetssykehus er et av de få i verden som har metoder for måling av tamoxifen og dets høypotente metabolitter. Det har gitt oss en enestående mulighet til å delta i studier som har til hensikt å forbedre behandlingen. Vi har etablert samarbeid med "European Institute of Oncology" i Milano. I korttidsstudier på kvinner som hadde brystkreft, har vi funnet at langt lavere doser av tamoxifen enn dem som brukes i dag, har færre og svakere østrogenlignende effekter som kan føre til bivirkninger. Samtidig syntes den veksthemmende effekten av tamoxifen på brystkreftsvulster å være opprettholdt. Dette tyder på at det kan være mulig å redusere bivirkningene ved å redusere dosene, uten at en mister effekt mot brystkreft.

Videre har vi vist at det foreligger en mer enn tifold variasjon i konsentrasjonene av tamoxifen i blod og brystkreftvev hos pasientene selv om de får samme dosering.

Vi arbeider nå ut fra den hypotese at måling av konsentrasjoner av tamoxifen i blodet og måling av østrogene effekter under behandling kan bidra til at en kan justere dosene slik at en kan redusere faren for bivirkninger uten at effekten på kreftsvulstene blir redusert.

Resultatene har vakt oppmerksomhet. En leder i et internasjonalt tidsskrift omtalte et av våre arbeider under overskriften "Tamoxifen: Too much of a good thing".

I USA er tamoxifen godkjent til bruk i forebygging av brystkreft hos friske kvinner som har høy risiko for å utvikle denne sykdommen. I en slik situasjon er det meget viktig at faren for bivirkninger minimaliseres.

I år 2005 har vi og andre funnet at arvelige egenskaper har betydning for hvordan tamoxifen virker. Resultatene tyder på at en på grunnlag av analyser som kan utføres i blod, bedre kan plukke ut pasienter som vil ha særlig gevinst av tamoxifenbehandling, og – på den annen side – finne pasienter som neppe vil ha nytte av behandlingen, og som derfor bør tilbys andre former for behandling. Det dreier seg med andre ord om å skreddersy behandlingen for de enkelte pasienter basert på genetiske analyser (pharmacogenomics) og måling av legemiddelkonsentrasjoner i blod.

Vi følger opp resultatene i nye studier som forhåpentligvis kan bidra til forbedring av fremtidige doseringsregimer.

Patentet for tamoxifen har for lengst gått ut. Legemiddelindustrien er derfor ikke interessert i å støtte denne type forskning.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Kisanga ER, Mellgren G, Lien EA
"Excretion of hydroxylated metabolites of tamoxifen in human bile and urine."
Anticancer Res. 2005;25(6C):4487-92
PMID: 16334131

Gjerde J, Kisanga ER, Hauglid M, Holm PI, Mellgren G, Lien EA
"Identification and quantification of tamoxifen and four metabolites in serum

by liquid chromatography-tandem mass spectrometry."
J Chromatogr A. 2005;1082(1):6-14
PMID: 16038189

Kisanga ER, Moi LL, Gjerde J, Mellgren G, Lien EA
"Induction of hepatic drug-metabolising enzymes and tamoxifen metabolite profile
in relation to administration route during low-dose treatment in nude rats."
J Steroid Biochem Mol Biol. 2005;94(5):489-98
PMID: 15876414

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Gjerde, J., Hauglid, M., Breilid, H., Lundgren, S., Varhaug, J.E. Kisanga,
"Relationship between CYP2D6 and SUL1A1 genotypes and serum concentrations of tamoxifen and its metabolites during
steady state treatment in breast cancer patients."
Breast Cancer Res. Treat., 2005, 94, S236

Strategiske midler - sterke miljøer 911142:

Fuge - Senter for translasjonell forskning

Prosjektansvarlig: **James Lorens** (Jim.Lorens@ibmb.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for klinisk forskning.

Ny satsning innen translasjonell forskning

Målet for store deler av den biomedisinske grunnforskning er å skape nye muligheter for forbedring av diagnostikk og behandling i humanmedisinen. Å få disse mulighetene fra laboratoriet forberedt frem til og deretter anvendt på eller for mennesket kalles translasjonell forskning.

Biomedisinsk grunnforskning skaper i dag et stort spektrum av ulike ideer, konsepter, farmaka, teknologier som alle har det til felles at de må vise sin berettigelse i forhold til anvendelse på mennesket som enten mer effektive, mer sikre eller mindre kostbare enn de/det eksisterende alternativ. Å utnytte disse ulike nye mulighetene er translasjonell forsknings hovedoppgave.

Erfaringer fra mange internasjonale biomedisinske forskningsmiljøer viser at en tilrettelegging vil gi et helt annet innhold til forståelsen av og interessen for translasjonell forskning. Et planutvalg opprettet i 2004 av direktørene for UiB og Helse Bergen skisserte en plan for satsning innen translasjonell forskning i Bergen. Dette arbeid resulterte i opprettelse av Bergen Translational Medical Research Consortium (TMRC) og utlysning av nye forskningsmidler til translasjonell forskningsprosjekter i høsten 2005. Et internasjonalt vitenskapelig råd med medlemmer fra Sverige, Sveits og USA ble opprettet og behandlet søknadene.

Blant planutvalget for translasjonell forskning anbefalinger var støtte til etablering av ekspertise med tanke på opprettelse av fremtidige kjernefasiliteter nødvendig for å fremme translasjonsforskningen i Bergen, som for eksempel avansert væskestrømscytometri, nye metoder innen in vivo terapeutisk målprotein validering (RNA interference) og in vivo imaging teknikker til preklinisk dyremodell-utvikling.

Bruk av bevilgningen fra Helse Vest, etter anmodning fra Samarbeidsorganet og drøftinger av Planutvalg for funksjonell genomforskning (FUGE), vil utnytte det eksisterende FUGE-projektet innen akutt myeloid leukemi (AML) og planlagt fase I studie som et pilotprosjekt i etableringsfasen for translasjonell medisinsk forskning.

AML pilotprosjektet er utvidet med en fase I/II utprøvende behandlingsstudie hvor det er inkludert 8 pasienter så langt. Det er vist at validering av målprotein i pasientene kan vurderes med avansert væskestrømscytometri, og videreutvikling av denne metode pågår. Andre kliniske miljø forsøker også denne metoden. AML pilotprosjektet har lagt vekt på å utvikle ekspertise som kan bli en kjernefasilitet for væskestrømscytometri i Bergen. I 2005 har en rekke forskere fra UiB og Helse Bergen fått opplæring og hjelp i væskestrømscytometrisk analyse og celledatering. Et nytt dyremodell basert på immunologisk nakne dyr med sykdomsmonitorering vha optisk bildediagnostikk er utviklet i et samarbeid mellom flere fremtredende forskermiljø i Bergen. Samlet vil AML pilotprosjektet ende med en ny og bedre utprøvende behandlingsprotokoll i løpet av 2007, og det biomedisinske miljøet er tilført økt kompetanse i pasientrettet væskestrømscytometri og preklinisk dyremodeller.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Sjøholt G, Anensen N, Wergeland L, Mc Cormack E, Bruserud Ø, Gjertsen BT
"Proteomics in acute myelogenous leukaemia (AML): methodological strategies and identification of protein targets for novel antileukaemic therapy."

5 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Ånensen N, Skavland J, Stapnes C, Ryningen A, Gjertsen BT, and Bruserud Ø

"Acute myelogenous leukemia in a patient with Li-Fraumeni syndrome treated with valproic acid, theophyllamine and all-trans retinoic acid: A case report."

Leukemia, in press. 2006

Stapnes C, Ryningen A, Gjertsen BT, Bruserud Ø

"Treatment with valproic acid, all-trans retinoic acid (ATRA) and theophyllamine for 9 days caused an early increase in reticulated platelets and a later persisting increase of peripheral blood platelets for a patient with acute myelogenous leukemia." Leukemia Res., in press. 2006

Bruserud Ø, Stapnes C, Tronstad KJ, Ryningen A, Anensen N, Gjertsen BT

"Protein lysine acetylation in normal and leukaemic haematopoiesis: HDACs as possible therapeutic targets in AML" Expert Opin. Ther. Targets (2006) 10(1) in press. Review

Gjesteredaktør Ø Bruserud: Forfattere vil inkludere samarbeidspartnere ved Helse bergen og UIB, i tillegg til utenlandske forfattere.

"RNA AS A TOOL AND A TARGET IN CANCER THERAPY"

CURRENT PHARMACEUTICAL BIOTECHNOLOGY. SPECIAL ISSUE DEDICATED RNA . 2006-2007 (blir til som følge av støtte via Senter for translasjonell forskning)

Gjertsen BT

"Individualizing therapy in acute myeloid leukemia through modulation of signaling networks"

Onkologisk forum, Tromsø, 18. November. Foredrag

Cytotoxic effects of myasthenia gravis patient sera

Prosjektansvarlig: **Steven Paul Luckman** (splu@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen

Cytotoxic effects of myasthenia gravis patient sera

We have investigated the role of acetylcholine receptor (AChR) and other anti-muscle autoantibodies in myasthenia gravis (MG). Since many of these autoantibodies target proteins with structural or signalling functions, we have so far examined the effect of MG sera on muscle cell morphology.

MG patient sera, especially sera obtained during plasmapheresis for MG crisis, induced changes in cell morphology which included cell retraction and clustering and the formation of intracellular vesicles and inclusion bodies. These changes were associated with a reorganisation of the actin cytoskeleton. In addition, sera from severely affected patients also induced membrane blebbing, characteristic of the induction of apoptosis, and reduced cell number. Sera from patients with less severe disease were less potent or had no effect on cell morphology. These effects were time- and dose-dependent and were not complement mediated. The functional implications of the presence of inclusion bodies, vesicles and a disorganised actin cytoskeleton are unclear. However, such changes are likely to disrupt the normal functioning of the myotube. Inclusion bodies have also been observed in sporadic inclusion-body myositis and hereditary inclusion-body myopathies, both of which are characterised by muscle weakness and atrophy.

The more potent MG sera appear to exert a cytotoxic effect, reducing the cell number. This does not appear to occur via "classical" apoptosis, as assessed by changes in nuclear morphology. The co-localization of polymerised actin and DNA in vesicles and the presence of morphologically abnormal nuclei may indicate that nuclear degradation is occurring without the typical nuclear morphological changes. It is noteworthy that apoptosis is involved in a number of neuromuscular diseases as well as in normal muscle turnover, and has been implicated in muscle fibre atrophy following denervation. A role in MG has yet to be described. The precise mode of cell death occurring in these cultures upon exposure to MG patient sera remains to be elucidated.

These effects appear to correlate with disease severity (crisis vs. non-crisis patients). Sera from MG crisis patients (requiring plasmapheresis) caused the greatest morphological change, and induced cell death, whilst patients with less severe symptoms caused these changes to a lesser degree or had no effect. However, the effects did not appear to correlate to the presence of any specific autoantibody(s). The role of AChR autoantibodies is unclear since a SNMG serum also caused morphological changes. Furthermore, the observed effects did correlate with the presence of other anti-muscle autoantibodies, such as anti-titin or anti-RyR. Indeed, it is unclear if autoantibodies against intracellular targets such as titin and RyR are capable of interacting with their target antigen in intact cells. Purification and testing of individual autoantibodies will be carried out in order to investigate their role(s) in the pathogenesis of MG. Since the factors responsible for the morphological changes observed are present in the >100kDa MW fraction of the sera, a size range that includes immunoglobulins but not cytokines or medications, a role of cytokines or medications present in the patients serum can be excluded as a cause of the observed effects.

These observations demonstrate a direct morphological and cytotoxic effect of MG patient sera on primary human myoblasts in culture. Further study of the factors responsible and mechanisms involved in these effects may have important implications for our knowledge of the pathogenesis of MG, and may be of value in the assessment of disease status in individual patients. These data have been published, as stated earlier.

Korttidsprosjekt 911190:

Magnetspektroskopi ved alvorlig depresjon

Prosjektansvarlig: **Anders Lund** (anders.lund@psyk.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI), (sammen med St. Olavs Hospital).

Biologiske endringer i hjernen ved depresjon

Kognitiv svikt ved alvorlig depresjon kan ha sammenheng med biologiske endringer i hjernen som kan skade hjerneceller. Det er nå tilgjengelige metoder i Bergen for å måle noen av disse stoffene og følge dem ved tilfriskning av depresjonen

Alvorlig depresjon regnes av WHO som en av verdens ledende årsaker til sykdom og død. Det er vist i flere undersøkelser at alvorlig depresjon er ledsaget av en moderat grad av kognitiv svikt, dvs. redusert hukommelse og konsentrasjonsevne, men at det er store individuelle forskjeller. Vi har data som tyder på at hukommelse og konsentrasjonsevne bedres ved vellykket behandling av depresjonen, men at denne bedringen kan ta lang tid. Lege Eva Biringer leverer doktorgrad for bedømming i disse dager, og har i arbeidene sine vist dette. Vi har også indikasjoner fra funksjonell hjerneavbildning (fMRI) på at normalisering av aktivitetsmønstrene ved fMRI korrelerer med grad av tilfriskning ved en 2-års oppfølgingsstudie av deprimerte.

De fleste mener at kognitiv svikt skyldes skade eller ødeleggelse av nevroner (nerveceller) i spesifikke hjerne områder som følge av stresshormonet cortisol og medfølgende eksitotoksisitet bl. a. ved glutamat / eksitatoriske aminosyrer. Proton magnet resonans spektroskopi avbildning (1HMRSI) er en teknikk for å kvantifisere hjernemetabolitter. En vanlig målt metabolitt er N-acetyl aspartat (NAA), en kandidat som markør for nevronal reparasjon.

Universitetet i Bergen og Haukeland Universitetssykehus ble i 2003 tildelt "Nasjonalt kompetansesenter innenfor funksjonell MRI" ved professor Kenneth Hugdahl. Med den nye 3 Tesla MR maskinen følger det muligheter for slik spektroskopi. MR-fysiker Karsten Specht fra Tyskland, som er knyttet til Kenneth Hugdahls forskergruppe, har denne kompetansen og har opparbeidet den videre i 2005 slik at det nå kan måles de aktuelle stoffene i hjernen på mennesker.

Vi skal nå i gang med å undersøke deprimerte mennesker med denne metoden. Vår hypotese er at grad av kognitiv svikt ved en alvorlig depresjon har sammenheng med nivå av glutamat, GABA og N-acetylaspartat. Vi har og som hypotese at reversering av den kognitive svikten ved god behandling og tilfriskning også har sammenhenger med normalisering av disse stoffene.

Kanskje kan også behandlingseffekter oppdages på et tidligere tidspunkt. Det er slik at ca 10 % av dem med en alvorlig depresjon har en "terapieresistens". Dette er ikke noe vi kan predikere per i dag med kliniske metoder eller laboratorieprøver. En slik terapieresistens kan vare lenge (flere år) og medfører ikke bare en kronisk sykdom med arbeidsuførhet, men også en betydelig dødelighet grunnet selvmord. Intens behandling trengs hos disse, og mange har prøvd å utvikle behandlingsalgoritmer for hvordan den biologiske behandlingen skal kunne trappes opp. Disse har imidlertid lite grunnlag i forskning; i hovedsak grunnet få gode studier og massive problemer med design. Hvis en kunne måle spesifikke endringer tidlig i forløpet av en depresjonsbehandling, som korrelerer med tilfriskning og bedring av kognitive funksjoner, ville det kunne spare mye lidelse, langvarige behandlingsserier samt kostbare og lange hospitaliseringer.

Dersom vi finner at grad av kognitiv svikt korrelerer med endringer i glutamat, GABA, N-acetylaspartat, vil dette også ha stor betydning i letingen etter sykdomsmekanismer ved denne alvorlige psykiske lidelsen. Likeens er det mulig at dette kan ha biologiske behandlingsimplikasjoner. Det er vist at en del antidepressiva og stemningsstabilisatorer innehar evnen til å stimulere Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), og dette medfører reparasjon av skader på nevroner; kanskje særlig i hippocampus.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Egeland J, Lund A, Landrø NI, Rund BR, Sundet K, Asbjørnsen A, Mjellem N, Roness A, Stordal KI
"Cortisol level predicts executive and memory function in depression, symptom level predicts psychomotor speed."
Acta Psychiatr Scand. 2005;112(6):434-41
PMID: 16279872

Biringer E, Lundervold A, Stordal K, Mykletun A, Egeland J, Bottlender R, Lund A
"Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression."
Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2005;255(6):373-80
PMID: 15793669

Kronisk smerte hos eldre - psykologisk utredning og behandling

Prosjektansvarlig: **Linn-Heidi Lunde** (lilu@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Den eldre kroniske smertepasienten – data fra en norsk smerteklinikk

Kroniske smerter er utbredt hos eldre. Hva kjennetegner den eldre kroniske smertepasienten som blir henvist til en norsk smerteklinikk?

Bakgrunn

Smerte er et alvorlig og utbredt helseproblem hos eldre. Kroniske smerteplager rammer mer enn 50 prosent av hjemmeboende eldre og mer enn 80 prosent av institusjonaliserte eldre.

Hensiktsmessig smertebehandling krever spesialkunnskap og opplæring, ikke minst må det være fokus på de psykososiale aspekter ved kroniske smerter. Slik spesialisert smertebehandling tilbys i dag ved egne tverrfaglige smerteklinikker ved de største sykehusene.

Målsetting

Som et utgangspunkt for en behandlingsstudie om kroniske smerter hos eldre ønsket vi i første omgang å kartlegge følgende; Hva kjennetegner den eldre kroniske smertepasienten som blir henvist til en norsk smerteklinikk? Skiller eldre kroniske smertepasienter seg fra yngre kroniske smertepasienter, og i så fall på hvilke måter?

Metode

Journalmateriale på til sammen 48 eldre smertepasienter utredet ved Smerteklinikken ved Haukeland Universitetssykehus i driftsåret 2004 er gjennomgått og vurdert i forhold til demografiske, somatiske og psykososiale faktorer. Det er gjort sammenligninger med et tilfeldig utvalg av yngre kroniske smertepasienter vurdert samme år (n= 46).

Resultater

Ulike typer rygg smerter, i tillegg til smerter i ekstremiteter er de plager som rapporteres hyppigst. Resultatene viser høy forekomst av somatisk og psykiatrisk komorbiditet, herunder søvnproblemer. Nær halvparten har eller har vært utsatt for betydelige psykososiale tilleggsbelastninger. Et relativt stort antall av pasientene beskriver omfattende funksjonssvikt i forhold til dagliglivets aktiviteter (ADL). Det er flere fellestrekk enn ulikheter mellom eldregruppen og yngregruppen.

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Linn-Heidi Lunde

"Kronisk smerte hos eldre. En behandlingsstudie"

Abstrakt til stipendiatsamling v/Psykologisk fakultet, Solstrand 20-21 oktober 2005

Linn-Heidi Lunde, Inger Hilde Nordus, Ståle Pallesen

"Kronisk smerte hos eldre: En behandlingsstudie."

Abstrakt/posterpresentasjon til Norsk smerteforenings fagkonferanse v/Rikshospitalet, 20-21/1-06

Forskningsprosjekt 911056:

Langtids prospektive studier av pasienter med vestibularisschwannomer

Prosjektansvarlig: **Morten Lund-Johansen** (mljo@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Strålekniv.

Langtids prospektive studier av pasienter med vestibularisschwannomer

Pasienter med svulst på balansenerven plages av svimmelhet, nedsatt hørsel, øresus og ustøhet. Leger ved ØNH og nevrokirurgisk avdeling, Haukeland Sykehus har etablert en neuro-otologisk gruppe som behandler pasienter fra hele landet. Over 300 pasienter er med i kliniske studier for å finne fram til den beste behandlingsformen.

Vestibularisschwannomer (VS) er sjeldne, vokser langsomt og kan med sin kritiske beliggenhet medføre betydelig morbiditet. Behandlingen er strålekniv, kirurgi eller ekspektanse (små svulster). Gode data angående svulstvekst, utvikling av morbiditet, valg av behandlingsform og – tidspunkt er mangelfullt dokumentert i litteraturen. Class I evidence er fullstendig fraværende (Cochrane library, 2004). De aller fleste studier er retrospektive, det er knapt noen single-institution studier som evaluerer begge behandlingsmetoder i et prospektiv opplegg slik vi gjør det her.

Behandlingen regnes som en høyspesialisert oppgave. Haukeland Universitetssykehus får nå henvist de aller fleste norske pasienter og har etablert et nøye standardisert prospektivt kontrollopplegg. Pasienter med svulster <20mm går ubehandlet til årlige kontroller. Pasienter med større, behandlingskrevende svulster tilbys enten strålekniv eller kirurgi etter eget valg eller randomisering. Svulster med diameter over 30mm opereres. Etter behandling kontrolleres pasientene her ved 6, 12 og 24 måneder, og vi planlegger en 5-årskontroll.

Den retrospektive delen av studien er avsluttet og publisert (Myrseth, 2005). 219 pasienter behandlet i perioden 1988-1999 ble etterundersøkt og svarte (svarprosent ca 80) på to standardiserte spørreskjemaer ang livskvalitet. I korte trekk viste studien at strålekniv ga noe bedre resultater enn kirurgi ang facialisfunksjon, livskvalitet, komplikasjoner og hørselsbevarelse. De kliniske resultatene ligger på godt internasjonalt nivå. Tumorkontrollraten var lik ved begge behandlingsmetoder (ca 90% tumorkontroll ved en enkelt behandling). Dette er den første studien i verdenssammenheng som dokumenterer livskvalitet ved de to ulike behandlingsmetoder målt med standardiserte spørreskjemaer.

Siden start av den prospektive databasen i 2001 er det registrert 303 pasienter som har vært hos oss minst en gang. Henvisningsraten er jevnt økende, og viser høy lege- og pasienttilfredshet. 151 pasienter med små svulster ble opprinnelig anbefalt observasjon, av disse har 11 senere fått behandling pga svulstvekst eller eget ønske. Det er foretatt 163 behandlinger. Blant 87 pasienter som selv har fått velge behandling, har 56 valgt strålekniv og 31 kirurgi. Rutinene rundt innsamling og registrering av data er meget godt innarbeidet og pasientene er meget godt fornøyde med opplegget. Vi har nylig vist at nedsatt livskvalitet hos 199 ubehandlede pasienter henger sammen med plager knyttet til svimmelhet, mens nedsatt hørsel og øresus spiller mindre rolle (Myrseth et al, in press 2006).

I den videre fase av prosjektet vil vi etterkontrollere pasientene, med hensyn på symptomlindring, livskvalitet og tumorkontroll ved de tre behandlingsstrategiene.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Myrseth E, Møller P, Pedersen PH, Vassbotn FS, Wentzel-Larsen T, Lund-Johansen M
"Vestibular schwannomas: clinical results and quality of life after microsurgery or gamma knife radiosurgery."
Neurosurgery. 2005;56(5):927-35; discussion 927-35

PMID: 15854240

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Lund-Johansen M, Myrseth E, Finnkirk M, Wentzel-Larsen T, Goplen F, Moller P,
"UNTREATED VESTIBULAR SCHWANNOMA: DISEASE-RELATED COMPLAINTS AND THEIR RELATIONSHIP WITH HEALTH-
RELATED QUALITY OF LIFE"
13th World Congress of Neurological Surgery, Marrakech June 19th - 24th 2005.

Forskningsprosjekt 911119:

Identification of Genes behind inherited Dental Defects in Norwegian Families in Western Norway

Prosjektansvarlig: **Keijo Luukko** (keijo.luukko@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Behandling av barn med leppe-kjeve-ganespalte.

Identifikasjon av gener bak tannagenesi i norske familier

I Norge blir det hvert år født omkring 3000 barn som har mangler i utvikling av tenner og tannsett. Kunnskap om årsak til slike genetiske anomalier gir mulighet til videre analysering av genes funksjon og utvikle nye biologiske behandlingsmetoder til agenesi i fremtiden.

I Norge blir det hvert år født omkring 3000 barn som har mangler i utvikling av tenner og tannsett, de utgjør en betydelig pasientgruppe på nasjonal basis. Hvis man utelukker visdomstenner, er frekvensen av tannmangel rapportert å være i størrelsesordenen 6-9 % i det permanente tannsett her i Norden. Frekvens til forsinket tannfrembrudd er mye lavere men ser ut å være vanlig i noen familier i på Vestlandet. Avhengig av omfang vil pasientene allerede som barn ha mange forskjellige kliniske problemer med et variert behov for langvarig og kostbar odontologisk behandling. Rehabilitering av slike tannsett omfatter forskjellige typer spesialistbehandling som kjeveortopedi, protetikk, kirurgi og implantatbehandling og som medfører ofte livslang oppfølging og revisjonsbehandling. Ettersom disse anomalier er genetisk betinget, vil flere i familien, ofte i generasjoner, være avhengig av til dels omfattende oral rehabilitering.

Mål med prosjektet er å identifisere gener bak tannmangel og forsinket erupsjon i norske familier. Generelt vet en lite om gener som forårsaker mangel av tenner og forsinket tannfrembrudd uten andre utviklingsavvik hos menneske. Etter at en rekke gener involvert i tannutvikling hos mus var identifisert, ble det funnet at noen av disse genene også var nødvendige for utvikling av tenner hos menneske. Mutasjoner i transkripsjonsfaktorene MSX1 og PAX9 er vist å medføre hypodonti/oligodonti hos menneske. Nylig ble også mutasjon i AXIN2 vist å medføre en viss type oligodonti og disponere for colorectal kreft. MSX1 er ekskludert som årsak til agenesi av incisiver og premolarer i et finsk materiale. Dette indikerer at det må være flere og andre gener og mutasjoner som kan forårsake oligodonti. Det foreligger derimot ingen informasjon om molekylær bakgrunn for sterkt forsinket tann frambrudd eller mangelfull koordinering av tannutvikling og erupsjon som ikke er knyttet til syndrom.

Genetisk og molekylærisk kunnskap om årsak til slike genetiske anomalier gir mulighet til videre analysering av genes funksjon og utvikle nye, bedre bioteknologiske behandlingsmetoder i fremtiden. Nye framtidige behandlingstilbud kan innebære lokal genterapi og bruk av stamceller. Videre er det viktig å få kunnskap om genforandringer, forekomst av mutasjoner og regional fordeling av slike i den norske befolkning. Dette arbeidet er translasjonert forskning og tett samarbeid mellom mange kliniske og basale forskning miljøer. Til tross for dette prosjektet skal ta mange år.

I prosjektperioden er kartlegging av familier med avvik i tannutvikling og erupsjon, og innsamling av materiale videreført og utvidet. Registrering og kliniske analyser av pasientmaterialet ved kjeveortopedisk avdeling inngår i prosjektet. Genanalyser pågår og i en familie har en ved hjelp av "linkage" analyser kunnet ekskludere tre kandidat-gener som årsak til dental agenesi. Dette indikerer at det er andre gener som ligger bak utviklingsanomalien hos denne norske familien. Dette resultat er i linje med andre internasjonale undersøkelser. Parallelt er eksperimentelle analyser av de molekylære signalnettverk som regulerer tannorganets utvikling videreført.

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Nie X, Luukko K, Kvinnsland IH, Kettunen P

"Developmentally regulated expression of Shh and Ihh in the developing mouse cranial base: comparison with Sox9 expression."

Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 2005;286(2):891-8

PMID: 16145660

Kettunen P, Løes S, Furmanek T, Fjeld K, Kvinnsland IH, Behar O, Yagi T, Fujisawa H, Vainio S, Taniguchi M, Luukko K
"Coordination of trigeminal axon navigation and patterning with tooth organ formation: epithelial-mesenchymal interactions, and epithelial Wnt4 and Tgfbeta1 regulate semaphorin 3a expression in the dental mesenchyme."

Development. 2005;132(2):323-34

PMID: 15604101

Luukko K, Kvinnsland IH, Kettunen P

"Tissue interactions in the regulation of axon pathfinding during tooth morphogenesis."

Dev Dyn. 2005;234(3):482-8

PMID: 16217735

Luukko K, Løes S, Kvinnsland IH, Kettunen P

"Expression of ephrin-A ligands and EphA receptors in the developing mouse tooth and its supporting tissues."

Cell Tissue Res. 2005;319(1):143-52

PMID: 15517401

Fjeld K, Kettunen P, Furmanek T, Kvinnsland IH, Luukko K

"Dynamic expression of Wnt signaling-related Dickkopf1, -2, and -3 mRNAs in the developing mouse tooth."

Dev Dyn. 2005;233(1):161-6

PMID: 15759274

7 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Kettunen P, Kvinnsland IH, Luukko K

"Epithelial-mesenchymal interactions regulate dental axon pathfinding."

Genes, cells and biomaterials for oral-facial regeneration, Barcelona

Kettunen, Paivi

"Molecular regulation of trigeminal axon navigation and patterning in the developing tooth"

DPC, Düsseldorf

Kettunen P, Behar O, Fujisawa H, Vainio S, Taniguchi M, Luukko K

"Epithelial-mesenchymal interactions, and epithelial Wnt4 and Tgfbeta1 regulate Semaphorin 3a expression in the dental mesenchyme during pioneer dental axon navigation."

Keystone-meeting, Breckenridge, USA

Kettunen P, Kvinnsland IH, Luukko K

"Tissue interactions control Sema3A expression during tooth morphogenesis and dental axon navigation"

SDB, San Francisco

Kettunen P, Behar O, Fujisawa H, Vainio S, Taniguchi M, Luukko K

"Wnt and Tgfbeta signaling regulate Semaphorin 3a expression in the dental mesenchyme during pioneer dental axon navigation."

MRM Symposium, Charlottesville, USA

Midtbø M

"Search for genes regulating tooth agenesis"

Orthodontic Diagnosis and Treatment, Chiang Mai, Thailand

Kettunen P, Kvinnsland IH, Midtbø M, Tornes K, Luukko K

"Genmutasjoner som fører til tannagenesi."

Den norske tannlegeforenings Tidende (Artikkel)

Anvendelse af mikromatriseteknologi ved psykomotorisk utviklingshæmning

Prosjektansvarlig: **Helle Lybæk** (hlyb@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

På leting etter kromosomfeil

For å være i stand til å stille den riktige diagnose er det viktig at man har gode diagnostiske metoder til rådighet. Dette prosjekt går ut på å utvikle nye metoder for undersøkelse av kromosomene, hvilket vil forbedre det diagnostiske tilbud for pasienter med psykomotorisk utviklingshemning.

Barn og voksne med psykomotorisk utviklingshemning utgjør ca. 2 % av vår befolkning. Som oftest skyldes utviklingshemningen en feil i pasientens kromosomer, som ved den mest kjente type for utviklingshemning, Down Syndrom, som skyldes en ekstra kopi av kromosom 21. En viktig del av den kliniske virksomhet ved Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin, Haukeland Universitetssykehus, går ut på å undersøke kromosomene hos pasientene i denne gruppen. Hvis vi finner en feil i pasientens kromosomer, kan vi derved gi pasienten – eller de pårørende - en forklaring på hvorfor utviklingshemningen er oppstått.

På bakgrunn av dette ble doktorgradsprosjekt startet opp februar 2005 med følgende tittel: "Anvendelse av mikromatriseteknologi ved psykomotorisk utviklingshemning". Hovedformålet er å utvikle nye kromosomundersøkelser metoder, slik at pasienter med psykomotorisk utviklingshemning kan få et bedre diagnostisk tilbud.

For å være i stand til å oppdage en feil i kromosomene, er det helt avgjørende at de undersøkelses metoder vi bruker er følsomme nok til at feilen blir funnet. På grunn av begrenset følsomhet ved de analysemetoder vi bruker i dag, er det dessverre ofte at kromosomfeilen som ligger til grunn for pasientens utviklingshemning ikke blir funnet. Det er derfor et stort behov for å utvikle nye og mer følsomme metoder til å undersøke kromosomene med, slik at enda flere pasienter, og deres pårørende, kan få en forklaring på hvorfor utviklingshemningen er inntruffet.

Til leting etter små kromosomfeil, benytter vi oss pr i dag av en avansert mikroskopbasert metode der kalles Komparativ genomisk hybridisering (CGH). I løpet av de siste årene er det kommet ny teknologi som gjør det mulig å finne kromosomfeil der er mindre enn det der kan detekteres med CGH-metoden. Den nye teknologien baserer seg på bruken av mikromatriser (også kallet DNA-chips), hvilket forbedrer følsomheten for oppdagelse av kromosomfeil betydelig. Metoden for undersøkelse av kromosomene som er basert på mikromatriser kalles Array-CGH.

I doktorgradsprosjektet har vi undersøkt nær 100 prøver fra pasienter med psykomotorisk utviklingshemning ved hjelp av 1Mb Array-CGH metoden. Hovedparten av prøvene var tidligere undersøkt for kromosomfeil ved hjelp av CGH metoden. Resultatene fra studiet viser:

- Array-CGH metoden var i stand til å finne alle de kromosomfeil som var funnet ved CGH metoden.
- Array-CGH metoden i stand til at finne nye kromosomfeil som CGH metoden ikke kunne oppdage, på grunn av begrenset størrelse på kromosomfeilen.
- Array-CGH metoden gjorde oss i flere tilfelle i stand til at forklare hvordan kromosomfeilen var oppstått.
- Array-CGH metoden gir i forhold til CGH metoden bedre informasjon om den nøyaktige størrelsen på kromosomfeilen og den presise lokalisering hvor feilen er på kromosomet. Dette har meget stor betydning når man ønsker å undersøke hvilke gener som befinner seg i det område hvor kromosomfeilen er.

Resultatene fra dette studie er meget lovende og viser at 1Mb Array-CGH metoden fremover vil bli et viktig diagnostisk verktøy for diagnostisering av pasienter med psykomotorisk utviklingshemning.

Veien videre i prosjektet blir å undersøke genene som er i områder med kromosomfeil hos disse pasienter. Ved å kartlegge hvilke gener der er endret på grunn av kromosomfeilen – og forstå funksjonen av disse genene - ønsker vi å få en større forståelse av mekanismene bak psykomotorisk utviklingshemning.

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Lybæk H

"Use of microarray technology as a diagnostic tool"

Abstract: 44th WTAC, High-Resolution Molecular Cytogenetics, Cambridge (UK), 27 Feb. - 4 Mars 2005.

Astma og allergi hos unge voksne. Grunnleggende faktorer i fosterliv og barndom

Prosjektansvarlig: **Birger N. Lærum** (bnla@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for klinisk forskning.

Astma og allergi hos unge voksne - Faktorer i fosterliv og barndom

Astma og allergi har økt betydelig i den vestlige verden de siste 20-30 år. Arv forklarer endel av sykdomsårsaken, men den relativ raske økningen av astma og allergi må ha sammenheng med miljøfaktorer. Kan miljøfaktorer allerede i fosterliv og barndom påvirke risiko for astma og allergi senere i livet?

Livsstilen i den vestlige verden har endret seg særlig mye de siste 30 årene. Kostholdet har endret seg og noen studier har vist en mer gunstig tarmflora hos mennesker i områder som enda ikke har innført vestlig livsstil. Noen studier har vist at lav fødselsvekt gir økt risiko for astma eller allergi, mens andre har vist sammenheng med høy fødselsvekt. Infeksjoner tidlig i livet kan påvirke risikoen for astma. Biologiske forhold som mors alder ved fødselen og antall søsken kan også ha betydning. Hvor man vokser opp (by/land/gård) kan og påvirke risikoen for astma og allergi. Samtidig påvirkes slike studier av i hvilket område de er utført, deltakernes alder og kjønn osv. Miljøfaktorene som egentlig påvirker risikoen kan være delvis skjult av andre; såkalte effektforvekslere.

Bergen er deltakende senter i den Europeiske Lungehelsestudien med over 50 deltakende sentre (European Community Respiratory Health Survey, ECRHS) i 1990 og med oppfølgingstudie i 1999-2000. Studien har undersøkt og undersøker en rekke miljøfaktorer og lungehelse hos et tilfeldig utvalg av befolkningen ved disse sentrene (www.ecrhs.org). Innenfor denne studien er det utviklet et nordisk forskningssamarbeid (Respiratory Health in Northern Europe, RHINE). Deltakende sentre i RHINE (www.rhine.nu) er Reykjavik (Island), Bergen (Norge), Århus (Danmark), Gøteborg, Uppsala, Umeå (Sverige) og Taru (Estland). Også denne studien ser på en rekke risikofaktorer for astma, allergi og andre luftveissykdommer (1, 2).

Vi ville undersøke om fødselsvekt påvirket risiko for astma og allergi hos unge voksne kvinner og menn i Norden. Etter å ha tatt hensyn til en rekke forhold som svangerskapslengde, utdanning, alder, kjønn, bosted, tobakksrøyking og voksen kroppsstørrelse fant vi ikke sammenheng mellom fødselsvekt og astma eller allergi. Fødselsvekt påvirket heller ikke lungefunksjon eller utslag på allergiprøver som prikktester eller IgE (3,4).

I RHINE-studien har vi undersøkt om mors alder ved fødselen påvirker risiko for astma. Foreløpige analyser viser at risikoen for astma i voksen alder er øket dersom mor var yngre ved fødselen. Så langt har vi ikke funnet tegn til at effektforvekslere påvirker denne sammenheng. Dermed kan man mistenke at mors biologiske aldring i en periode kan være gunstig i forhold til astmarisiko (5).

- Franklin FA, Gislason T, Omenaas E, Jögi R, Juel Jensen E, Lindberg E, Gunnbjörnsdottir M, Lærum BN, Björnsson E, Torén K, Janson C. The influence of active and passive smoking on habitual snoring. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 799-803
- Gunnbjörnsdottir MI, Omenaas E, Gislason T, Norrman E, Olin AC, Jögi R, et al. Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir J* 2004; 24:116-21.
- Lærum BN, Svanes C, Gulsvik A, Iversen M, Gislason T, Jögi R, Normann E, Gunnbjörnsdottir M, Janson C, Omenaas E. Is birth body size related to lung function and asthma symptoms in Nordic-Baltic adults? *Respir Med* 2004; 98: 611-8.

9. Laerum BN, Svanes C, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Iversen M, Gislason T, et al. The association between birth size and atopy in young North-European adults. Clin Exp Allergy 2005; 35:1022-7.
10. Laerum BN, Svanes C, Omenaas E, Gulsvik A, Norrman E, Toren K, Jogi R, Gislason T and Janson C. More asthma in offspring of younger mothers, independent of household size ATS Abstracts 2005; 2, A548

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Laerum BN, Svanes C, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Iversen M, Gislason T, Jögi R, Norrman E, Janson C, Omenaas E
"The association between birth size and atopy in young North-European adults."
Clin Exp Allergy. 2005;35(8):1022-7
PMID: 16120083

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Laerum BN, Svanes C, Omenaas E, Gulsvik A, Norrman E, Toren K, Jogi R, Gislason T, Janson C
"More asthma in offspring of younger mothers, independent of household size (A 548)"
American Thoracic Society (ATS) International Conference 20.-25.05.2005, San Diego, USA

Forskningsprosjekt 911217:

Tidlig cancer i gastrointestinaltraktus

Prosjektansvarlig: **Ole Didrik Lærum** (ole.larum@gades.uib.no), Universitetet i Bergen

Korleis kreftceller spreier seg i mage og tarmkanalen

Haukeland med i spennande samarbeid med Danmark og Costa Rica om spreing av kreftceller i spiserøyr, magesekk og tjukktarm.

Hovudmålet er å finna meir ut om kva som skjer når ei celle vert til ei kreftcelle, og korleis ho då er i stand til å vandra ut og spreia seg til andre delar av kroppen.

Kreft i mage-tarmkanalen varierar svært frå land til land og med tidsepoke. Til dømes var magekreft svært hyppig i Noreg for 100 år sidan, medan den no er sjeldan og kreft i tjukktarmen er vorte hyppig. Kreft i nedre delen av spiserøyret er sjeldan, men aukar raskt i landet vårt. Det same ser ein i dei andre nordiske landa, medan t.d. Costa Rica har svært mykje magekreft. Føremålet med undersøkinga er å samanlikna kreft i mage-tarmkanalen mellom Noreg, Danmark og Costa Rica og sjå om ein kan finna meir ut om dette ved å studera spreingsmønsteret hjå kreftcellene.

Vi undersøker difor kva slags mekanismar desse kreftcellene brukar til å bana seg veg gjennom tarmveggen og koma seg ut til andre stader i kroppen. Førebels undersøkingar tyder på at kreftcellene i nedre delen av spiserøyret og i magesekken er særleg effektive i så måte, då dei produserar ulike stoff som lett løyser opp vevet kring dei. Derved er det klar bane til å vandra vidare ut.

Prosjektet skjer i samarbeid med Finsenlaboratoriet på Rigshospitalet i København, der dei i mange år har studert slike mekanismar. Dette kan vi nytta direkte på vårt materiale, og vi har allereie fått fleire spennande resultat som no er under skriving. Gjennom forskarutveksling med Universitetet i Costa Rica går vi no vidare med å sjå på kreftsvulstar derifrå. Særleg gjeld dette magekreft, som er svært vondarta og som kan opptre heilt ned til ungdomsalderen hjå costaricanarar.

Vi har også funne forandringar i det normale vevet kring det området der kreftcellene veks utover. Mellom anna opptre det forandringar i nervane som kan forklåra dei smertane som pasientane har.

Forskningsprosjekt 911007:

Genforandringer som årsak til kjemoresistens med hovedvekt på behandling av brystkreft med antracycliner

Prosjektansvarlig: **Per Eystein Lønning** (plon@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for genterapi.

Genforandringer som årsak til kjemoresistens ved brystkreft

Begge våre stipendiater som lønnes av Helse Vest arbeider med resistens mot terapi ved brystkreft som hovedprosjekt. Vi arbeider nå med genforandringer i et stort nytt primær-materiale foruten ved metastatisk brystkreft. Disse forandringene vil gi ny kunnskap ikke bare med tanke på terapi mulighet men også forståelse av selve metastaseprosessen.

Resistens mot kjemoterapi representerer det største problemet i dagens kreftbehandling og er hovedårsak til at pasienter dør av sin sykdom. Vår gruppe har arbeidet med problemstillinger rundt kjemoresistens i mange år, og spesielt konsentrert oss om mulige resistensmekanismer for antracycliner ved brystkreft. Vi var de første i verden som påviste sammenhengen mellom kjemoresistens og mutasjoner i p53-genet ved brystkreft.. I 2004 kunne vi videre som den første gruppe i verden påvise at mutasjoner i CHEK2-genet, i likhet med p53, kunne forårsake behandlingsresistens. Vi arbeider nå med flere nye genforandringer både i de tumormaterialene der vi tidligere påviste p53 forandringene, dessuten i et nytt primær-materiale på over 200 svulster, og i et større tumormateriale fra brystkreft-pasienter med spredning. I materialene som vi tidligere har kartlagt har vi nå spesielt arbeidet med cyclin-amplifikasjoner, og vi har fått opp en ny analyse-metodikk. Her har vi gjort interessante funn som vil bli publisert i nær fremtid med tanke på cycliners relasjon til behandlingsresistens, idet det synes å foreligge sammenhenger også her. Både i disse materialene, og de nye materialene, har vi arbeidet med karakterisering av nye gen-mutasjoner og promotor hypermetylering med tanke på gener som MDM2, E2F1, retinoblastom-genet og cyclin kinase-hemmerne. Et arbeid som viser overaktivitet av MDM2 som årsak til kjemoresistens er innsendt til publisering, og vi holder på med bearbeiding av funn for de øvrige gener med tanke på publisering i løpet av 2006. Tilsvarende genkarakteriseringer er gjort også i det metastatiske materialet, der vi også arbeider med å korrelere funn til terapirespons. I forbindelse med sistnevnte har vi et meget interessant tilleggfunn som tyder på at genetiske forandringer er ulikt fordelt i metastasene. Dette funn er på mange måter svært uventet, og står i strid med dagens generelle oppfatninger rundt den metastatiske prosess. Dette er en meget omfattende studie som vil kreve betydelig laboratoriearbeid i de nærmeste månedene, men hvor resultatet vil ha meget stor verdi, idet det vil kunne ha stor betydning, ikke bare med tanke på forståelse av behandlingsresistens men og for forståelse av hvordan metastaser egentlig opptrer og hvilke celler som utvelges.

16 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Lønning PE, Geisler J

"Aromatase inhibitors--socio-economical issues."

J Steroid Biochem Mol Biol. 2005;95(1-5):137-42

PMID: 15955693

Helle SI, Mietlowski W, Guastalla JP, Szkolczai I, Bajetta E, Sommer H, Baltali E, Pinter T, Csepregy M, Ottestad L, Boni C, Bryce C, Klijn JG, Lønning PE

"Effects of tamoxifen and octreotide LAR on the IGF-system compared with tamoxifen monotherapy."

Eur J Cancer. 2005;41(5):694-701

PMID: 15763644

Huszthy PC, Svendsen A, Wilson JM, Kotin RM, Lønning PE, Bjerkvig R, Hoover F

"Widespread dispersion of adeno-associated virus serotype 1 and adeno-associated virus serotype 6 vectors in the rat central nervous system and in human glioblastoma multiforme xenografts."

Hum Gene Ther. 2005;16(3):381-92

PMID: 15812233

Kristensen VN, Sørli T, Geisler J, Yoshimura N, Linegjærde OC, Glad I, Frigessi A, Harada N, Lønning PE, Børresen-Dale AL
"Effects of anastrozole on the intratumoral gene expression in locally advanced breast cancer."

J Steroid Biochem Mol Biol. 2005;95(1-5):105-11
PMID: 16023338

Geisler J, Haynes B, Anker G, Helle H, Ekse D, Dowsett M, Lønning PE
"Treatment with high-dose estrogen (diethylstilbestrol) significantly decreases plasma estrogen and androgen levels but does not influence in vivo aromatization in postmenopausal breast cancer patients."

J Steroid Biochem Mol Biol. 2005;96(5):415-22
PMID: 16168635

Joensuu H, Ejlertsen B, Lønning PE, Rutqvist LE
"Aromatase inhibitors in the treatment of early and advanced breast cancer."

Acta Oncol. 2005;44(1):23-31

PMID: 15848903

Lønning PE, Sørli T, Børresen-Dale AL
"Genomics in breast cancer-therapeutic implications."

Nat Clin Pract Oncol. 2005;2(1):26-33
PMID: 16264853

Jeffrey SS, Lønning PE, Hillner BE
"Genomics-based prognosis and therapeutic prediction in breast cancer."

J Natl Compr Canc Netw. 2005;3(3):291-300
PMID: 16002001

Geisler J, Lønning PE
"Aromatase inhibition: translation into a successful therapeutic approach."

Clin Cancer Res. 2005;11(8):2809-21
PMID: 15837728

Kristensen VN, Sørli T, Geisler J, Langerød A, Yoshimura N, Kåresen R, Harada N, Lønning PE, Børresen-Dale AL
"Gene expression profiling of breast cancer in relation to estrogen receptor status and estrogen-metabolizing enzymes: clinical implications."

Clin Cancer Res. 2005;11(2 Pt 2):878s-83s
PMID: 15701881

Lønning PE, Geisler J, Krag LE, Erikstein B, Bremnes Y, Hagen AI, Schlichting E, Lien EA, Ofjord ES, Paolini J, Polli A, Massimini G

"Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer."

J Clin Oncol. 2005;23(22):5126-37
PMID: 15983390

Lønning PE
"[Aromatase inhibitors in the therapy for breast cancer]"

Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(6):723-8
PMID: 15776065

Geisler J, Lønning PE
"Endocrine effects of aromatase inhibitors and inactivators in vivo: review of data and method limitations."

J Steroid Biochem Mol Biol. 2005;95(1-5):75-81
PMID: 15975785

Aas T, Geisler S, Helle H, Børresen-Dale AL, Lønning PE, Akslen LA
"Prognostic and predictive value of changes in tumour cell proliferation in locally advanced breast cancer primarily treated with doxorubicin."

Oncol Rep. 2005;13(3):525-30
PMID: 15706428

Come SE, Buzdar AU, Ingle JN, Arteaga CL, Brodie AM, Colditz GA, Johnston SR, Kristensen VN, Lønning PE, McDonnell DP, Osborne CK, Russo J, Santen RJ, Yee D, Hart CS

"Proceedings of the Fourth International Conference on Recent Advances and Future Directions in Endocrine Manipulation of Breast Cancer: conference summary statement."

Clin Cancer Res. 2005;11(2 Pt 2):861s-4s
PMID: 15701878

Lønning PE
"Exemestane for breast cancer prevention: a feasible strategy?"
Clin Cancer Res. 2005;11(2 Pt 2):918s-24s
PMID: 15701887

Overflatemarkører på tuberkelbasiller

Prosjektansvarlig: **Hiwa Malen** (hiwa.hamid@stud.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Avansert brannskadebehandling.

Tuberkulose – en sykdom på fremmarsj

Tuberkulose er en av de infeksjonssykdommene som krever flest liv i verden i dag med ca 3 millioner dødsofre hvert år. Hvis man skal bli i stand til å bekjempe denne infeksjonssykdommen må man øke forskningsinnsatsen. Man trenger bedre metoder til å forebygge gjennom vaksiner og å spore opp smittede og syke mennesker og gi disse god behandling.

Diagnose

En svært stor andel (1/3) av verdens befolkning er smittet med tuberkelbasiller. En liten andel av disse blir syke. Tuberkulosesmitte kan påvises ved tuberkulinprøving, mens de viktigste metodene til å påvise sykdom baseres på å påvise tuberkelbasiller i pasientprøver.

Behandling

Behandlingen mot tuberkulose er svært omfattende og pasientene må ta flere forskjellige antibiotika i flere måneder. Hvis kuren ikke følges opp er det stor fare for at man utvikler tuberkelbasiller som er motstandsdyktige mot antibiotika.

Forebygging

En av de mest brukte vaksinene i verden er BCG vaksinen mot tuberkulose. Selv om den har vært i bruk siden 1920-tallet har den ikke fått den betydningen man håpet for bekjempelsen av tuberkulose fordi BCG vaksinen ikke er så effektiv som man først trodde.

Tuberkelbasillens arvemateriale

I 1998 ble et stort arbeid med å kartlegge tuberkelbasillens genom publisert. Denne informasjonen har hatt meget stor betydning for forskning på tuberkulose og har stor betydning for forståelsen av hvordan tuberkelbasiller forårsaker sykdom. Man har funnet mange nye arveegenskaper som ikke var kjent tidligere og som ikke er kjent i andre organismer. Man tror at mange av disse egenskapene er viktige i sykdomsprosessen. Kunnskapene om disse arveegenskapene kan benyttes til å lage nye metoder for å stille diagnosen tuberkulose, til å påvise smitte hos ellers friske mennesker, til å lage nye vaksiner og finne nye antibiotika som kan bedre behandlingen av tuberkulose.

Overflateproteiner på tuberkelbasillen

På overflaten av tuberkelbasillene finnes det strukturer som basillene bruker for å etablere en effektiv infeksjon. Vi arbeider med slike strukturer fordi forståelsen av disse strukturene kan bidra til mer kunnskap om sykdomsforløpet ved tuberkulose og kanskje forklare hvorfor noen mennesker blir syke mens andre ikke blir syke, og forklare hvordan tuberkelbasillene går inn i et hvilestadium som kan vare i flere tiår før sykdommen bryter ut. Denne kunnskapen vil også kunne ha stor betydning for hvilke komponenter en ny vaksine skal bestå av. Noen av komponentene i tuberkelbasillene er livsviktige for basillenes overlevelse og basillene kan ikke klare seg uten den jobben disse komponentene utfører. Det er mot slike komponenter man ønsker å utvikle nye antibiotika.

Proteomikk

I arvematerialet finnes det detaljert informasjon om hvordan et stort antall proteiner er bygget opp. Utfordringen er å finne disse proteinene. I de senere år har vi fått nye avanserte metoder til å påvise og identifisere proteiner. Forholdene ligger spesielt godt til rette for å gjøre dette i Bergen hvor vi har meget avansert teknisk utstyr ved proteomikksenteret (PROBE) ved Universitetet i Bergen. I prosjektet har vi nå påvist flere nye proteiner. Noen av disse skilles ut fra basillene og noen sitter på overflaten. Vi arbeider med slike proteiner for å finne ut hvilken rolle de spiller i sykdomsutviklingen

og om disse proteinene kan utnyttes til å lage bedre diagnostiske metoder, bedre vaksiner mot tuberkulose og om de egner seg som mål for nye antibiotika.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Charlet D, Mostowy S, Alexander D, Sit L, Wiker HG, Behr MA
"Reduced expression of antigenic proteins MPB70 and MPB83 in Mycobacterium bovis BCG strains due to a start codon mutation in sigK."
Mol Microbiol. 2005;56(5):1302-13
PMID: 15882422

7 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Målen, H. and Wiker H. G.
"Identification of N-terminal peptides by MALDI-TOF of processed proteins secreted through the general secretory pathway"
National Proteomics meeting 18.-19. May 2005, BBB Building, University of Bergen, Bergen, Norway

Målen, H. and Wiker H. G.
"Identification of N-terminal peptides by MALDI-TOF of processed proteins secreted through the general secretory pathway"
Fighting infection. Joint meeting: Society for general microbiology UK; Society for Medical Microbiology Norway; Society for Microbiology, Norway, Society for Virology, Norway; 27-30 september 2005; Radisson SAS Hotel, Bergen, Norway

Wiker, H. G.
"Plenary lecture: The secreted proteomes of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium leprae"
Proceedings of International Conference on Functional genomics for novel vaccine and drug design against mycobacterial infection. February 10-11, 2005 Indian Institute of Technology, Kharagpur, India

Wiker, H. G.
"Predicting proteins exported through the general secretory pathway in Mycobacterium tuberculosis H37Rv"
Keystone Symposia. Tuberculosis: Integrating Host and Pathogen Biology, April 2-7, 2005, Whistler, British Columbia, Canada

Wiker, H. G.
"Predicting proteins exported through the general secretory pathway in Mycobacterium tuberculosis H37Rv"
Fighting infection. Joint meeting: Society for General Microbiology UK; Society for Medical Microbiology Norway; Society for Microbiology, Norway, Society for Virology, Norway; 27-30 september 2005; Radisson SAS Hotel, Bergen, Norway

Charlet, D., Mostowy, S., Alexander, D., Sit, L., Wiker H.G., Behr, M. A.
"Expression of Mycobacterium bovis antigenic proteins MPB70 and MPB83 is controlled by the alternate sigma factor sigK"
Keystone Symposia. Tuberculosis: Integrating Host and Pathogen Biology, April 2-7, 2005, Whistler, British Columbia, Canada

Charlet, D., Mostowy, S., Alexander, D., Sit, L., Wiker H.G., Behr, M. A.
"Expression of Mycobacterium bovis antigenic proteins MPB70 and MPB83 is controlled by the alternate sigma factor sigK"
Fighting infection. Joint meeting: Society for General Microbiology UK; Society for Medical Microbiology Norway; Society for Microbiology, Norway, Society for Virology, Norway; 27-30 september 2005; Radisson SAS Hotel, Bergen, Norway

Magnetic resonance imaging, myocardial infarction and development of heart failure

Prosjektansvarlig: **Cord Manhenke** (maco@sir.no), Helse Stavanger HF

Kollagenomsetning og hjertesviktutvikling etter hjerteinfarkt

Formålet til dette studieprosjektet er å undersøke om i blodet målbare markører av ombygningsprosessene i hjertet etter et gjennomgått infarkt er i stand til å forutsi graden av arrdannelse og tap av hjertemuskelatur.

Selv optimal pasientbehandling i forbindelse med et akutt hjerteinfarkt er ikke i stand til å forhindre utvikling av pumpevikt på sikt i noen av pasientene.

Denne studien undersøker om i blod sirkulerende markører av kollagenomsetningen i hjertet ville ha prediktiv verdi for arrdannelse og hjertesviktutvikling.

Hypotesedannende var resultatene fra en av oss initiert substudie av OPTIMAAL-studien som undersøkte sirkulerende markører av kollagenomsetning i 233 pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt. Blodprøvene ble tatt på fire forskjellige tidspunkter over en periode på 2 år. Vi fant at en forhøyelse i serum "C-terminal telopeptide of type I collagen" (ICTP), en markør av kollagen type I nedbryting, 3 dager etter infarkt økte sannsynligheten for død og kardiovaskulær død både på kort (30 dager) og langsikt (oppfølgingstid 27 måneder). Dessuten kunne vi påvise at en forhøyelse av "Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases type 1" (TIMP-1), en hemmer av enzymer som nedbryter bindevevet rundt hjertemuskelcellene, ble funnet til å være forhøyet tidlig etter infarkt i pasienter som senere dør av kardiovaskulære årsaker. Vi fant dessuten statistisk betydningsfulle tidsavhengige forandringer i markører av bindevevsomsetningen i denne pasientgruppen. Baserende på forliggende internasjonal vitenskapelig dokumentasjon og våre egne resultater designet vi en prospektiv oppfølgingsstudie som inkluderer 40 pasienter som innlegges med et akutt hjerteinfarkt og behandles i akuttfasen med hjertekateterisering og utblokkning av det kranspulsåre som står ansvarlig for infarkt. Pasientene tar blodprøver på fire forskjellige tidspunkter og vil bli fulgt opp over ett år med totalt fire undersøkelser av hjertets funksjon og arrutvikling for å finne ut om pasientene utvikler ugunstige forandringer over tid, noe som kalles for "adverse remodeling". Disse undersøkelsene blir fortatt med kardial-magnetresonanstomografi, en metode som på mest nøyaktig måte måler hjertets masse og volumen og er enestående for påvisning av arrvev i hjertet. Studien ble startet i september 2004 og har så langt inkludert 33 pasienter. Pasientinkluderingen forventes avsluttet i første kvartal 2006. Blodprøvene blir frosset ned og analyseres samlet når oppfølgingen avsluttes. Forventet avslutning av prosjektet er 2007.

In vivo modeller for utvikling av ny leukemibehandling

Prosjektansvarlig: **Emmet McCormack** (emmet.mc.cormack@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen

Development of Novel AML Treatment via in vivo Imaging

In the absence of definitive models which precisely recreate the in vivo setting of AML, new technologies which allow detection and quantification of disease in animals may aid the development of new therapies. Use of such modalities will increase the accuracy of new drug candidates and shorten the transition of compounds from bench to bedside.

Current use of animal models requires the use of controls versus drug treated group(s), often necessitating the sacrifice of large groups of animals to determine statistically significant results. However, with the use of imaging, animals can be followed longitudinally with each animal acting as its own internal control, reducing the number of animals required for each experiment. Also, the use of imaging modalities such as magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET) and ultrasound allow the pre-clinical detection and quantification of leukaemic cells in animals which can subsequently be directly translated to clinical use in human. This will not only allow the visualization of drug efficacy but also help in the development of new and better contrast reagents for clinical use. However, while these modalities; particularly MRI and PET, have already shown their usefulness in clinical settings they are often very expensive to operate in a pre-clinical setting, requiring long acquisition times.

The use of optical imaging, whereby fluorescent probes such as green fluorescent protein (GFP) – originally acquired from the jellyfish, luminescence – a reaction between the enzyme luciferase and its substrate luciferin (which results in a flash of light, as commonly observed in the firefly), and the use of deep red reporters – allowing deep tissue visualization, provides a further option for pre-clinical imaging. Generation of leukaemic cell-lines which contain these reporters can be visualized non-invasively allowing accurate detection and quantification of cancerous lesions not visible to the naked eye. Resultantly, one can follow the progression of the disease in an animal and observe the effect of therapeutic intervention through the reduction in the number of fluorescently labeled cancerous cells – currently only possible through survival curves. The ability to precisely quantify leukaemic burdens permits accurate disease staging – a critical factor in determining the accurate intervention point for treatment animals. Currently a cohort of animals in a treatment group are all treated at the same time assuming equivalent disease staging within the group, often leading to erroneous results due to differing engraftment rates amongst individual animals. Finally, the choice of a suitable and humane end point to the experiment can be accurately determined for these animals, alleviating unnecessary suffering.

Direct translation of this technology into clinical use for the detection of breast cancers has already begun with trials in the US and Canada. Finally, optical imaging provides an affordable and high throughput system for the non-invasive detection of cancers, the accurate quantification and predictive accuracy of novel drug candidates characteristics and finally, reducing, replacing and refining the animal model system.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Sjøholt G, Anensen N, Wergeland L, Mc Cormack E, Bruserud Ø, Gjertsen BT
"Proteomics in acute myelogenous leukaemia (AML): methodological strategies and identification of protein targets for novel antileukaemic therapy."
Curr Drug Targets. 2005;6(6):631-46
PMID: 16178797

McCormack E, Bruserud O, Gjertsen BT
"Animal models of acute myelogenous leukaemia - development, application and

future perspectives."
Leukemia. 2005;19(5):687-706
PMID: 15759039

11 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Mc Cormack E
"In Vivo Imaging of Acute Myeloid Leukaemia (AML). Preclinical Screening and Development of Molecular Therapeutics"
BCCR Solstrand, Bergen 2005

Mc Cormack E
"In Vivo Imaging of Acute Myeloid Leukaemia (AML). Preclinical Screening and Development of Molecular Therapeutics"
7th NorFa p53/Cell Cycle Workshop, Falsterbo, Sweden 2005

Mc Cormack E
"In Vivo Imaging of Acute Myeloid Leukaemia (AML). Preclinical Screening and Development of Molecular Therapeutics"
Amersham Biosciences Symposium, Tokyo, Japan 2005

Mc Cormack E
"In Vivo Imaging of Acute Myeloid Leukaemia (AML). Preclinical Screening and Development of Molecular Therapeutics"
Amersham Biosciences Symposium, Osaka, Japan 2005

Mc Cormack E
"In Vivo Imaging of Acute Myeloid Leukaemia (AML). Preclinical Screening and Development of Molecular Therapeutics"
Seoul National University, Seoul, Korea 2005

Mc Cormack E
"In Vivo Imaging of Acute Myeloid Leukaemia (AML). Preclinical Screening and Development of Molecular Therapeutics"
KCCH, Seoul, South Korea 2005

Mc Cormack E
"In Vivo Imaging of Acute Myeloid Leukaemia (AML). Preclinical Screening and Development of Molecular Therapeutics"
NCC , Seoul , South Korea 2005

Mc Cormack E
"In Vivo Imaging of Acute Myeloid Leukaemia (AML). Preclinical Screening and Development of Molecular Therapeutics"
Imperial College of Medicine, Hammersmith, London, Great Britian 2005

Mc Cormack E
"In Vivo Imaging of Acute Myeloid Leukaemia (AML). Preclinical Screening and Development of Molecular Therapeutics"
GE Global research Center, Munich, Germany 2005

Mc Cormack E
"In Vivo Imaging of Acute Myeloid Leukaemia (AML). Preclinical Screening and Development of Molecular Therapeutics"
GE Global research Center, Munich, Germany 2005

Mc Cormack E
"In Vivo Imaging of Acute Myeloid Leukaemia (AML). Preclinical Screening and Development of Molecular Therapeutics"
Imperial College of Medicine, Hammersmith, London, Great Britian 2005

Forskningsprosjekt 911042:

Analyse av proteinkomplekser involvert i transkripsjon og signaloverføring ved endokrin proliferasjon og steroidogenese

Prosjektansvarlig: **Gunnar Mellgren** (gunnar.mellgren@med.uib.no), Universitetet i Bergen

Steroidhormoner og genregulering

Steroidhormoner påvirker aktiviteten til ulike gener og en rekke biologiske prosesser. Vi har kartlagt koblingen mellom reseptorer for steroidhormoner og ulike koregulatorproteiner, samt identifisert en ny mekanisme for regulering av en slik koregulator. Koregulatorproteinene kan ha stor betydningen for sykdommer som brystkreft og fedme.

Steroidhormoner som f.eks. kortisol, østrogen og testosteron er av livsviktig betydning for organismen. Prosjektet har fokusert på signalveier inne i cellen og hvordan steroidhormoner virker på gennivå. Steroidhormoner virker gjennom intracellulære hormonreseptorer. Vi har studert hvordan ulike proteiner påvirker aktiviteten til hormonreseptorer og derved uttrykket av ulike gener. Protein-protein interaksjon mellom hormonreseptorer og ulike koregulatorproteiner er karakterisert. Disse koregulatorene kan ha stor betydningen for sykdommer som fedme og brystkreft. Det er blant annet påvist høye koregulatornivåer i svulstvev som responderer på hormonbehandling. Dette er sykdommer med høy prevalens i den vestlige verden, og en ser en økende tendens til både fedme og hormonrelaterte kreftsykdommer i Norge. Vi har også identifisert en ny mekanisme for hormonell regulering av en slik koregulator. Denne reguleringen innebærer en styrt form for nedbrytning, såkalt ubiquitin-proteasom mediert degradering, en prosess som er involvert i en rekke forskjellige sykdommer. Dette er det første eksempelet på spesifikk hormonell kontroll av nivået til en koregulator. Vi studerer nå bl.a. hvilken betydning dette kan ha for aktiviteten til østrogen-avhengige gener i brystkreftceller. Det siste året har vi også kartlagt nye koblinger mellom koregulatorer og andre proteiner. Studiene tar utgangspunkt i molekylærbiologisk forskning og to kliniske problemstillinger; genregulering av betydning for endokrin behandling av brystkreft og i fettvev til pasienter med alvorlig overvekt.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Kisanga ER, Mellgren G, Lien EA
"Excretion of hydroxylated metabolites of tamoxifen in human bile and urine."
Anticancer Res. 2005;25(6C):4487-92
PMID: 16334131

Gjerde J, Kisanga ER, Hauglid M, Holm PI, Mellgren G, Lien EA
"Identification and quantification of tamoxifen and four metabolites in serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry."
J Chromatogr A. 2005;1082(1):6-14
PMID: 16038189

Kisanga ER, Moi LL, Gjerde J, Mellgren G, Lien EA
"Induction of hepatic drug-metabolising enzymes and tamoxifen metabolite profile in relation to administration route during low-dose treatment in nude rats."
J Steroid Biochem Mol Biol. 2005;94(5):489-98
PMID: 15876414

3 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Ingvild S. Fenne, Tuyen Hoang and Gunnar Mellgren
"Hormonal regulation of the intranuclear localization of the nuclear hormone receptor coactivator GRIP1"
2005. European Congress of Endocrinology 3-7 September, Göteborg, Sweden.

Tuyen Hoang, Ingvild Fenne, Ernst Asbjørn Lien and Gunnar Mellgren
"Characterization of the molecular mechanisms by which the levels of nuclear hormone receptor coactivator GRIP1 is regulated."
2005. European Congress of Endocrinology 3-7 September, Göteborg, Sweden.

Line L. Haugan Moi, Elton Richard Kisanga, Jennifer Gjerde, Gunnar Mellgren and Ernst A. Lien.
"Effects of low-dose tamoxifen treatment on expression of drug-metabolising enzymes in rat liver in relation to administration route."
2005. European Congress of Endocrinology 3-7 September, Göteborg, Sweden.

Glucokinase - the glucose sensor

Prosjektansvarlig: **Janne Molnes** (janne.molnes@pedi.uib.no), Universitetet i Bergen

Glucokinase – glukosesensoren i bukspyttkjertelens betaceller

Doktorgradsavhandlingen omhandler studier på enzymet glucokinase som blant annet finnes uttrykt i de insulinproduserende betacellene i bukspyttkjertelen. Prosjektet kan bidra til å kaste nytt lys over de molekylære mekanismene for hvordan diabetes utvikles.

Glucokinase (GK) funksjonerer som en sensor i betacellene ved å stimulere utskillelse av insulin som respons på forhøyede nivåer av glukose i blodet. MODY2 er en arvelig, ikke-insulinavhengig form for diabetes med lett forhøyet blodsukker. Denne tilstanden er assosiert med redusert aktivitet av GK, og skyldes en enkelt genfeil i GK. I studier utført av MODY-forskningsgruppen i Bergen (Njølstad et al., N. Engl. J. Med., 2001; Njølstad et al., Diabetes, 2003) er det vist at dobbeltmutasjoner i dette genet kan gi fullstendig tap av enzymaktivitet og forårsake en alvorlig form for nyfødtdiabetes. Den motsatte situasjonen eksisterer også, hvor enkeltmutasjoner i GK resulterer i økt enzymaktivitet, og derav kronisk økt utskillelse av insulin, noe som leder til vedvarende for lavt blodsukker (hypoglykemi). Det finnes altså et spekter av sykdommer assosiert med ulike mutasjoner i GK, noe som understreker dette enzymets avgjørende rolle i glukosebalansen. GK er et attraktivt mål for farmakologisk kontroll av glukose-stoffskiftet. Nylig ble det oppdaget en klasse syntetiske molekyler som har evnen til å øke aktiviteten til enzymet, og disse GK-aktivatorene har en potensiell nytteverdi i behandlingen av type 2 diabetes.

Den tredimensjonale struktur av humant GK er nylig blitt kjent og er et viktig utgangspunkt for det aktuelle prosjekt. Strukturen er et verktøy for å studere sammenhengen mellom struktur og funksjon av GK spesielt i relasjon til MODY2, nyfødt diabetes og hypoglykemi. Den normale formen av enzymet, samt utvalgte sykdomsrelaterte mutasjoner studeres og deres strukturelle og enzymologiske egenskaper karakteriseres. Resultatene forventes å bidra til en dypere forståelse av den molekylære mekanisme for den svekkede funksjonen av enkelte mutante former av enzymet.

En sentral problemstilling er å forstå hvorledes binding av glukose til GK initierer en omfattende endring i enzymets struktur (konformasjon) fra en inaktiv til en aktiv form. Dette er en langsom prosess, og kan således studeres i sann tid ved hjelp av ulike biofysiske metoder. Sentralt i prosjektet fram til i dag har vært å evaluere intrinsic tryptophan fluorescence spektroskopi som en slik metode, og resultater så langt har tydelig vist at dette er en svært velegnet og verdifull metode for slike studier. Vi har undersøkt effekt av substratbinding til det normale enzymet og nå står en rekke mutante former av enzymet for tur. Slike konformasjonsstudier av villtype enzymet samt utvalgte mutante former vil bidra til økt forståelse av den molekylære sykdomsmekanisme.

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Bjørkhaug L, Molnes J, Søvik O, Njølstad PR, Flatmark T.
"Ubiquitination of the pancreatic glucose sensor glucokinase"
Abstrakt. Norsk Biokjemisk Selskaps 42. kontaktmøte, Storefjell 19. - 22. januar 2006.

Molnes J, Bjørkhaug L, Molven A, Søvik O, Njølstad PR, Flatmark T.
"Substrate-induced conformational states and transitions in human pancreatic glucokinase. Relation to the kinetic cooperativity of this monomeric enzyme."
Abstrakt. Norsk Biokjemisk Selskaps 42. kontaktmøte, Storefjell 19. - 22. januar 2006.

Forskningsprosjekt 911214:

Perinatale faktorerers påvirkning på voksenlivet

Prosjektansvarlig: **Dag Moster** (dmos@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Perinatale faktorerers påvirkning på voksenlivet

Bedret overlevelse av alvorlig syke nyfødte har medført frykt for øket forekomst av mennesker med funksjonsforstyrrelser. Vi har i dag rimelig god oversikt over risiko for død og alvorlig hjerneskader i barnealder, men atskillig mindre oversikt over hvordan det går med de som overlever uten hjerneskader når de har passert barne- og ungdomsalder.

Etter hvert som nyfødtmedisinen kunne vise til stadig bedre resultater for overlevelse av alvorlig syke nyfødte fra slutten av 70-tallet og utover 80-tallet, fryktet man at økt overlevelse ville medføre en øket forekomst av mennesker med funksjonsforstyrrelser. De fleste oppfølgingsstudier som søker å besvare dette, avsluttes imidlertid ved tenåringsalder. Vi har i dag rimelig god oversikt over risiko for død og alvorlig hjerneskader i barnealder, men atskillig mindre oversikt over hvordan det går med de som overlever uten hjerneskader når de har passert barne- og ungdomsalder. Hensikten med prosjektet er å undersøke hvordan barn som overlever på tross av ugunstige perinatale forhold som for tidlig fødsel, lav fødselsvekt, seteleie, dårlig Apgarscore etc klarer seg som voksne i forhold til utdanning, inntekt, arbeids- og familieforhold og kriminalitet.

I dette prosjektet er opplysninger fra Medisinsk fødselsregister som har informasjon om alle fødsler i landet siden 1967 koblet til opplysninger om arbeidsledighetstrygd, og andre trygdeytelser fra Rikstrygdeverket, opplysninger om utdanningsnivå, inntekt og familiestruktur fra Statistisk Sentralbyrå og opplysninger om straffereaksjoner fra Det sentrale straffe og politiopplysningsregister. På denne måten kan vi undersøke hvilke konsekvenser ugunstige perinatale forhold har på funksjonsnivå i voksenlivet. Få andre land er i stand til å gjennomføre en tilsvarende undersøkelse i samme målestokk.

Forskningsprosjekt 911044:

Ortopediske bensementer

Prosjektansvarlig: **Anders Mølster** (anders.moelster@kir.uib.no), Helse Bergen HF og Universitetet i Bergen

Biomaterialer

Biomaterialer er et bredt felt som spenner fra vurdering kliniske problemstillinger til grunnforskningstema innen f.eks. nanovitenskap og biologisk forskning og omfatter ingeniørfag og naturvitenskaplige disipliner, både biologiske, kjemiske og fysiske problemstillinger.

Biomekanisk testing/simulering er, og vil være en viktig virksomhet, spesielt for den klinikknære vurderingen av metoder og utstyr for frakturfiksering. Dette er å anse som et servicelaboratorium. Dette har fungert i flere år i samarbeid med odontologiske miljø, hvor det disponeres avansert testestyr. Mekanisk simulering og testing inngår ofte som komponenter i prosjekter som har mer grunnforskningspreget innretning, f.eks. produksjon av slitasjepartikler. Kjemisk analyse er sentralt. Vi har opparbeidet et nært samarbeid med analysemiljøene ved Institutt for geovitenskap og elektronmikroskopisk felleslaboratorium. Dette gir oss muligheter til å benytte meget avansert analyseutstyr innen sin klasse, f.eks. ICP-MS, laser ablation, field emission scanning mikroskopi o.l. Analyse av organiske stoffer, f.eks. utlekkprodukt fra plastmaterialer, er tilgjengelig via oral farmakologi. Vi har spesiell kompetanse på ekstremt lav-nivå spormetallanalyse i prøver fra pasienter.

Spesifikke problemstillinger:

Utlekk av spormetaller fra frakturimplantater. Vi har nylig avsluttet en større studie på serumnivå av spormetaller hos pasienter som får innsatt metallimplantater for å fiksere brudd i hoften. Dette arbeidet er et første skritt i en grundig gjennomgang av eventuelle effekter av at metall- og andre implantater forblir i kroppen i mange år, evt. livet ut. Dette prosjektet må sees i sammenheng med deler av vårt sementprosjekt, som så langt har fokusert på mekaniske egenskaper i ulike faser og med ulike test- og oppbevaringsbetingelser som simulerer klinisk situasjon.

Analyse og driftskostnader: kr 120 000,-

Bensementer er komplekse produkter som representerer en betydelig biologisk eksponeringsflate hos pasienter (Kuehn KD & al. 2005). Sementene inneholder bl.a. metaller som zirkon og barium (røntgenkontrast). Eventuelle utlekkstoffer og deres virkning, samt sementens samvirkning med metallimplantatet, er ikke tilstrekkelig belyst. Vi ønsker å utnytte vår spesielle analytiske kompetanse til å belyse forhold i ben/implantat/sementkomplekset, samt avgivelse fra både protesedeler og frakturimplantater (Warashina H & al. 2003). Det er inngått et samarbeid med Kysthospitalet i Hagevik v/ dr. med. Kari Indrekvam om dette prosjektet.

Vi har nå 3 vitenskapelige artikler inne til vurdering hos ulike internasjonale tidsskrifter

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Høl PJ, Bell K, Mølster A, Gjerdet NR
"Nickel contamination from an intravenous catheter used for infusion."
Scand J Clin Lab Invest. 2005;65(3):221-5
PMID: 16095051

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Gjerdet NR, Pedersen B, Behring J, Mølster A
"Are synonymous cortical screws equivalent? Surface and surface properties from two manufacturers"
Osteosynthesis and Trauma Care 2005;13:245-8

Korttidsprosjekt 911199:

Relation of EPA and DHA content in cellular membranes of red blood cells to clinical outcome in patients hospitalized with chest pain

Prosjektansvarlig: **Dennis W.T. Nilsen** (dnilsen1@chello.no), Universitetet i Bergen

Omega-3 index ved akutt koronarsykdom.

Vi har vist at høydosetilskudd av n-3 fettsyrer har en gunstig effekt på flere biokjemiske markører for koronar hjertesykdom, men det er fortsatt uklart om dette gir uttelling i form av en klinisk gevinst hos koronarsyke med et høyt inntak av omega-3 i kosten.

Det er utviklet en Omega-3 Index (Harris et al. Circ 2004;110:1645-1649) basert på bestemmelse av eicosapentaensyre (EPA) og docosahexaensyre (DHA) i membraner fra røde blodceller (RBC). Undertegnede har innledet et faglig samarbeid med Prof. William S. Harris i Kansas City, USA. Vår hypotese er basert på at omega-3 indeksen kan anvendes som en prognosemarkør hos pasienter som presenterer med et akutt koronart syndrom (ACS). Vi har foreløpig målt denne indeksen hos 470 ACS pasienter fra vårt eget distrikt hvor inntaket av fisk er høyt. Disse pasientene inngår i en større prognosestudie og er fulgt opp med jevnlig kontroll i 2 år. Endepunktanalysen er avsluttet og vi planlegger å publisere disse resultatene i 2006. I det neste arbeidet ønsker vi å relatere omega-3 indeksen til kliniske endepunkter hos brystmertepasienter uten akutt myokardskade ved studieinkludering. I en substudie har vi sett på omega-3 indeksens betydning for plutselig hjertedød. I neste omgang tar vi sikte på å foreta tilsvarende undersøkelser av pasienter med akutte brystmerter rekruttert fra et distrikt hvor det ikke anvendes et regulært inntak av fisk i kosten, slik at vi kan foreta en sammenligning av omega-3 indeksen i de to populasjonene og vurdere dens betydning i forhold til andre prognosemarkører. Denne problemstillingen blir gjenstand for en pilotundersøkelse i 2006. Samlet sett regner vi med i løpet av et års tid å ha resultater til fire artikler - tre av disse inngår i et planlagt doktorgradsarbeid og den fjerde vil kunne danne grunnlag for en ny PhD oppgave.

Forskningsprosjekt 911008:

Functional genomics and diabetes in Norway

Prosjektansvarlig: **Pål Rasmus Njølstad** (pal.njolstad@joslin.harvard.edu), Universitetet i Bergen

Funksjonell genomikk og diabetes i Norge

Seinere års forskning har medført at man nå vet mer om de genetiske årsakene til diabetes. Dette har stor betydning for diagnose og behandling.

Diabetes har dramatisk økende hyppighet og betyr derfor stadig mer for befolkningens helse. Genetiske faktorer er viktige for hvorfor og hvordan diabetes utvikles, men kunnskapen om disse er fortsatt mangelfull. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) er en arvelig diabetes-type med redusert insulin-utskillelse. Studier av MODY er viktige for presis diagnose, behandling og prognose av denne pasientgruppen, og fordi MODY er en modell for folkesykdommen type 2 diabetes.

Målene for våre molekylære og epidemiologiske studier i et familie- og populasjonsbasert perspektiv er å fastslå forekomsten av MODY ved å bruke Norsk MODY-register og HUNT-studien fra Nord-Trøndelag, å finne nye diabetesgener, å undersøke om vanlige varianter i MODY-gener kan føre til en økt risiko for type 2 diabetes, og å undersøke funksjonelle aspekter av MODY-genvarianter for å finne mekanismer som kan forbedre diagnostikk og dermed behandling. Forskningsgruppen, lokalisert hovedsakelig til Barneklubben og Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Haukeland Universitetssykehus og Universitetet i Bergen, har etablert samarbeid med leger ved regionale sykehus, NTNU i Trondheim (HUNT), Ullevål-Aker Diabetesforskningscenter, FUGE-plattformene CIGENE på Ås, HUNT ved NTNU, PROBE og MIC ved UiB og samt forskningsgrupper i Chicago, Philadelphia, Exeter, København og Boston.

Med utgangspunkt i MODY-registeret, har vi studert forekomst av mutasjoner i ulike MODY-gener i Norge. Gendefektene er også undersøkt ved funksjonelle analyser som ofte kunne forklare hvordan den normale funksjonen til genproduktene var forstyrret. Studiene inngår i to doktorgrader (Bjørkhaug 2003; Sagen 2005) og inkluderer publikasjoner i kvalitetstidsskrifter som JCEM, Human Molecular Genetics, Diabetes, New England Journal of Medicine og Nature Genetics.

Registeret har også vært et redskap for at vi i samarbeid med forskere i utlandet har funnet en helt ny årsak til at nyfødte kan få diabetes. Ved testing av barn med tilsynelatende insulin-krevende diabetes viste det seg at cellene som produserer insulin kunne la seg stimulere med tablett i stedet for insulinsprøyter, noe som er av vitenskapelig og praktisk betydning. Vi er med i styringsgruppen for en oppfølgingsstudie med nær 100 slike tilfeller fra hele verden og resultatene er svært interessante.

Ved en systematisk undersøkelse av hele arvematerialet til en stor familie fra Bergensregionen med MODY-diabetes, har vi nylig funnet et nytt diabetesgen. Det er utført detaljerte kliniske, genetiske og fysiologiske studier av denne familien, og funnene kaster nytt lys over forholdet mellom ulike celler med ulike funksjoner i bukspyttkjertelen. Vi undersøker nå hvordan diabetes kan oppstå på grunn av denne genfeilen. Samarbeid om funksjonelle studier av normalt og mutert genprodukt er initiert med forskere ved Harvard Medical School i Boston, hvor to fra gruppen (Njølstad, Ræder) hadde forskningsopphold i 2004-2005, og en til (Vesterhus) vil være i 2006. Målet er å etablere en transgen dyremodell. Studiene kan ha betydning for forståelsen av mekanismene bak utvikling av både type 1 og type 2 diabetes.

Sentralt for MODY-gruppens forskning er således å ta utgangspunkt i pasienter med diabetes og å bringe kunnskap fra kliniske og eksperimentelle analyser, som inkluderer molekylærgenetikk, funksjonell proteomikk og transgene mus, tilbake til sykehussengen igjen for målrettet utredning og behandling (translasjonsforskning).

6 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Shehadeh N, Bakri D, Njølstad PR, Gershoni-Baruch R
"Clinical characteristics of mutation carriers in a large family with glucokinase diabetes (MODY2)."
Diabet Med. 2005;22(8):994-8
PMID: 16026363

Bjørkhaug L, Johansson S, Raeder H, Thorsby PM, Undlien DE, Søvik O, Molven A, Sagen JV, Njølstad PR
"[Molecular diagnostics in diabetes mellitus]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(21):2968-72
PMID: 16276383

Bjørkhaug L, Bratland A, Njølstad PR, Molven A
"Functional dissection of the HNF-1alpha transcription factor: a study on nuclear localization and transcriptional activation."
DNA Cell Biol. 2005;24(11):661-9
PMID: 16274290

Sagen JV, Pearson ER, Johansen A, Spyer G, Søvik O, Pedersen O, Njølstad PR, Hattersley AT, Hansen T
"Preserved insulin response to tolbutamide in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers."
Diabet Med. 2005;22(4):406-9
PMID: 15787664

Sagen JV, Baumann ME, Salvesen HB, Molven A, Søvik O, Njølstad PR
"Diagnostic screening of NEUROD1 (MODY6) in subjects with MODY or gestational diabetes mellitus."
Diabet Med. 2005;22(8):1012-5
PMID: 16026366

Tammaro P, Girard C, Molnes J, Njølstad PR, Ashcroft FM
"Kir6.2 mutations causing neonatal diabetes provide new insights into Kir6.2-SUR1 interactions."
EMBO J. 2005;24(13):2318-30
PMID: 15962003

6 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Njølstad PR, Molven A, Søvik O.
"Diagnosis and management of MODY in a pediatric setting."
Pp. 84-93. In: Diabetes in Childhood and Adolescence (Eds. Chiarelli F, Dahl-Jørgensen K & Kiess W). Karger, Basel, Switzerland 2005. ISBN 3-8055-7766-4.

Sagen JV, Ræder H, Molven A, Søvik O, Njølstad PR
"Early-onset diabetes associated with a homozygous mutation in the hepatocyte nuclear factor (HNF)-1? gene"
European Congress of Endocrinology, Gotenburg, 2005

Njølstad PR, Abuelo D, Baevre H, Hansen T, Hathout E, Hogasen AKM, Molven A, Pedersen O, Phornphutkul C, Pontynen S, Pruhova S, Raeder H, Sagen JV, Shehadeh, N, Silva JML, Søvik O.
"Long-term effect of sulfonylurea in permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2."
ADA, San Diego, CA, 2005.

Njølstad PR, Abuelo D, Baevre H, Hansen T, Hathout E, Hogasen AKM, Molven A, Pedersen O, Phornphutkul C, Pontynen S, Pruhova S, Raeder H, Sagen JV, Shehadeh, N, Silva JML, Søvik O.
".Apparently insulin-dependent patients with neonatal diabetes due to mutations in Kir6.2 may be managed on sulfonylurea with sustained metabolic control rather than insulin injections."
EASD, Athens, Greece, 2005

Vesterhus M, Ræder H, Bindoff L, Bredrup C, Berstad A, Njølstad PR.
"Therapeutic study in a family with a novel diabetes syndrome with exocrine insufficiency."
NDF, Gardermoen, 2005

Molnes J, Bjørkhaug L, Molven A, Søvik O, Flatmark T, Njølstad PR.
"Glucokinase – the glucose sensor of the pancreatic beta-cell. From crystal structure to diabetes diagnosis and therapy."
Stipendiatkonferanse, Norges Diabetesforbund, Gardermoen, 2005:

1 doktorgrader er avlagt i 2005 med tilknytning til prosjektet:

Sagen J

"Clinical and molecular aspects of monogenic diabetes mellitus"

November 2005

Hovedveileder: Oddmund Søvik, Pål R. Njølstad

Strategiske midler - belønning NFR 911143:

Pediatri (NFR-evaluering)

Prosjektansvarlig: **Pål Rasmus Njølstad** (Pal.Njolstad@pedi.uib.no), Helse Bergen HF og Universitetet i Bergen

Årsaker til og behandling av spedbarnsdiabetes

Ved Barneklubben er et viktig mål å kunne kombinere basalfaglig og klinisk forskning. Diabetesforskningsgruppen har vært med på å kartlegge en ny årsak til nyfødtdiabetes, og funnet at denne typen kan behandles med tabletter i stedet for insulinsprøyter. En stor internasjonal behandlingsstudie pågår nå.

Diabetes er en folkesykdom med dramatisk økende forekomst. Sentralt i prosessen som leder til diabetes, er en svikt i de såkalte betacellene i bukspyttkjertelen. Det er disse cellene som produserer insulin. De inneholder proteinet Kir6.2 som har som oppgave å måle hvor mye energi det er i cellene. Når man nettopp har spist, er energitilgangen god, og da sender Kir6.2 et signal videre for at insulin skal bli skilt ut i blodet.

Vel 20 barn med nyfødtdiabetes der årsaken var ukjent ble opprinnelig studert. Spedbarnsdiabetes er en sjelden tilstand, slik at internasjonale kontakter og samarbeid var nødvendig. Omtrent halvparten viste seg å ha mutasjoner i Kir6.2. Barna hadde litt lavere fødselsvekt enn vanlig. De fikk diabetes før seks måneders alder og var blitt oppfattet å være helt avhengige av daglige insulinsprøyter. I de fleste tilfellene var foreldrene friske og genfeilen nyoppstått. Leger bør derfor tenke på en mulig genetisk forklaring på diabetes som oppstår i første leveår, selv om det ikke er diabetes hos andre i familiene. Mutasjonen førte til at Kir6.2 ikke funksjonerte som det skulle. Proteinene hadde mistet evnen til å varsle cellen når energitilgangen var god. Signalet videre og dermed insulinutskillelsen stoppet opp, og konsekvensen var diabetes. I den første studien (New England Journal of Medicine i 2004) ble det gjort funn som tydet på at effekten av genfeilen hos pasientene kunne oppheves med legemiddelet sulfonylurea. Det ble i neste studie gjort et behandlingsforsøk. Først ble en pasient fra Bergen testet. Det ble raskt klart at det var mulig å gjenopprette insulinproduksjonen hos henne, og en internasjonal behandlingsprotokoll ble igangsatt. Flere barn kunne erstatte insulinsprøytene med tabletter. Blodprøver viste at kontrollen over blodsukkeret faktisk var minst like god som før (Diabetes, 2004). Dette har stor praktisk betydning for barna og familiene deres siden man slipper de hyppige insulinsprøytene. Det å påvise den genetiske defekten kan således ha stor betydning for behandlingen av diabetes som oppstår i første leveår. Diabetesforskningsgruppen er nå med å lede en stor internasjonal behandlingsstudie. Leder for dette prosjektet, professor Njølstad, var i 2004-5 gjesteprofessor ved Joslin Diabetes Center ved Harvard Medical School i Boston.

27 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Berg A, Greve G, Hirth A, Rosland GA, Norgård G
"[Evaluation of cardiac murmurs in children]"
Tidsskr Nor Lægeforen. 2005;125(8):1000-3
PMID: 15852070

Øymar K, Aksnes L
"Increased levels of urinary leukotriene E4 in children with severe atopic eczema/dermatitis syndrome."
Allergy. 2005;60(1):86-9
PMID: 15575936

Norgård G, Greve G, Rosland GA, Berg A
"[Referral practice and clinical assessment of heart murmurs in children]"
Tidsskr Nor Lægeforen. 2005;125(8):996-8
PMID: 15852069

Bjørkhaug L, Bratland A, Njølstad PR, Molven A
"Functional dissection of the HNF-1alpha transcription factor: a study on nuclear

localization and transcriptional activation."
DNA Cell Biol. 2005;24(11):661-9
PMID: 16274290

Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E
"Daily Duration of Vitamin D Synthesis in Human Skin with Relation to Latitude,
Total Ozone, Altitude, Ground Cover, Aerosols and Cloud Thickness."
Photochem Photobiol. 2005
PMID: 15934795

Sagen JV, Baumann ME, Salvesen HB, Molven A, Søvik O, Njølstad PR
"Diagnostic screening of NEUROD1 (MODY6) in subjects with MODY or gestational
diabetes mellitus."
Diabet Med. 2005;22(8):1012-5
PMID: 16026366

Shehadeh N, Bakri D, Njølstad PR, Gershoni-Baruch R
"Clinical characteristics of mutation carriers in a large family with glucokinase
diabetes (MODY2)."
Diabet Med. 2005;22(8):994-8
PMID: 16026363

Tammaro P, Girard C, Molnes J, Njølstad PR, Ashcroft FM
"Kir6.2 mutations causing neonatal diabetes provide new insights into Kir6.2-SUR1
interactions."
EMBO J. 2005;24(13):2318-30
PMID: 15962003

Midtbø H, Hirth A, Norgård G, Greve G
"[Do patients with ventricular septal defect need endocarditis prophylaxis?]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(23):3256-8
PMID: 16327848

Smith-Sivertsen T, Rørtveit G, Gulsvik A, Bakke PS, Skadberg B
"[An interdisciplinary educational program about pulmonary obstructive disease
in family practice]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(4):465
PMID: 15742027

Elgen I, Johansson KA, Markestad T, Sommerfelt K
"A non-handicapped cohort of low-birthweight children: growth and general health
status at 11 years of age."
Acta Paediatr. 2005;94(9):1203-7
PMID: 16278985

Veldtman GR, Wilson GJ, Peirone A, Hartley A, Estrada M, Norgard G, Leung RK, Visram N, Benson LN
"Radiofrequency perforation and conventional needle percutaneous transseptal
left heart access: pathological features."
Catheter Cardiovasc Interv. 2005;65(4):556-63
PMID: 16010688

Kashala E, Elgen I, Sommerfelt K, Tylleskar T
"Teacher ratings of mental health among school children in Kinshasa, Democratic
Republic of Congo."
Eur Child Adolesc Psychiatry. 2005;14(4):208-15
PMID: 15981132

Bjørkhaug L, Johansson S, Raeder H, Thorsby PM, Undlien DE, Søvik O, Molven A, Sagen JV, Njølstad PR
"[Molecular diagnostics in diabetes mellitus]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(21):2968-72
PMID: 16276383

Berg A, Søvik O, Hirth A
"[Fluid management and the risk of cerebral oedema in children with diabetic
ketoacidosis]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(21):2932-5
PMID: 16276374

Kashala E, Tylleskar T, Elgen I, Kayembe K, Sommerfelt K
"Attention deficit and hyperactivity disorder among school children in Kinshasa,
Democratic Republic of Congo."
Afr Health Sci. 2005;5(3):172-81

PMID: 16245986

Sagen JV, Pearson ER, Johansen A, Spyer G, Søvik O, Pedersen O, Njølstad PR, Hattersley AT, Hansen T
"Preserved insulin response to tolbutamide in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers."
Diabet Med. 2005;22(4):406-9
PMID: 15787664

Høie B, Mykletun A, Sommerfelt K, Bjørnaes H, Skeidsvoll H, Waaler PE
"Seizure-related factors and non-verbal intelligence in children with epilepsy. A population-based study from Western Norway."
Seizure. 2005;14(4):223-31
PMID: 15893478

Bjerknes R
"[How to identify adrenal cortex suppression in children treated with inhalation steroids?]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(15):2033
PMID: 16114125

Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E
"Daily duration of vitamin d synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness."
Photochem Photobiol. 2005;81(6):1287-90
PMID: 16354110

Enger PØ, Svendsen F, Sommerfelt K, Wester K
"Shunt revisions in children--can they be avoided? Experiences from a population-based study."
Pediatr Neurosurg. 2005;41(6):300-4
PMID: 16293949

Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Røksund OD, Bakke P, Thorsen E
"Assessment of lung volumes in children and adolescents: comparison of two plethysmographic techniques."
Clin Physiol Funct Imaging. 2005;25(1):62-8
PMID: 15659083

Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Røksund O, Aksnes L, Øymar K
"Characteristics of asthma and airway hyper-responsiveness after premature birth."
Pediatr Allergy Immunol. 2005;16(6):487-94
PMID: 16176395

Kashala E, Elgen I, Sommerfelt K, Tylleskär T, Lundervold A
"Cognition in African children with attention-deficit hyperactivity disorder."
Pediatr Neurol. 2005;33(5):357-64
PMID: 16243224

Veldtman GR, Norgard G, Wählander H, Garty Y, Thabit O, McCrindle BW, Lee KJ, Benson LN
"Creation and enlargement of atrial defects in congenital heart disease."
Pediatr Cardiol. 2005;26(2):162-8
PMID: 15868326

Zadinello M, Greve G, Liu XQ, Barbosa JR, Schulze-Neick I, Wilkinson JL, Redington AN
"Angiotensin I converting enzyme genotype affects ventricular remodelling in children with aortic coarctation."
Heart. 2005;91(3):367-8
PMID: 15710723

Berg JP, Bjerknes R
"[Molecular diagnostics in endocrine diseases]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(21):2959-63
PMID: 16276381

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Njølstad PR, Molven A, Søvik O.
"Diagnosis and management of MODY in a pediatric setting."
Pp. 84-93. In: Diabetes in Childhood and Adolescence (Eds. Chiarelli F, Dahl-Jørgensen K & Kiess W). Karger, Basel, Switzerland 2005. ISBN 3-8055-7766-4.

3 doktorgrader er avlagt i 2005 med tilknytning til prosjektet:

Sagen J

"Clinical and molecular aspects of monogenic diabetes mellitus"

November 2005

Hovedveileder: Oddmund Søvik, Pål R. Njølstad

Graue M

"Health-related quality of life in adolescents with type 1 diabetes"

Mars 2005

Hovedveileder: Oddmund Søvik

Kashala E

"Mental health of African school children : epidemiological, clinical and neuropsychological studies from Kinshasa, The democratic republic of Congo ."

November 2005

Hovedveileder: Torkel Tylleskær

Livskvalitet hjå eldre kvinner med gjennomgått hjerteinfarkt

Prosjektansvarlig: **Tone Merete Norekvål** (tmno@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Livskvalitet hjå kvinner med gjennomgått hjerteinfarkt

Korleis opplever pasientane å ha gjennomgått livstrugande sjukdom? Ved Hjerateavdelingen på Haukeland Universitetssjukehus blir det gjennomført ei studie på kvinner med gjennomgått hjerteinfarkt sin opplevde livskvalitet og mestring etter heimkomst.

Frå 60 års alderen er kardiovaskulære sjukdommar den største trusselen mot eldre kvinners helse. Faktisk dør fleire kvinner av hjerte-karsjukdom enn av alle kreftsjukdommar til saman. Trass i dette viser det seg å vere manglande forskning rundt kvinner på dette feltet. Resultat frå studiar gjort hovudsakleg på menn har vist seg også å bli generalisert til kvinner. Denne studien har derfor kvinnehelse som fokus.

Dei tradisjonelle sjukelegheits- og dødelegheitsmål kan synast utilstrekkelege når helsetilstanden skal beskrivast. Ved å gjere bruk av pasienterfaringar i form av livskvalitetsforskning vil vi kunne utfylle dette bilete. Denne studien baserer seg på eigenvurdert helse og livskvalitet etter hjerteinfarkt som komplementert til tradisjonelle biomedisinske mål. Studiar har vist at helsepersonell og pårørande sin vurdering ikkje nødvendigvis stemmer overeins med slik pasienten ser det. At vi også tek inn pasientens perspektiv i vår kliniske praksis blir derfor av største viktighet.

Studien bygger på pasienterfaringar frå eldre kvinner som har gjennomgått ein livstrugande sjukdom; hjerteinfarkt. Studien er todelt der vi ved hjelp av spørjeskjema og intervju søker kunnskap om pasientens perspektiv på eiga helse og livskvalitet, samt innverknad av levevanar, symptom og andre konsekvensar av infarkt. Desse resultatane blir også samanlikna med rapportert livskvalitet hjå normalbefolkninga. Korleis ei positiv livsinstilling og mestring kan ha innverknad på helsa er også fokus for studien. Negative tankar og nedstemtheit sin effekt på kropp og sjukdomsforløp kan vere av stor klinisk tyding. Korleis ei positiv livsinstilling, og evne til å mobilisere mestringsressursar, verkar inn kan imidlertid vere av minst like stor interesse.

Vi ser ein reduksjon i liggetida etter gjennomgått hjerteinfarkt dei seinare åra. Dette representerer store utfordringar både for pasient, pårørande og helsepersonell. Pasientens rett til informasjon og helsepersonell sin plikt til å gi denne informasjonen er tydeleggjort i lovverket. Dette framtingar behovet for eit strukturert opplegg, men har vi kunnskap nok om korleis pasientane opplever sin situasjon etter livstrugande sjukdom til å kunne tilpasse opplegga mest mogeleg hensiktsmessig?

Prosjektet vil bidra til å sette søkjelys mot hjerteinfarkt som den største trusselen mot helsa til eldre kvinner, samt fokusere på korleis kvinnene sjølv, pårørande og vi som helsepersonell kan handtere dette. Hovudmålet er å kunne bidra til auka kunnskap om kvinner sin opplevde livssituasjon etter hjerteinfarkt. Vidare at denne kunnskapen, basert på forskingsdata frå kvinner, skal kunne bidra til ei betra oppfølging.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Moons P, Norekvål TM

"Is sense of coherence a pathway for improving the quality of life of patients who grow up with chronic diseases? A hypothesis."

Eur J Cardiovasc Nurs. 2005

PMID: 16298552

Norekvål TM, Fålun N, Alm C

"Cardiovascular nursing in Norway--on the move."

5 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Norekvål, T. M.

"Positive life changes in Women post MI – a possibility?"

European Society of Cardiology (ESC) Congress, Stockholm 3.-7. september

Norekvål, T. M., Fridlund, B., Nordrehaug, J.E., K. N., Hanestad, B. R.

"A Research design of a Study into Female MI Survivors of 60+."

European Academy of Nursing Science (EANS). Manchester 7.-17. juni.

Norekvål, T. M., Fridlund, B., Nordrehaug, J.E., Shandiz, K. N., Hanestad, B. R.

"Livskvalitet hjå kvinner med gjennomgått hjerteinfarkt."

LKS seminar Kristiansand 21.-23. april

Norekvål, T. M.

"Positive life changes post MI."

5th Annual spring meeting in Cardiovascular Nursing, Basel 11.-12. March

Norekvaal, T. M., Fridlund, B., Nordrehaug, J.E., Shandiz, K. N., Hanestad, B. R.

"Quality of life in elderly women after myocardial infarction"

5th Annual spring meeting in Cardiovascular Nursing, Basel 11.-12. March. European Journal of Cardiovascular Nursing vol 4 ,
1,pp 75.

Forskningsprosjekt 911028:

WENBIT - Vestnorsk B-vitaminstudie

Prosjektansvarlig: **Ottar Nygård** (onyg@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen

WENBIT. Vestnorsk B-vitaminstudie.

WENBIT studien undersøker om tilskudd av B-vitaminer bedrer helsen og leveutsiktene for 3000 hjertepasienter ved Haukeland og Stavanger Universitetssykehus. Studien ble avbrutt oktober 2005 da en annen norsk studie NORVIT fant mulig ugunstig effekt av B-vitaminer etter akutt hjerteinfarkt. Resultatene av WENBIT vil foreligge høsten 2006.

WENBIT studien undersøker om tilskudd av B-vitaminer bedrer helsen og leveutsiktene for 3000 hjertepasienter ved Haukeland og Stavanger Universitetssykehus. Studien ble startet i år 2000, var planlagt avsluttet i 2006, men ble avbrutt i oktober 2005 da en annen norsk studie NORVIT fant en mulig ugunstig effekt av B-vitaminer etter akutt hjerteinfarkt. En stor andel av pasientene i WENBIT har fått utført ballongblokkering og metallstenting (PCI), og det er utført ny hjertekateterisering på 350 slike pasienter for å vurdere endring i kransåresykdommen. Det er samtidig utført ultralyd fra innsiden av kransårene for å vurdere tilbakefall i selve stenten.

Hovedresultatene fra WENBIT vil trolig foreligge høsten 2006. Studien vil da evt kunne bekrefte at hjertepasienter ikke har nytte av B-vitamintilskudd. Tidligere er det vist at verken C- eller E-vitamintilskudd bedrer helsen eller leveutsiktene til pasienter med kransåresykdom.

To tidligere studier har gitt motsatte resultater når det gjelder effekten av B-vitaminer etter PCI.

Resultatene fra ultralydsundersøkelsene i WENBIT vil med stor sikkerhet kunne si om B-vitaminene har effekt på tilbakefall etter utblokkering av forsnevninger i kransårene.

I alt 2.500 av WENBIT pasientene leverte spørreskjema om kosthold ved oppstart i studien. Det er i stor grad uklart i hvilken grad et sunt kosthold har betydning for helsen til hjertepasienter som allerede behandles med en rekke hjertemedisiner. Kostholdsdataene i WENBIT vil bli svært verdifulle for å studere denne problemstillingen. Blant annet blir det undersøkt om kostholdet kan forklare hvorfor det er sterk sammenheng mellom benskjørhet og hjertekarsykdom. Vi samarbeider her med forskere både ved Rikshospitalet og i Danmark. Den danske gruppen har også bidratt sterkt i flere publikasjoner der vi har studert basale mekanismer knyttet til B-vitaminmangel, særlig av vitamin B-12.

WENBIT er den største kliniske studien som er gjennomført i Helse vest. Den er utført med minimal industristøtte, men med svært verdifulle bidrag fra offentlige og private forskningsorganisasjoner, offentlige helsemyndigheter inklusive helse Bergen / Helse vest, og særlig fra de to kliniske avdelingene.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Gavasso S, Nygård O, Pedersen ER, Aarseth JH, Bleie O, Myhr KM, Vedeler CA
"Fcgamma receptor IIIA polymorphism as a risk-factor for coronary artery disease."
Atherosclerosis. 2005;180(2):277-82
PMID: 15910853

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

de Bree A, van der Put NM, Mennen LI, Verschuren WM, Blom HJ, Galan P, Bates CJ, Herrmann W, Ullrich M, Dierkes J, Westphal S, Bouter LM, Heine RJ, Stehouwer CD, Dekker JM, Nijpels GN, Araujo F, Cunha-Ribeiro LM, Refsum H, Vollset S, Nygård O, Ueland PM.
"Prevalences of hyperhomocysteinemia, unfavorable cholesterol profile and hypertension in European populations."
Eur J Clin Nutr. 2005 Apr;59(4):480-8

Legesøkningsatferd og pasientpreferanser for valg av behandling belyst ved tilstanden urinkontinens hos kvinner

Prosjektansvarlig: **Máire O`Donnell** (maire.odonnell@isf.uib.no), Universitetet i Bergen

Urinary incontinence: studies in treatment decisions

The purpose of this study is to increase our knowledge about help-seeking behaviour and preferences for involvement in treatment decision-making among women with urinary incontinence

The purpose of this study is to increase our knowledge about help-seeking behaviour and preferences for involvement in treatment decision-making among women with urinary incontinence.

Urinary incontinence (UI) is a common condition among women with as many as 25-40% of adult women having UI. UI can be treated successfully leading to an improvement in the quality of life of those with the condition. Different treatment options exist which can be provided either in a general practice or hospital setting depending on the type of treatment proposed.

Despite treatment options being available only a fourth of women with UI have consulted a doctor about their condition. Many of the explanations given to explain why women do not seek help for UI relate to women's lack of knowledge of UI and treatment options. It is important for clinicians and health care planners to know how many women seek help about their UI and what factors characterise them as a group so that they can estimate patient load and consider more active ways of informing women with UI about their condition and treatment options.

In recent years there has been a move towards involving patients more in decisions about their health care. Previous research on people's preferences for involvement in health-care decisions has provided conflicting results. Some studies have found that people want to be more involved in treatment decision-making and others have reported that many people prefer to leave treatment decisions to their doctors. It is therefore important to ask people if they want to be involved in decisions about their health care and what factors might influence people's preferences for involvement. Health care professionals' awareness of patients' preferences for involvement in decision-making can help improve communication between doctors and patients and the quality of care provided.

In this study, using data collected from postal questionnaires in different European countries we plan to look at:

The number of women with UI who consult a doctor about their condition and factors associated with help-seeking behaviour, the types of health care professionals women consult about their UI; and Patients' preferences for involvement in treatment decision-making and factors associated with these preferences.

Completed research:

Help-seeking behaviour and associated factors: In a study of help-seeking behaviour in women with urinary incontinence in France, Germany, Spain and the UK we found that 31% of women had consulted a doctor about their UI. More women consulted a doctor in France and Germany than in the UK and Spain. Previous studies have shown that women are more likely to consult a doctor about their UI as they get older or as the problem gets worse and more 'bothersome'. We found that in addition to these factors that women's general health care behaviour was also associated with help-seeking with women who had visited their doctor more often, were more likely to make regular check up appointments with their doctor, and were willing to take long term medication were also more likely to see a doctor about their UI. Women who had discussed their UI with others were also more likely to have seen a doctor about their UI.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

O'Donnell M, Lose G, Sykes D, Voss S, Hunskaar S
"Help-seeking behaviour and associated factors among women with urinary incontinence
in France, Germany, Spain and the United Kingdom."
Eur Urol. 2005;47(3):385-92; discussion 392
PMID: 15716205

Strategiske midler - belønning NFR 911246:

Fagområdet hode/hals

Prosjektansvarlig: **Jan Olofsson** (jan.olofsson@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Fremragende forskning ved Øre-nese-halsavdelingen (ekstern evaluering)

NFRs eksterne forskningsevaluering gav Øre-nese-halsavdelingen en meget god vurdering. Forskningen, spesielt innen tumorimmunologi ble spesielt framhevet. Vi ble bedømt til å ha et internasjonalt konkurransemessig forskningsprogram og en realistisk framtidsplanlegging.

Øre-nese-halsavdelingen fikk pga. NFRs eksterne evaluering midler for 2005, som vi også håper vil bli kontinuert i framtiden. Styrken i avdelingen har vært symbiosen mellom klinikk og universitetsside med en sjef for begge enheter. Her har de sammenlagte ressursene kunnet utnyttet maksimalt. Vi har hatt et meget godt samarbeid med FFS og med Broegelmanns forskningslaboratorium. Dessverre er mange av de universitetsansatte bundet opp med undervisningsaktivitet med nå 4 kull studenter pr. år. Forskningsaktiviteten har spesielt vært fokusert på head & neck onkologi og cancerimmunologi med 2 stipendiater (Kenneth Kross og Carla Olsnes) og en postdoc (John-Helge Heimdal - 50 %) som er involvert i dette med Hans Jørgen Aarstad som leder. Vi har og en sykepleier ansatt som stipendiat (Anne Kari Aarstad) hva gjelder livskvalitetsundersøkelser på pasienter som behandles og er behandlet for cancer innen hals-hoderegionen.

I tillegg til dette har vi et internasjonalt samarbeid med Poznan i Polen, der vi har hatt besøk av 2 leger i varierende tidsrom som har utført immunohistokjemiske undersøkelser på oralcancer og larynxcancer med korrelasjon til metastasering til halsens lymfeknuter og prognose. Disse undersøkelser er gjort på Felles Forskningssenter der vi har moderne utstyr for denne type målinger. En annen del av vår virksomhet er fokusert på mucosal immunologisk forskning sammen med Roland Jonsson på Broegelmanns forskningslaboratorium og Åke Davidsson fra Örebro. Vi har her en stipendiat (Jens-Christian Eriksson) som er involvert i dette, liksom en øre-nese-halslege fra Oslo. I tillegg til dette har vi et Nasjonalt kompetansesenter for vestibulære sykdommer som har avgitt en separat rapport.

Tumores på hørselsnerven (acusticusnevrinom) og kirurgi på det indre øret og skallebasis er også en multiregional funksjon ved ØNH-avdelingen og som koordineres av professor Per Møller. Her finnes et godt samarbeid med Nevrokirurgisk avdeling (Erling Myrseth og Paal-Henning Pedersen) og med nevroradiologene (Jostein Kråkenes). Erling Myrseth holder på med en avhandling når det gjelder livskvalitetsundersøkelser etter behandling av acusticusnevrinom kirurgisk/translabryntært, dvs. gjennom øret eller via bakre skalleprop eller med gammakniv. Professor Per Møller er her involvert som delveileder.

Vi har også i 2005 lagt grunn for oppstart av nyfødtscreening, utarbeiding av retningslinjer hva gjelder morbus Menierebehandling og mestring av tinnitus (øresus) med en spesielt ansatt audiopedagog for dette. Vi kommer også til å fokusere mer på rehabiliteringssiden etter diagnostikk av vestibulære sykdommer og vil under våren 2006 ansette en fysioterapeut for dette.

15 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Nathan RA, Eccles R, Howarth PH, Steinsvåg SK, Togias A
"Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis."
J Allergy Clin Immunol. 2005;115(3 Pt 2):S442-59
PMID: 15746882

Szodoray P, Alex P, Jonsson MV, Knowlton N, Dozmorov I, Nakken B, Delaleu N, Jonsson R, Centola M
"Distinct profiles of Sjögren's syndrome patients with ectopic salivary gland germinal centers revealed by serum cytokines and BAFF."
Clin Immunol. 2005;117(2):168-76

PMID: 16126006

Myrseth E, Møller P, Pedersen PH, Vassbotn FS, Wentzel-Larsen T, Lund-Johansen M
"Vestibular schwannomas: clinical results and quality of life after microsurgery
or gamma knife radiosurgery."
Neurosurgery. 2005;56(5):927-35; discussion 927-35
PMID: 15854240

Aarstad AK, Aarstad HJ, Bru E, Olofsson J
"Psychological coping style versus disease extent, tumour treatment and quality
of life in successfully treated head and neck squamous cell carcinoma patients."
Clin Otolaryngol. 2005;30(6):530-8
PMID: 16402979

Jonsson MV, Szodoray P, Jellestad S, Jonsson R, Skarstein K
"Association between circulating levels of the novel TNF family members APRIL
and BAFF and lymphoid organization in primary Sjögren's syndrome."
J Clin Immunol. 2005;25(3):189-201
PMID: 15981083

Moen K, Bertelsen LT, Hellem S, Jonsson R, Brun JG
"Salivary gland and temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis:
relation to disease activity."
Oral Dis. 2005;11(1):27-34
PMID: 15641964

Moen K, Kvalvik AG, Hellem S, Jonsson R, Brun JG
"The long-term effect of anti TNF-alpha treatment on temporomandibular joints,
oral mucosa, and salivary flow in patients with active rheumatoid arthritis: a pilot study."
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005;100(4):433-40
PMID: 16182164

Storaas T, Steinsvåg SK, Florvaag E, Irgens A, Aasen TB
"Occupational rhinitis: diagnostic criteria, relation to lower airway symptoms
and IgE sensitization in bakery workers."
Acta Otolaryngol. 2005;125(11):1211-7
PMID: 16353405

Lybak S, Olofsson J
"Ultrasound of the abdomen and total bone scintigraphy in patients with cancer
of the head and neck."
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2005;262(11):887-9
PMID: 16273413

Garberg H, Jonsson R, Brokstad KA
"The serological pattern of autoantibodies to the Ro52, Ro60, and La48 autoantigens
in primary Sjögren's syndrome patients and healthy controls."
Scand J Rheumatol. 2005;34(1):49-55
PMID: 15903026

Aarstad HJ, Aarstad AK, Heimdal JH, Olofsson J
"Mood, anxiety and sense of humor in head and neck cancer patients in relation
to disease stage, prognosis and quality of life."
Acta Otolaryngol. 2005;125(5):557-65
PMID: 16092551

Delaleu N, Jonsson R, Koller MM
"Sjögren's syndrome."
Eur J Oral Sci. 2005;113(2):101-13
PMID: 15819815

Olsnes C, Heimdal JH, Kross KW, Olofsson J, Aarstad HJ
"Viable head and neck tumor spheroids stimulate in vitro autologous monocyte
MCP-1 secretion through soluble substances and CD14/lectin-like receptors."
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2005;262(12):953-60
PMID: 16328410

Kross KW, Heimdal JH, Olsnes C, Olofsson J, Aarstad HJ
"Head and neck squamous cell carcinoma spheroid- and monocyte spheroid-stimulated
IL-6 and monocyte chemotactic protein-1 secretion are related to TNM stage, inflammatory state and tumor
macrophage density."
Acta Otolaryngol. 2005;125(10):1097-104

PMID: 16298793

Steinsvåg SK, Florvaag E

"[Vaccination against allergy--why and how]"

Tidsskr Nor Lægeforen. 2005;125(11):1489-90

PMID: 15940315

7 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Steinsvåg, S

"Sammenheng mellom øvre og nedre luftveier"

Allergi i Prakssis, 2005, nr.1, s. 24

Olofsson, J

"Concerning "The role of the CO2 laser in the management of laryngotracheal stenosis: a survey of 100 cases""

Eur Arch Otorhinolaryngology, 2005, v 262, s 601

Heimdal JH, Nygaard SJT, Olofsson J

"En fire år gammel gutt med hovent kinn etter et fall"

Tidsskrift for den norske Lægeforening 2005, v 125, nr 17, s 2368

Davidsson Å, Eriksson JC, Rudblad S, Brokstad KA

"Influenza Specific Serum IgE is Present in Non-Allergic Subjects"

Scandinavian Journal of Immunology, 2005, v 62, s 560

Heimdal JH, Halvorsen T, Røksund O, Skadberg B, Olofsson J

"Abstract: Visualising exercise induced laryngeal dysfunction"

Eur Arch Otolaryngology 2005, v 262, nr 12, s 953

Heimdal JH, Moen G, Olofsson J

"Abstract: The asymmetric larynx revisited"

Eur Arch Otorhinolaryngology, 2005, v 262, nr 12, s 953

Kross K, Olsnes C, Heimdal JH, Olofsson J

"Abstract: Tumour associated macrophages secrete IL-6 within HNSCC tissue"

Clinical Otolaryngology, 2005, v 30, s 384

Korttidsprosjekt 911206:

Brannskader behandlet ved Haukeland Universitetssykehus over en 20-årsperiode

Prosjektansvarlig: **Henning Onarheim** (hona@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Avansert brannskadebehandling.

20 års erfaring med alvorlige brannskader

Brannskadeavsnittet ved Haukeland Universitetssykehus har siden 1984 hatt landsfunksjon i avansert brannskadebehandling. Vi har ønsket å fremskaffe systematiserte data knyttet til aktiviteter i 20-årsperioden. Vi ønsket også å belyse eventuelle endringer i aktivitet over tid samt langtidsoverlevelse etter brannskade

Årlig innlegges 600 pasienter ved norske sykehus for brannskade, og hos 50-60 av disse er skadene så omfattende at pasienten overflyttes Haukeland. I perioden 1984-2004 var 1294 brannskadede innlagt ved Brannskadeavsnittet. 75 % av pasientene hadde bostedsadresse utenfor Hordaland fylke.

I gjennomsnitt hadde pasientene brannskade av 19,5 % av kroppsoverflaten. For mange pasienter krevde dette langvarig og omfattende behandling med gjentatte kirurgiske inngrep; gjennomsnittlig liggetid var 19 døgn.

71 % av pasientene var menn. Brannskader var fem ganger hyppigere hos barn under 5 år.

140 pasienter (10,8 % av alle innlagt i perioden) døde før utskrivelse. De som døde i avdelingen av sin brannskade var gjennomgående noe eldre pasienter, og med omfattende skader.

Med godkjenning fra Datatilsynet og Sosial- og helsedirektoratet ble det også innhentet opplysninger om dødsårsak for de 111 pasienter som var utskrevet i live men som senere var døde. Blant disse 111 pasienter fant vi at hos 24 var dødsårsaken knyttet til senere voldelig eller plutselig død; dette er nesten 10 ganger hyppigere enn i resten av befolkningen. Øket dødelighet berodde både i øket forekomst av alkohol- og stoffmisbruk, i ulykker, og ved selvmord.

Fra 2005 er det etablert en ny virksomhetsregistrering som raskere og enklere bør kunne gjøre tilgjengelig systematiserte aktivitetsdata.

Utsendelse av et informasjonsskriv til nærmere 1000 tidligere pasienter gav uforholdsmessig mye arbeid. Tallmaterialet vil nå bli oppdatert med sikte på fylligere presentasjon i artikkelformat.

For mer informasjon om Brannskadeavsnittet, se: <http://www.helse-bergen.no/avd/brannskade/>

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Onarheim H, Vindenes HA
"High risk for accidental death in previously burn-injured adults."
Burns. 2005;31(3):297-301
PMID: 15774283

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Onarheim H, Vindenes HA
"The risk for subsequent accidental death remains high in previously burn injured adult patient."
11th European Burns Association Congress, Estoril, Portugal 21.-25.september 2005

Hjerteaffeksjon ved myasthenia gravis

Prosjektansvarlig: **Jone Furlund Owe** (jfow@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen

Hjerteaffeksjon ved myasthenia gravis

Myasthenia gravis er en autoimmun med en prevalens på 100 per million. Sykdomsmekanismen er dannelse av autoantistoffer mot acetylkolinreseptorer i muskulatur, og symptomene ved myasthenia gravis er følgelig muskulær tretthet. Imidlertid finnes det mange indikasjoner på at sykdommen også påvirker hjertemuskulatur, og vi ønsker å studere dette.

Pasienter som lider av myasthenia gravis har antistoffer spesifikt rettet mot acetylkolinreseptorer av nikotin-typen, som finnes i skjelettmuskulatur. Det er ikke vist kryssreaktivitet mot acetylkolinreseptorer av muskarin-type, som finnes i hjertemuskulatur. Imidlertid finnes det flere studier som viser at hjertefunksjonen er endret hos myastheni-pasienter, gjennom EKG-endringer, betennelsesforandringer og funksjonelle endringer målt ved ultralyd. Studien "Hjerteaffeksjon ved myasthenia gravis" søker å belyse forandringene i hjertets funksjon hos pasienter med myasthenia gravis.

Gjennom søk i Dødsårsaksregisteret har vi identifisert 249 pasienter med myasthenia gravis som døde i perioden 1951-2001. Vi analyserte de underliggende og medvirkende årsakene til død hos disse pasientene, og sammenlignet med 1245 matchede, døde kontrollpersoner, trukket fra samme periode. Ikke overraskende fant vi at pasienter med myasthenia gravis hadde høyere forekomst av sykdom i luftveiene som årsak til død enn individene i kontrollgruppen. Dette lar seg forklare ut fra at acetylkolinreseptor-antistoffene også hemmer funksjon i svelg og i respiratorisk muskulatur. Når vi sammenlignet forekomst av hjertesykdom fant vi at myastheni-pasientene hadde en lavere forekomst enn kontrollgruppen; dette er trolig en effekt av "konkurrerende" risiko, i den betydning at idet en dødsårsak øker hos myastheni-pasientene, må dette gå på bekostning av andre dødsårsaker.

Fra samme materiale fant vi at myastheni-pasienter hadde en klart lavere forekomst av malign sykdom enn sammenlignbare kontroller. Dette kan også være et resultat av konkurrerende dødsårsaker. Imidlertid er det mange studier som antyder at den økte immunologiske beredskapen ved autoimmune sykdommer som myasthenia gravis også kan gi økt immunologisk motstand mot utvikling av maligne celleforandringer. Dette er blant annet understøttet av studier som sammenligner pasienter med thymom (malign forandring i thymuskjertelen); pasienter med myasthenia gravis har en tydelig forhøyet forekomst av thymom enn andre. Hvis en sammenligner forekomsten av malign sykdom utenfor thymus-kjertelen hos pasienter med thymom, viser det seg at pasienter med thymom og myasthenia gravis har lavere forekomst av slik malignitet enn pasienter med thymom uten myasthenia gravis. Dette kan tas til inntekt for at myasthenia gravis gjennom immunologiske mekanismer beskytter mot utvikling av malign sykdom.

De epidemiologiske studiene har altså ikke kunne påvise hjerteaffeksjon ved myasthenia gravis. For å tilnærme oss problemet fra en annen vinkel har vi gjort en klinisk studie der vi sammenligner blodstrøm og vevssammentrekning i hjertet hos myastheni-pasienter og en gruppe frivillige kontroller. Gjennom denne studien – der datainnsamlingen er ferdigstilt og analysene nært forestående, vil vi sammenligne hjertefunksjon hos presentivt hjertefriske myastheni-pasienter og hjertefriske kontrollpersoner, 22 individer i hver gruppe. Ultralydundersøkelsene er gjennomført i samarbeide med Hjerteavdelingen, og innbefatter undersøkelse av pasienter og kontroller både før og etter medisinerings med Mestinon (en acetylkolinesterase-hemmer, dvs en hemmer av nedbrytningen av acetylkolin). Dette er data som er under bearbeiding, og de første resultatene herfra vil foreligge i løpet av våren 2006.

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Owe, JF. Daltveit, AK. Gilhus, NE.
"Causes of death among patients with myasthenia gravis"
Oral presentation, EFNS, Athen, september 2005

Effektene av HIV-infeksjon på mykobakteriers tillvæxt i monocytoida celler

Prosjektansvarlig: **Sharad Pathak** (birgitta.asjo@gades.uib.no), Universitetet i Bergen

HIV-infeksjon og mykobakteriers tilvekst i monocytoide celler.

Målsettingen i prosjektet er å øke vår kunnskap om samspillet mellom HIV og mycobacterier ved samtidig infeksjon. Man har i 2005 etablert rammebetingelser for håndtering og dyrkning av mykobakterier og er i full gang med å utvikle metoder som vil gjøre det mulig å kartlegge et slikt samspill i cellekulturer.

Dobbel infeksjon med humant immunsvikt virus (HIV) og ulike typer mykobakterier er vanlig. Verdenshelse organisasjon (WHO) regner med at ca 1/3 av verdens ca 40 millioner HIV/AIDS pasienter også har infeksjon med tuberkulose bakterien (mykobacterium tuberculosis)(1). Det er også vist at ca 60-70 % av AIDS pasienter blir infisert av mykobacterium avium(2).

HIV og sykdomsfremkallende mykobakterier kan infisere samme målcell i kroppen, såkalte makrofager. Ved samtidig infeksjon er det rimelig å anta at den ene mikroben kan gi opphav til miljømessige betingelser som kan påvirke den andre mikrobens livsbetingelser. Målsettingen i dette prosjektet er å øke vår kunnskap om samspillet mellom HIV og mycobacterier i makrofager. Ved å undersøke tilveksten av ulike typer mycobacterier (M. tuberculosis, M. avium intracellulare, M. avium paratuberculosis, M. bovis BCG) i makrofager med og uten HIV infeksjon ønsker vi å kartlegge om det finnes noen grunnleggende fellestrekk hos disse bakteriene i forhold til HIV infeksjon.

Prosjektet ble startet opp i april 2005. I 2005 har vi etablert rammebetingelsene for håndtering og oppdyrking av mykobakterier på laboratoriet vårt. Vi har utført preliminaire infeksjons forsøk på makrofager og ervervet erfaring med ulike farge metoder for mykobakterier i makrofager. Videre har vi utviklet en metode som kan mange doble arvestoffet i ulike mykobakterier, såkalt realtids-PCR. Metoden tillater oss å kvantitere mengden mykobakterier. Vi holder nå på med og optimalisere denne metoden og videre utvikle den til et såkalt multiplex realtids-PCR som vil tillate oss å måle mengden bakterier og celler i samme prøve samtidig.

Referanser:

- 1) Fra WHO's webside URL:<http://www.who.int/tb/hiv/faq/en/index.html>
- 2) European Centre for the epidemiological monitoring of AIDS. IV/AIDS surveillance in Europe. URL:<http://www.eurohiv.org/sida.htm>

Forskningsprosjekt 911130:

Stråleknivsbehandling av hormonproduserende hypofysesvulster - en retrospektiv case control-studie

Prosjektansvarlig: **Paal-Henning Pedersen** (phpe@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Strålekniv.

Gammaknivsbehandling av hormonproduserende hypofysesvulster.

Gamma kniv, Strålekniv, Hypofysesvulster, Hormonproduksjon, Acromegali, Cushings, Nelson, TSH produserende hypofysesvulster, Prolaktinom

Gamma kniven brukes til å gi en fokusert høydose bestråling av små volumer. Metoden egner seg derfor godt til å behandle hypofysesvulster som vanligvis har et beskjedent volum. De fleste av de svulstene vi har behandlet hadde et volum som var mindre enn 1 ccm og ingen av svulstene var større enn 7,5 ccm.

Formålet med studien var å undersøke om svulstene fortsatte å vokse etter behandlingen og om hormonproduksjonen ville normaliseres. Av de 89 pasientene som var behandlet hadde 61 acromegali, 10 Cushings sykdom, 7 Nelsons syndrom, 8 prolactinom og 3 hadde TSH produserende svulster. Pasientene var etterundersøkt med hensyn til hormonproduksjon, synsfunksjon, klinisk tilstand, livskvalitet og svulststørrelse bedømt fra MR undersøkelser. Ingen av svulstene som var blitt bestrålt hadde vokst etter behandlingen. Bivirkningene var få og kun 1 pasient fikk redusert synsfunksjon som følge av behandlingen. Sviktende produksjon av hypofysehormoner er et problem som relativt ofte ses hos pasienter som har vært bestrålt i dette området. Hos våre pasienter hadde 15 % behov for tilførsel av hypofysehormoner 5 år etter behandling, mens andelen var steget til 30 % etter 10 år.

Effekten på hormonproduksjonen er langsom og et fall i overproduksjonen av et hormon vil ta tid. Vi har brukt strenge kriterier for å vurdere hormonverdiene. Hos pasienter med acromegali har kartleggingen av IGF-1 fallet over tid har gitt oss ny informasjon. Denne parameter ser ut til å gi oss bedre informasjon om effekten av gammabestråling hos denne pasientgruppe.

Risk markers in Acute Coronary Syndromes-evaluation of factor XII as a prognostic marker

Prosjektansvarlig: **Volker Pönitz** (povo@sir.no), Helse Stavanger HF

Vurdering av FXIIa som risikomarkør for det akutte koronare syndrom

Risikostratifisering blant pasienter med akutt koronart syndrom (ACS) forblir en stor klinisk utfordring. Hensikten med vår studie er å undersøke den prognostiske verdien av aktivert faktor XII i en pasientpopulasjon hospitalisert med akutte brystmerter.

Aktivert faktor XII (FXIIa) er en faktor i blodet som har stor betydning i forbindelse med koagulasjonssystemet. I tillegg har FXIIa også innflytelse på betennelse og andre prosesser relatert til thrombose.

Nyere forskning har vist at FXIIa også er knyttet til koronar hjertesykdom, og at forhøyede FXIIa-verdier målt etter et hjerteinfarkt er assosiert med økt risiko for utvikling av nye infarkter senere i forløpet. Dyrestudier tyder på at FXIIa kan ha kausal sammenheng med selve blodproppdannelsen i hjertekarene.

I løpet av de siste årene har det vist seg at FXIIa forekommer i forskjellige former i blodet. Målet med vår studie har vært å undersøke den prognostiske verdien av de forskjellige former av aktivert faktor XII hos pasienter innlagt med brystmerter og hjerteinfarkt.

Gjennomføring: 891 pasienter er blitt inkludert i studien i forbindelse med en sykehusinnleggelse grunnet hjerteinfarktsuspekterte brystmerter. Blodprøver for bestemmelse av forskjellige former av FXIIa er tatt ved innleggelse og 4 dager etterpå. Pasientene er fulgt opp i 2 år med nøye registrering av nye symptomer og hendelser.

Forløpige resultater: Knappt 50 % av pasientene hadde gjennomgått et akutt hjerteinfarkt ved innleggelsen. Oppfølgingen viste at pasienter med forhøyede verdier av en spesiell form av FXIIa tatt rett etter innleggelsen hadde sterkt økt risiko for å utvikle nye hjerterelaterte hendelser i løpet av 30 dager, sammenliknet med pasienter som hadde lave FXIIa-verdier. Denne risikoøkning var til stede såvel blant pasienter med hjerteinfarkt ved innleggelsen, men overraskende også blant pasienter uten akutt infarkt.

Derimot viste denne form av FXIIa bare svak prediktiv verdi for nye akutte koronare hendelser ved langtids oppfølging. Ved langtids oppfølging kunne derimot en annen form av FXIIa, som er fritt sirkulerende i blodet, vise sterk prognostisk verdi mht dødelighet.

I tillegg har vi i substudier undersøkt innflytelsen på FXIIa-nivå av forskjellige behandlingsmetoder ved akutt hjerteinfarkt. I de 2 substudiene kunne vi observere at noen former av FXIIa steg kort tid etter både blokkering av koronarkar (PCI) og etter medikamentell blodproppsoppløsende behandling (trombolyse), mens andre former av FXIIa viste seg uendret etter slike intervensjoner. Våre foreløpige resultater bekrefter funn gjort i tidligere, mindre studier som har vist FXIIa's potensiale som risikomarkør hos koronarpasienter med akutt hjerteinfarkt. Utover denne prediktive evne hos pasienter med hjerteinfarkt tyder våre resultater også på at FXIIa kan brukes som risikomarkør hos pasienter med brystmerter, men uten allerede etablert hjerteinfarkt. I tillegg er det sannsynlig at de ulike former av FXIIa vil kunne være av betydning for risikostratifisering i forskjellige pasientpopulasjoner.

8 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Pönitz V, Pritchard D, Grundt H, Polwart R, Nilsen DW

"Changes in concentration of specific forms of activated Factor XII are observed following thrombolytic therapy with tenecteplase."

XXth ISTH Congress , Sydney, Australia

Pönitz, V, Pritchard, D, Grundt, H, Mehus, M, Nilsen, D.

"Specific forms of activated Factor XII in citrated plasma increase following percutaneous coronary intervention (PCI)."

XXth ISTH Congress , Sydney, Australia

Pönitz Volker, Brügger-Andersen Trygve, Pritchard David, Grundt Heidi, Nilsen Dennis W.

"Activated Factor XII provides better short-term prognostic information for a subsequent Troponin-T positive event than other biomarkers in patients with myocardial infarction"

XXth ISTH Congress , Sydney, Australia

Hetland, Ø , Brugger Andersen, T , Poenitz, V , Nilsen, DWT

"Plasma Concentrations of Soluble Fibrin, D-dimer, Myeloperoxidase and Pregnancy Associated Plasma Protein A before and after Treatment with PCI or Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction"

XXth ISTH Congress , Sydney, Australia

Brügger-Andersen T, Pönitz V, Grundt H, Pritchard D, Nilsen DW

"B-Type Natriuretic Peptide is not only a Predictor of Death, but also of Troponin-T Positive Cardiac Events at Long-Term Follow-Up after Hospitalization with Acute Chest Pain"

Scientific sessions American Heart Association 05, Dallas, USA

Pönitz V, Brügger-Andersen T, Pritchard D, Grundt H, Nilsen Dennis W.

"Activated Factor XII Type A Strongly Predicts All Cause Mortality after Hospitalisation with TnT Negative Chest Pain"

Scientific sessions American Heart Association 05, Dallas, USA

Brügger-Andersen T, Pönitz V, Grundt H, Hetland O, Pritchard D, Nilsen DW

"Low Fibrin Monomer (soluble fibrin) Concentration Predicts Troponin-T Positive Cardiac Event Free Survival at 30 Days Follow-Up after Hospitalisation with Acute Chest Pain"

American College of Cardiology 54th Annual Scientific Session, Orlando, Florida, USA

Brugger-Andersen T, Poenitz V, Grundt H, Pritchard D, Nilsen DTW

"B-Type Natriuretic peptide is not only a predictor of death, but also of troponin-T positive cardiac events at 6 months follow-up after hospitalisation with acute chest pain"

ESC , Stockholm, Sweden 09/05

Forskningsprosjekt 911222:

An MRI investigation of brain development in young children with autism within the Autism Birth Cohort Study

Prosjektansvarlig: **Karen Rosendahl og Einar Heiervang** (rosenk@gosh.nhs.uk), Helse Bergen HF

Hjerneforandringer ved autisme

Ved Haukeland Universitetssykehus skal man undersøke hjernens utvikling hos små barn med autisme. Ca 200 barn med autisme og ca 100 friske kontroller planlegges inkludert over de neste fem årene. Barna vil være 3-4 år gamle, og vil i hovedsak bli undersøkt under naturlig søvn. Nyeste MR teknologi og analysemetoder vil bli brukt i prosjektet.

En forskergruppe ved Haukeland Universitetssykehus ledet av professor i Radiologi Karen Rosendahl og overlege Einar Heiervang ved Psykisk helsevern for barn og unge, starter i 2006 en stor undersøkelse av hjerneforandringer hos barn med autisme.

Undersøkelsen skjer i samarbeid med Nasjonalt Folkehelseinstitutt og Columbia University i New York, USA - og bygger på den norske Mor & barn kohorten. I denne kohorten er screening av barn med autistiske symptomer finansiert av National Institute of Health. Den har fått navnet Autism Birth Cohort (ABC) studien, og undersøkelsen i Bergen er et underprosjekt av denne.

På basis av spørreskjema velges barn ut til en klinisk undersøkelse. Barn som der får diagnosen autisme vil, sammen med en del barn uten autisme (kontrollgruppen), bli invitert til å delta i prosjektet i Bergen. Barna vil være mellom 3 og 4 år gamle på undersøkelsestidspunktet. De vil gjennomgå en omfattende undersøkelse med en ny og kraftig magnetresonans (MR) skanner på Haukeland, hvor en får detaljerte bilder av hjernens utseende og kan måle metabolismen i ulike regioner. Analyseingen av data vil skje både i Bergen og hos professor Bradley Peterson i New York som leder et avansert MR laboratorium ved Columbia University.

Bakgrunnen for undersøkelsen er at det er påvist unormalt hurtig vekst av hjernen de første leveår ved autisme - etterfulgt av langsommere enn normal vekst. Det er uklart nøyaktig ved hvilken alder dette foregår, og hvilke deler av hjernevevet som er mest berørt av dette. Forskergruppen håper at denne undersøkelsen, som blir den største som er gjennomført av et representativt, befolkningsbasert utvalg, skal kaste nytt lys over årsaker og mekanismer til manglende sosial og kognitiv utvikling ved autisme.

Forskningsprosjekt 911225:

Differensieringsinduserende terapi ved AML

Prosjektansvarlig: **Anita Ryningen** (aryn@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen

Differensieringsinduserende terapi ved AML

Vi vil undersøke klinisk og eksperimentelt hvordan modning (differensiering) kan induseres i humane AML celler, og hvordan dette påvirker leukemicellenes vekst og overlevelsessevne. Målet er å få et grunnlag for klinisk utprøving av modningsinduksjon hos AML pasienter.

Akutt myelogen leukemi (AML) er en svært aggressiv sykdom der gjennomsnittlig overlevelse uten intensiv cellegiftbehandling kun er 3-4 måneder. Selv med den mest intensive behandlingen som bare kan gis til yngre pasienter under 60 år, er det bare 40-50% av pasientene som blir friske.

Gjennomsnittsalderen for disse pasientene er 60-65 år; det er med andre ord et stort behov for nye effektive behandlingsformer som samtidig har akseptable bivirkninger og for de eldre pasientene. Behandling som har til mål å modne (differensiere) leukemicellene blir i dag benyttet ved den relativt sjeldne varianten akutt promyelocyt-leukemi, men slik behandling blir ikke benyttet rutinemessig ved de andre formene for AML. Nyere studier indikerer likevel at slik behandling kan komme til nytte i framtidig behandling. Det aktuelle prosjektet har derfor to delprosjekter: (1) en klinisk studie der man prøver differensierings-induserende behandling hos pasienter med AML, der vi benytter en kombinasjon av all-trans retinoic acid (ATRA, benyttet i dagens behandling av akutt promyelocyt-leukemi), valproinsyre og theophyllamin. Man vil detaljkarakterisere effekten av denne behandlingen både på leukemicellene og normale blodceller. (2) en eksperimentell studie der man ytterligere karakteriserer biologiske effekter av ulike former for differensieringsinduserende behandling.

Prosjektet har hatt progresjon som planlagt og status er:

- (1) Den kliniske protokollen er etablert og 6 pasienter er inkludert. Dette er et forventet antall. To kasustikker planlegges publisert i internasjonale hematologiske tidsskrifter.
- (2) Vi har standardisert og etablert metoden for å analysere nivå av sirkulerende retikulerte plater. Dette arbeidet ble utvidet i forhold til det som var planlagt for å kunne evaluere bruken av metoden hos pasienter med cytostatika-indusert cytopeni. Resultatene her har bidratt til flere arbeider. Studier av apoptose og differensiering ved AML er en del av dette prosjektet. Dyremodeller for xenograft av AML celler er etablert og den første publikasjonen som inkluderer slike data er i ferd med å bli innsendt. Påvisning og karakterisering av humane AML celler i transplanterte mus løper parallelt. Grunnet de små mengdene prøvemateriale vi har til rådighet, er det etablert metoder for måling av transkripsjonsfaktor-regulering og acetylering av histoner med flow cytometri.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Olsnes Marta, Motorin D, Ryningen A, Zaritskey Y, Bruserud O
"T lymphocyte chemotactic chemokines in acute myelogenous leukemia (AML): local release by native human AML blasts and systemic levels of CXCL10 (IP-10), CCL5 (RANTES) and CCL17 (TARC)."
Cancer Immunol Immunother. 2005;1-11
PMID: 16267679

4 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Stapnes C, Ryningen A, Gjertsen BT, Bruserud Ø
"Treatment with valproic acid, all-trans retinoic acid (ATRA) and theophyllamine for 9 days caused an early increase in reticulated platelets and a later persisting increase of peripheral blood platelets for a patient with acute myelogenous leukemia"
Acta oncologica, in press

T Arnesen, D Gromyko, F Pendino, A Ryningen, JE Varhaug and JR Lillehaug
"RNAi mediated knock-down of the hARD1 and NATH components of the protein N-#61537;-acetyltransferase complex triggers apoptosis in human cells"
Oncogene, in press

Ryningen A, Apelseth T, Hausken T, Bruserud Ø
"Reticulated platelets in peripheral blood are increased in chronic myeloproliferative disorders, pure erythrocytosis of unknown origin, reactive thrombocytosis and prior to hematopoietic reconstitution after intensive chemotherapy for acute myelogenous le"
Platelets, in press

Bruserud Ø, Gjertsen BT, Ryningen A, Stapnes C, Tronstad KJ
"The possible use of histone deacetylase inhibitors in the treatment of acute myelogenous leukemia"
Expert Opinion on Therapeutic Targets, in press

Forskningsprosjekt 911211:

MR nyrer med funksjonell avbildning - en tverrfaglig satsning

Prosjektansvarlig: **Jarle Rørvik** (jarr@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi.

MR nyrer med funksjonell avbildning - en tverrfaglig satsning

Nyrenes og urinveienes anatomi kan i dag framstilles godt med radiologiske metoder. Magnetisk resonans har potensiale til framstille både nyrenes anatomi og funksjon i en undersøkelse. Forskere ved HUS/UiB har dannet en tverrfaglig prosjektgruppe med mål om å utvikle undersøkelser av nyrefunksjonen ved hjelp av magnetisk resonans (MR).

Prosjektet har i hovedsak løpt etter planen. Det er undersøkt 12 pilotpasienter på 1,5 Tesla og 3 Tesla MR-maskinen for å optimalisere prosedyren. Det har vist seg at dette har krevd en del mer grunnarbeid i forhold til registrering av rådata i de dynamisk i bildeopptakene som har bestått av 18 bildeopptak tatt i et bestemt tidsforløp. Disse opptakene vil både visuelt i bildene og ved kurver vise forløpet av blodgjennomstrømmingen i nyrene. Bildeanalytiker Arvid Lundervold ved institutt for biomedisin arbeider med denne problematikken. Han har knyttet til seg en stud med ved Det medisinske fakultet, en PhD-student ved Institutt for biomedisin og samarbeidspartnere ved Universitet i Madrid.

Det er planlagt et arbeidsseminar ultimo februar der de nevnte fagfolkene vil sammen med resten av prosjektgruppen oppsummere resultatene så langt og legge en plan for det videre arbeidet.

Utfordringene knyttet til registrering av billedata vil bli løst i løpet av våren 2006. Det vil bli en del utgifter knyttet til det.

Den andre hovedutfordringen for etablering av dette dynamiske bildeopptaket som et praktisk brukbart verktøy for legene til å stille diagnoser er knyttet til de store mengdene billedata. Dette vil kreve en eller annen form for automatisk bildeanalyse. Siv.ing. Stig Samnøy (20 % bistilling ved HUS) har kommet langt med en slik automatisk bildeanalyse. Vi har besøkt Universitetet i Linkøping der de har et sterkt miljø for visualisering. Stig vil utvikle samarbeidet med det senteret. Planen er å starte inkludering av pasienter før sommeren 2006 som vil kreve kjøp av maskintid på MR, leie av radiograf og kjøp av kontrastmiddel.

Aktuelle pasienter er pasienter med sekundær hypertensjon, dvs høyt blodtrykk pga stenose på nyrearteriene og pasienter med nyresvikt pga av ner diffus sykdom i nyrearteriene.

5 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Roald Ree E
"Segmentation of Kidneys from MR-Images"
Final thesis at Norwegian University of Sciences and Technonolgy (NTNU)

Skjælaaen I
"Segmentation of magnetic resonance perfusion images"
Intern rapport

Ystad M
"Image Quality Comparison"
Rapport til med fak etter sommerstipend 2005

Santos A
"Deformable registration of dynamic mr-images of the kidneys"
Rapport til institutt for biomedisin fra samarbeidspartnere ved Universitetet i Madrid

Anderlik AM
"A computational framework for image registration in physiological and molecular imaging"
PhD-prosjekt ved institutt for biomedisin. Veileder Arvid Lundervold. Forelopig rapport.

Forskerutdanning - dr.grad 911078:

Mekanistiske studier av mitokondriets rolle i vekstregulering av brystkreft

Prosjektansvarlig: **Therese Halvorsen Røst** (therese.rost@med.uib.no), Helse Bergen HF

Kombinasjonsbehandling av brystkreft med tamoxifen og TTA

Tamoxifen er et legemiddel som brukes til behandling av brystkreft. Behandlingen er imidlertid forbundet med enkelte bivirkninger. TTA er en syntetisk fettsyre som i kombinasjon med tamoxifen øker den veksthemmende effekten på brystkreftceller og demper en uheldig bivirkning.

Brystkreft er den mest vanlige kreftformen i Norge og rammer 13 % av alle norske kvinner. Mer enn 2400 nye tilfeller blir registrert hvert år. Mange pasienter har relativt gode muligheter for å bli kurert ved behandling, men en stor andel av pasientene får tilbakefall og omtrent 30 % dør av metastatiske sykdommer. Tamoxifen er et legemiddel som i dag brukes til behandling av brystkreft i alle stadier. En bivirkning av tamoxifen behandling kan imidlertid være utvikling av østrogen reseptor negative svulster, som ikke vil kunne behandles med tamoxifen. En kjent bivirkning av tamoxifen er også utvikling av helseskadelig fettlever. Det er derfor et stort behov for nye forbindelser som kan gis alene eller i kombinasjon med eksisterende legemidler mot brystkreft for å forbedre de kliniske resultatene i disse pasientene.

Ulike lipidregulerende forbindelser får en stadig økende oppmerksomhet innen forskning på forebygging og behandling av ulike krefttyper. I laboratoriet har vi produsert en kunstig fettsyre, tetradecylthioacetic acid (TTA), som i flere sammenhenger kan betegnes som en meget kraftig omega-3 fettsyre, samtidig som den har andre særegne egenskaper. Vi har vist at TTA senker fettnivået både i blod og lever, og TTA-behandling er vist å gi veksthemming og induksjon av celledød i flere typer kreftceller, både i cellekulturer, dyremodeller og leukemiceller isolert fra pasienter. Vår hypotese var at tamoxifen og TTA i kombinasjon muligens ville gi en mer effektiv krefthemming, samt at TTA kunne være med å dempe utvikling av tamoxifen-indusert fettlever. Vi behandlet brystkreftceller i kultur og en dyremodell for brystkreft med tamoxifen og TTA, hver for seg og i kombinasjon. Vi har funnet at tamoxifen og TTA gir en synergistisk effekt på veksthemming av brystkreftceller. Effekten er imidlertid nøye avhengig av riktig dosekombinasjon av de to stoffene. Vi har startet studier på virkningsmekanismene for veksthemming og av tamoxifen og TTA, alene og i kombinasjon. Dyrestudien viser at begynnende fettlever dempes ved å kombinere tamoxifen med TTA. Videre ønsker vi å evaluere den krefthemmende effekten av tamoxifen og TTA i dyremodellen, samt å mer inngående studere mekanismene for demping av tamoxifen-indusert fettlever.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Berge RK, Tronstad KJ, Berge K, Rost TH, Wergedahl H, Gudbrandsen OA, Skorve J
"The metabolic syndrome and the hepatic fatty acid drainage hypothesis."
Biochimie. 2005;87(1):15-20
PMID: 15733731

Glosli H, Gudbrandsen OA, Mullen AJ, Halvorsen B, Røst TH, Wergedahl H, Prydz H, Aukrust P, Berge RK
"Down-regulated expression of PPARalpha target genes, reduced fatty acid oxidation and altered fatty acid composition in the liver of mice transgenic for hTNFalpha."
Biochim Biophys Acta. 2005;1734(3):235-46
PMID: 15893958

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Røst TH, Mellgren G, Berge RK
"A PAN-PPAR LIGAND INDUCES DIFFERENTIAL COACTIVATION OF PPARs BY SRCs AND PGC-1"
ICBL konferanse Corsika 2005, PPAR konferanse Monaco 2005, FEBS kurs Hellas 2005.

Forskningsprosjekt 911113:

Registerforskning ved Nasjonalt kompetansesenter for porfyri sykdommer

Prosjektansvarlig: **Sverre Sandberg** (sverre.sandberg@isf.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i porfyri sykdommer (NAPOS).

Nasjonalt porfyriregister

Nasjonalt kompetansesenter for porfyri sykdommer (NAPOS) har etablert et register over personer som er diagnostisert med porfyri sykdom. Registeret er tildelt konsesjon fra Datatilsynet. Registerets formål er hovedsakelig forskning og utvikling, men vil også være et nyttig verktøy ved utredning, behandling og forebygging av sykdom.

Kort om porfyri

Porfyrier er en gruppe sjeldne sykdommer som vanligvis er arvelige. Plagene ved disse sykdommene skyldes en økt mengde porfyriener i kroppen. I Norge er det registrert seks ulike porfyri sykdommer. Plager som f.eks. magesmerter, psykiske symptomer, lammelser, unormal lysømfintlighet eller blemmer/sår på huden kan forekomme ved de ulike porfyriene. Slike symptomer kan til forveksling likne dem som finnes ved en rekke andre sykdommer og det kan ofte være vanskelig å stille en porfyridiagnose.

Hva er NAPOS?

NAPOS er tilknyttet Laboratorium for klinisk biokjemi (LKB) ved Haukeland Universitetssykehus, og arbeider for å bedre diagnostikk, behandling og forebyggende behandling for porfyri pasienter i hele landet. Leger ved NAPOS rådgir både helsepersonell og pasienter om porfyri. Mer informasjon om NAPOS og porfyri finnes på www.napos.no.

Nasjonalt porfyriregister

For å få stort nok pasientmateriale til epidemiologisk forskning er det en stor fordel å kunne samle inn data til et register. NAPOS har derfor etablert et landsdekkende porfyriregister. Registerets formål er hovedsakelig forskning og utvikling, men vil også være et nyttig verktøy ved utredning, behandling og forebygging av sykdom. Registeret ble tildelt konsesjon fra Datatilsynet i juni 2002.

Datainnsamlingen består hovedsakelig av at pasientene fyller ut et spørreskjema. Det er utarbeidet egne spørreskjemaer for de ulike sykdommene. Hver enkelt pasient mottar en pakke som inneholder et invitasjonsbrev, spørreskjema, informasjonsskriv, samtykkeerklæring, brosjyre, personlig ID-kort samt en frankert svarkonvolutt. Alle opplysninger innhentes etter skriftlig informert samtykke fra den registrerte. Registeret har også en egen forskningsbiobank som inneholder urinprøver fra registrerte personer. Det er hittil registrert over 440 personer med porfyri sykdom i registerets database. Alle nye personer som får porfyridiagnose får tilsendt spørreskjema fra registeret. Det er også utarbeidet et oppfølgingskjema som sendes til alle registrerte pasienter hvert andre år, for oppdatering av allerede registrerte opplysninger.

Registerforskning ved NAPOS

Flere forskningsprosjekter er startet opp, og NAPOS har knyttet til seg både doktorgradskandidat, forsker og i tillegg medisinerstudenter, både fra forskningslinjen og for særøppgaveprosjekt. Forskningsprosjektene omfatter både flere av porfyri sykdommene og også flere typer forskning. En gruppe forskningsprosjekter følger et utvalg av pasienter i registeret for å se hvordan porfyriutskillelsen varierer med pasientens tilstand. Dette er av stor verdi for å avgjøre diagnostisk og klinisk hva som egentlig er et porfyri anfall og for å kartlegge karakteristika ved anfallene. En annen gruppe prosjekter ser på relasjonen mellom kliniske data og biokjemiske - og molekylærbiologiske funn ved ulike porfyri sykdommer. Eksempler: Hva avgjør den kliniske penetrans ved porfyri? Norge har en høy prevalens av porfyria cutanea tarda (PCT), spesielt den arvelige typen – kan dette tilskrives to founder mutasjoner, når oppstod disse og hvor? Kan vi vha. klinikk og biokjemi skille

arvelig fra sporadisk PCT? Kan man ut fra kliniske, biokjemiske og molekylæbiologiske data predikere hvilke pasienter med erythropoietisk protoporfyri som får leversvikt? Dette er noen av problemstillingene vi ønsker å belyse ved hjelp av data fra porfyriregisteret.

5 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Støle E, Johannessen RA, Aarsand AK, Brun A, Sandberg S
"The Norwegian Porphyria Register"
Porphyrins & Porphyrins 2005 Conference, Cape Town, South Africa

Aarsand AK, Petersen PH, Sandberg S
"Short-term and long-term within-subject biological variation of urinary ALA, PBG and porphyrins in acute intermittent porphyria"
Porphyrins & Porphyrins 2005 Conference, Cape Town, South Africa

Boman H, Aarsand AK, Sandberg S
"UROD R193P - A Norwegian founder mutation for porphyria cutanea tarda"
Porphyrins & Porphyrins 2005 Conference, Cape Town, South Africa

Aarsand AK, Petersen PH, Sandberg S
"Within-subject biological variation of the urinary excretion of ALA, PBG and porphyrins in healthy volunteers"
16th IFCC-FESCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 8-12 mai 2005, Glasgow, UK

Aarsand AK, Petersen PH, Sandberg S
"Within-subject biological variation of the urinary excretion of ALA, PBG and porphyrins in healthy volunteers"
XIX International Congress of Clinical Chemistry IFCC/AACC 2005 24-28 juli 2005, Orlando, USA

Korttidsstipend 911187:

Behandling av hjertesviktpasienter med biventrikulær pacemaker

Prosjektansvarlig: **Peter Schuster** (pmsc@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Hjertesviktbehandling med pacemaker: studier med nye ultralydteknikker

Det er et økende antall pasienter med hjertesvikt som på tross av maksimal behandling med medisiner er betydelig plaget. De siste årene er det blitt tatt i bruk en ny type pacemaker-behandling som kan gi betydelig forbedring av hjertefunksjonen og livskvaliteten for hjertesviktpasienter som i tillegg til svekket hjertefunksjon også har skade i hjertets elektriske ledningssystem. Den elektriske skaden svekker hjertet ytterligere ved at høyre og venstre hjertekammer ikke trekker seg sammen samtidig (synkront). I doktorarbeidet ble nye avanserte ultralydmetoder anvendt for å studere sammentrekningsmønsteret i hjertekammere først hos friske personer som viser at hjertet trekker seg sammen meget synkront. Sammentrekningsmønsteret hos pasienter med alvorlig svekket hjertefunksjon og skade i ledningssystemet, var asynkront og helt forskjellig fra det en fant hos friske. En observasjon var også at skaden i hjertets ledningssystem og sammentrekningsmønsteret ikke alltid samsvarer, og at til og med svekkete hjerter uten skade i ledningssystemet, kan vise tegn på betydelig asynkron sammentrekning.

Den nye typen pacemakerbehandling ble tatt i bruk første gang i Norge i 1999 på Haukeland Universitetssykehus, og man mener at ved samtidig pacemakerstimulering av høyre og venstre hjertekammer at hjertets sammentrekning skjer mer synkront, og dermed vil bedre pumpefunksjon. De nye ultralydmetodene viser at hjertet trekker seg sammen mer synkront både ved korttids- og langtidsoppfølging, i tillegg til at pasientene har fått et betydelig bedret funksjonsnivå og bedring av symptomene på hjertesvikt. Med disse nye ultralydteknikkene kan en nå bedre velge ut de pasientene som kan ha nytte av pacemakerbehandlingen. Doktoravhandlingen belyser også mekanismen av plutselig hjertedød, som utgjør opp til halvparten av dødsfallene hos pasienter med hjertesvikt. Plutselig hjertedød på grunn av rytmeforstyrrelser kan forhindres med den nye typen pacemaker og samtidig hjertestarter i en og samme pacemakerboks.

Doktorgradsprosjektet inngår i en langsiktig satsing på videreutvikling av nye ultralydmetoder og avanserte former for pacemakerbehandling kombinert med implanterbar hjertestarter for hjertesviktpasientene for å redusere dødeligheten og bedre livskvaliteten.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Schuster P, Faerestrand S, Ohm OJ, Schouten V
"Proportionality of rate response to metabolic workload provided by a rate adaptive pacemaker with automatic rate profile optimization."
Europace. 2005;7(1):54-9
PMID: 15670968

Schuster P, Matre K, Faerestrand S
"Assessment of regional timing of left ventricular systolic longitudinal movement by Doppler tissue synchronization imaging in structurally normal hearts."
Eur J Echocardiogr. 2005;6(5):336-43
PMID: 16153554

Schuster P, Faerestrand S, Ohm OJ
"Reducing atrial tachycardia and atrial fibrillation episodes with a prevention and treatment device and tailored treatment."
Int J Cardiol. 2005;99(1):51-8
PMID: 15721499

Schuster P, Faerstrand S, Ohm OJ
"Device treatment of atrial tachycardia--minor additional effect of repeating
pacing sequences."
Int J Cardiol. 2005;104(1):10-4
PMID: 16137503

1 doktorgrader er avlagt i 2005 med tilknytning til prosjektet:

Schuster P
"restoring Left ventricular Synchrony in the Failing Heart by Cardiac Resynchronization Pacemaker Therapy"
Juni 2005
Hovedveileder: Svein Færeststrand

Hvordan forbedre blodplatekonsentrater for transfusjon?

Prosjektansvarlig: **Esben Seljeskog** (sees@ext.sir.no), Helse Stavanger HF

Antioksidantstatus og holdbarhet av blodplater

Blodplater kan i dag oppbevares i inntil 7 dager i blodbanken før de må kasseres. Er det noen sammenheng mellom antioksidantstatus hos blodgiveren og holdbarheten til blodplatene? Esben Seljeskog ved SUS har utviklet en ny metodikk for å måle antioksidantstatus i plasma for å sammenlikne blodplateholdbarhet og blodgivers antioksidantstatus.

Sentralt i prosjektet står kvantifisering av stoffet malondialdehyd (MDA):

Frie radikaler, svært reaktive molekyler, som kan reagere med bl.a. flerumettede fettsyrer i plasma eller i cellemembraner, starter en prosess som kalles lipid peroksidasjon. I denne prosessen dannes forskjellige reaksjonsprodukter – blant annet malondialdehyd. Hvis en person har lite MDA i plasma indikerer det at vedkommendes antioksidantforsvar klarer å ta hånd om alle de frie radikalene kroppen blir utsatt for. Om man derimot finner mye MDA i plasma, kan det indikere at personen får i seg flere frie radikaler enn det kroppens forsvar klarer å uskadeliggjøre. I denne sammenheng bruker man gjerne begrepet oksidativt stress, og man sier at MDA er en biomarkør for oksidativt stress. Økte konsentrasjoner av MDA i plasma finner en gjerne ved forhold som de fleste av oss har hørt om før i forbindelse med helse og kosthold; lite inntak av fisk, frukt og grønnsaker, redusert fysisk aktivitet eller røyking.

Hvordan er så forholdet mellom lipid peroksidasjon og blodplatekonsentrater? Har noen blodgivere, f.eks. røykere, et svekket antioksidantforsvar, og vil dette gi en kortere levetid for denne gruppens blodplater? Finnes det genetiske faktorer eller miljøfaktorer som spiller inn?

Metodeutvikling for kvantifisering av MDA har stått i fokus for forskningsarbeidet i 2005. HPLC (High Performance Liquid Chromatography) – metodikken er utarbeidet ved systematisk å prøve ut forskjellige forhold ved prøveopparbeiding; syretype, konsentrasjoner og volumer, pH, inkubasjonstid, kolonnetype, mobilfasesammensetning, antikoagulant ved blodinnsamling og lignende. Metoden er validert ved stabilitet, linearitet, følsomhet, gjenfinning og kalibrering og gir fine kromatogrammer.

Fra en nordisk biobank (NOBIDA) er serumprøver fra 250 personer analysert, både med vår nye målemetode og med et kommersielt kit fra Chromsystems GmbH. Serum referanseintervaller for MDA er etablert; satt opp i en tabell etter kjønn og alder (tre aldersgrupper fra 18 til 84 år) ved retningslinjer gitt av IFCC (International Federation of Clinical Chemistry)

Neste steg i prosjektet er å samle inn blodplatekonsentrater. Plasmaprøver fra giveren tas for måling av MDA, samtidig som blodplatekonsentratene skal undersøkes mht holdbarhet. Dette gjøres bl.a. med pH-målinger og koaguleringsmålinger i en thrombelastograf. Resultatene fra disse analysene vil kunne si noe om sammenhengen mellom holdbarheten til blodplatene og antioksidantstatus hos blodgiveren.

Strategiske midler - spesielle satsinger 911248:

Oppstartsmidler - Institutt for helsefag

Prosjektansvarlig: **Elisabeth Severinsson** (elisabeth.severinsson@uis.no), Universitetet i Stavanger

Effektivitet i vården av 'høyrisiko mødrer

Bakgrunnen for studien er dels uroen hos gynekologene over de mødre som klassifiseres som 'røde' og tilhører risikogruppen ved fødsel, risiko for seg selv og risiko for barnet, dels norske myndigheters påbud om differensiert omsorg for kvinner som skal føde barn. Få prosjekt er utført for å sikre omsorgen for de så kalte røde mødrene,

Hensikten med studien er å klargjøre hvilke faktorer som ligger til grunn for at en blivende mamma skal klassifiseres som høyrisikomamma. Videre å gjennomføre innføringen av team jordmor veiledning, og å utvikle denne modell:

1. Betydningen av relasjonen med disse jordmødrene over tid, kontinuitet
2. Støtte som høyrisiko mødrene får
3. Forebygging eller minsking av komplikasjoner av diagnostisert eller udiagnostisert sykdom

Forskningen utgjør en del av en større studie og integrerer kvantitative og kvalitative metoder. Tidsrommet for studien er februar 2006 - januar 2009.

Målet med forskningen er å øke høy- risiko mødres sikkerhet og velbefinnende under graviditet, fødsel og barseltiden. Innfor denne gruppen synes det å finnes en mengde ulike udiagnostiserte og ubehandlede mentale helseproblemer som f. eks. angst som utgjør en komponent av depresjon. Angst for å gå gjennom en fødsel kan utgjøre en risiko. Dette problemet har tendens til å være koblet til selvfølelse, engstelse og depresjon og følgende kan være at kvinnen ønsker et keisersnitt. Sykdommer som diabetes utgjør en kjent risiko faktor ved graviditet og fødsel.

Gjennom den kontinuitet som team- jordmorveiledning innebærer med oppfølgingen av høy risk mødre vil de gjennomgå graviditeten, forløsning og barseltiden med en følelse av velbefinnende og trygghet i forhold til sitt helseproblem og sin nye rolle.

I dag finns ingen differensiert omsorg i Norge hvor team- jordmor veiledning finnes. Om dette er en effektiv metode er ikke klarlagt.

De kvinner som tilbys å delta etter henvisning fra jordmor eller lege på sykehuset eller i primærhelsetjenesten. Prosjektet tar sikte på å rekruttere ca 250 kvinner på et år.

Studien fokuserer på tre hovedperspektiver i relasjon til om 'høyrisiko mødre':

1. Å utforske 'høyrisiko mødres' behov under graviditet, fødsel og barseltid og frem til barnet er 3 måneder.
2. Å øke kunnskapen om jordmødrenes profesjonelle kompetanse
3. Å øke kunnskapen om det økende samarbeidet mellom ulike grupper helsepersonell.

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Bégat Ingrid

"Efficiency in High-Risk Maternity care - Implementation of a team midwifery supervision model to reduce complications during pregnancy"

Konferens bidrag

Forskerutdanning - dr.grad 911158:

Prognose ved avansert rectumcancer, en nasjonal cohortstudie

Prosjektansvarlig: **Helgi Kjartan Sigurdsson** (sihk@sir.no), Helse Stavanger HF

Avansert rectum cancer

Forekomst av colorectal cancer har økt i den vestlige verden siste 40 år. Norge har for tiden høgest forekomst av colorectal cancer og her forsetter forekomsten å øke. Økt forekomst sammen med økende levealder gjør i all sannsynlighet at flere pasienter trenger palliativ behandling.

Ved diagnosetidspunkt har en tredjedel av pasienter med rectal cancer (RC) avansert sjukdom. Enkelte pasienter kan ikke opereres og andre kan ikke få tilbud om definitiv kirurgi tross forbehandling med cellegift og/eller strålebehandling.

Prosjektet bygger på data fra Norsk Rektum Cancer Register og data fra Kreftregisteret der vi ser på palliativ behandling av pasienter med avansert RC diagnostisert i Norge fra 1997 til 2001. Totalt ble det diagnostisert 4831 pasienter med RC disse årene, der 386 pasienter ikke kunne få tilbud om kirurgi. 895 pasienter fikk utført palliativ reseksjon eller annen type operasjon.

Første artikkelen tar for seg de pasientene som ikke kunne opereres, men som fikk stråleterapi, cellegift eller ble observert ubehandlet. I denne gruppen er det hovedsakelig eldre pasienter der halvparten var 80 år eller eldre, median alder 80 år (72-86), i motsetning til median alder på 71 år (62-79) for alle pasienter diagnostisert med RC ($p < 0.001$). Median overlevelse for denne gruppen er svært kort, 4,5 mnd (3,5- 5,4) uansett alder, kjønn eller om de var behandlet ved universitet, sentral, eller lokalt sykehus.

I andre artikkel ser vi på pasienter som blir operert i palliativ hensikt, enten med reseksjon eller avlastning i form av stomi.

Tredje artikkel tar for seg resursbruk ved palliativ behandling av pasienter med RC diagnostisert i Helse Vest fra 1997 til 2001.

I fjerde artikkelen vil vi undersøke om pasienter med RC og synkron cancer i colon eller andre steder, eller tidligere annen type cancer har en annerledes overlevelse enn resten av cohorten.

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Sigurdsson Helgi K., Kørner Hartwig, Dahl Olav, Skarstein Arne, Søreide Jon Arne
"Pasienter med ubehandlet rektum cancer"
Abstrakt nr. 183, Vitenskaplige forhandlinger, Norsk kirurgisk forening 2005

Sigurdsson Helgi K., Kørner Hartwig, Dahl Olav, Skarstein Arne, Søreide Jon Arne
"Pasienter med ubehandlet rektum cancer"
Onkologisk forum, Tromsø 2005

Korttidsprosjekt 911196:

Prevalens av del/dup 22q11.2 i en ganespalte-kohort

Prosjektansvarlig: **Åse Sivertsen** (ase.sivertsen@isf.uib.no), Universitetet i Bergen

22q11 delesjoner og duplikasjoner i en ganespaltekohort

Populasjonsbasert studie av hvor hyppig to bestemte forandringer i kromosom 22 er hos pasienter med ganespalte.

240 barn med ganespalte uten leppespalte ble født i Norge 1996-2001. 191 av dem ble inkludert i en studie der vi undersøker DiGeorge-området på kromosom 22 for delesjoner og duplikasjoner. Spalte i den bløte og harde gane er likt fordelt og der er lik kjønnsfordeling i materialet. Vi bruker MLPA teknikk - multiplex ligation-dependent probe amplification og analysene blir utført på laboratoriet ved Avdeling for Medisinsk Genetikk, Haukeland Universitetssykehus.

Delesjon i 22q11 området har en estimert forekomst på 1:4000-6000. Åpen ganespalte forekommer hos omlag 1 av 1200 levende fødte. Ganespalte angis i litteraturen å forekomme hos 1 av 10-20 pasientene med del22q11. Disse prevalensangivelsene ønsker vi å kontrollere med vårt populasjonsbaserte materiale.

Vi regner med å finne 3-6 pasienter med 22q11 delesjon i vårt materiale på 191 pasienter. Fenotypen til duplikasjon 22q11 er lite kjent - bare 31 pasienter er publisert til nå, men 7 av dem hadde ganespalte. Det interkromosomale rearrangementet funnet hos delesjon-22q11 medfører at man tror at duplikasjon forekommer like hyppig i befolkningen som delesjon. Pasientgruppene som til nå har vært undersøkt for duplikasjon 22q11 har vært selektert ut fra grupper henvist til undersøkelse av del22q11 eller for fragilt-X-syndrom. Fenotypen til de hittil 31 diagnostiserte pasientene er derfor trolig ikke representativ for dup22q11 syndromet.

Vi regner med å ha vårt arbeid avsluttet og klart for publisering i løpet av våren 2006.

Korttidsstipend 911200:

Isolerte reticulocyttter: Biokjemi og anvendelse

Prosjektansvarlig: **Øyvind Skadberg** (skoy@sir.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i porfyrisykdommer (NAPOS).

Isolerte retikulocyttter: Biokjemi og anvendelse

Retikulocyttter er de yngste røde blodlegemene som nylig er kommet ut av beinmargen. Blod fra normalpersoner, pasienter, vegetarianere og atleter er brukt til å isolere slike celler.

En immunomagnetisk metode til isolering av humane reticulocyttter er utviklet ved HUS / UiB. Denne metoden har mange ulike anvendelsesområder.

Pasienter som mottar mange blodoverføringer får en blanding av eget og tilført blod. Retikulocyttene vil imidlertid raskt modne til erytrocyttter, og retikulocyttter isolert 12-24 timer etter en blodtransfusjon vil stamme fra pasienten. Disse retikulocyttene er siden brukt til fenotyping (utvidet blodtypebestemmelse) for å gjøre det lettere å finne forlikelig blod ved senere blodoverføringer.

Vi har også isolerte retikulocyttter fra friske blodgivere, og modnet cellene utenfor kroppen samtidig som vi har undersøkt dem. Flere heme-syntetiserende enzymer og andre husholdnings-enzymmer er målt under modningen. Pasienter med porfyrisykdommer (medfødte defekter i hemesyntesen) har betydelig endrede enzymaktiviteter i forhold til friske.

Erytrocyttters kreatin innhold er tidligere brukt som parameter på cellealder, men viser seg å være svært avhengig av kosthold og evt kreatin kosttilskudd. Vegetarianere har for eksempel et lavere nivå både i plasma og i de røde blodlegemene enn blodgivere. Idrettsutøvere som tar kosttilskudd med kreatin har på den andre siden mye høyere verdier, og retikulocyttene har mange ganger høyere konsentrasjon av kreatin enn erytrocyttter. Det viser seg også at den aktuelle serum konsentrasjon under cellemodningen i beinmargen spiller stor betydning for den endelige konsentrasjon celle har når de slipper ut i blodet.

Isolering av retikulocyttter er også brukt til å kunne påvise egenprodusert hemoglobin hos fostre som har hatt behov for blodoverføring mens de er i livmoren. De isolerte cellene er brukt til hemoglobin undersøkelse for å komme nærmere en sykdomsårsak og mulig behandling (ved talassemi og hemoglobinopatie).

Korttidsprosjekt 911205:

Dagliglivet i en psykiatrisk institusjon: En analyse av miljøterapeutiske praksiser

Prosjektansvarlig: **Aina Skorpen og Christine Øye** (aina.skorpen@hsh.no), Høgskolen Stord/Haugesund

En psykiatrisk institusjon; - analyse av miljøterapeutiske praksiser

Studien er et tverrfaglig forskningsprosjekt som empirisk har utforsket miljøterapeutiske praksiser slik de blir utspilt og erfart to ulike psykiatriske avdelinger av så vel pleiepersonell som pasienter.

Et overordnet mål med prosjektet er å utvikle samarbeid med psykisk helsevern i den hensikt å oppnå synergieffekt mellom kompetanseoppbygging og forskningsrelatert fagutvikling til nytte for pleiepersonell og pasienter.

Prosjektet ble tildelt 100.000 kroner fra Helse Vest, fortrinnsvis til samarbeid og kunnskapsutvikling i praksis der vi gjorde datainnsamling, et psykiatrisk sykehus i regionen, to ulike avdelinger. Vi har i den forbindelse gjennomført fremlegg av studiens foreløpige hovedresultater og fokusgruppeintervjuer med avdelingspersonalet.

Vi har også arrangert 2 dagers fagutviklingsseminar for personalet ved nevnte avdelinger i samarbeid med Helsefonnas ledere. Seminaret var et samarbeidsprosjekt mellom Helsefonna (representert ved forskningsdirektør Doris Gundersen og klinikkdirektør Anne Lise Kvalevåg, samt 2 seksjonsledere ved nevnte institusjon), og Høgskolen Stord/Haugesund (representert med dekan Harry Herstad og forskerne). Helse Fonna finansiert i den anledning utgifter knyttet til frikjøp av avdelingspersonalet, tildelte penger fra Helse Vest stod for den øvrige finansiering (se skjema fra Høgskolen Stord/Haugesunds økonomisjef Harald Kvinge). Vi som forskere stod for all planlegging, gjennomføring, administrering og slutføring av seminaret.

Tilbakemeldinger fra avdelingspersonalet og ledelsen for Helse Fonna forøvrig etter seminaret var udelt positivt, og helsefonna har etter seminaret forpliktet seg til videreføring av kunnskaps- og fagutviklingen på nevnte avdelinger ved sykehuset.

Vi er i ferd med å skrive artikler p.t og regner med å ha innsendt studien til phd. vurdering i slutten av 2007.

Forskningsprosjekt 911237:

Laks, fiskeprotein, fiskeolje og TTA: Effekt på livsstilssykdommer

Prosjektansvarlig: **Jon Skorve** (jon.skorve@med.uib.no), Helse Bergen HF og Universitetet i Bergen

Laks, fiskeprotein, fiskeolje og TTA: Effekt på livsstilssykdommer

Fisk og fiskeoljer har blitt tillagt gunstige virkninger ved en rekke hyppig forekommende sykdomstilstander. I prosjektet har en undersøkt om kombinasjoner av fiskeoljer, hydrolysert fiskeprotein og den modifiserte fettsyren TTA kan ha mer potente metaboliske effekter enn komponentene hver for seg.

Fisk og fiskeoljer har blitt tillagt gunstige virkninger ved en rekke hyppig forekommende sykdomstilstander, bl.a. hjerte/karsykdom og diabetes mellitus type II. Selv om mange av virkningsmekanismene er ukjente vet vi at et økt inntak av fiskeprodukter f.eks. forlenger blødningstid, nedsetter blodtrykk og gir lavere konsentrasjon av plasma triglyserider. Det er imidlertid fortsatt uavklart om alle metaboliske effekter av et høyt fiskekonsum også kan oppnås gjennom kosttilskudd med fiskeoljer. Den modifiserte svovelholdige fettsyren tetradecylthioacetic acid (TTA) er vist å ha tilsvarende, men mer potente effekter enn n-3 fettsyrene i fisk, særlig i relasjon til senking av blodlipidene.

Når animalske protein erstattes med soyaprotein i dietten senkes kolesterolnivået i blodet, og litteraturen indikerer at utskifting av animalsk protein med soyaprotein vil gi redusert risiko for kardiovaskulære sykdommer. Vi har rapportert at enzymhydrolysert fiskeprotein fra laks gitt i dietten til fete Zucker rotter senket plasma kolesterolet, og at mekanismen for den kolesterolsenkende effekten av fiskeprotein var ulik den for soya protein. I tillegg er det vist at proteiner og proteinhydrolysater kan ha positive effekter på glukoseregulering og insulinresistens. Preliminære data fra nylig utførte rotteforsøk indikerer klart at kombinasjoner av fiskeprotein, fiskeolje og TTA, gitt i føret til rotter på en høy fett-diett, reduserte plasma lipidene mer effektivt enn enkeltkomponentene alene (upubliserte resultater). Når fiskeolje eller fiskeprotein ble kombinert med TTA ble plasmalipidene redusert, og ved kombinasjon av alle tre komponentene så det ut som om reduksjon av plasma kolesterol ble enda mer uttalt. Videre ble det vist at ulike vegetabiliske oljer påvirket nivåene av plasma lipider i ulik grad. Dette kan blant annet skyldes ulik fettsyreprofil i de vegetabiliske oljene, og ulike mekanismer for reguleringen av plasma lipidene. TTA påvirket dessuten depotene av hvitt fettvev.

Prosjektet har også inkludert humane intervensjonsstudier for å studere hvordan ulike fettsyrer og hydrolysert fiskeprotein påvirker det humane stoffskifte i tillegg til den inflammatoriske respons. I studiene har forsøkspersonene konsumert ulike mengder laks, som i tillegg har hatt ulike fettsyreprofiler, i fra 8 til 15 uker. Disse studiene har vist at et høyt laksekonsum (5 måltider/uke) resulterte i et betydelig redusert plasma nivå av triglyserider og i plasma insulinnivåer. Bruken av vegetabiliske oljer (relativ lav i n-3 fettsyrer) eller fiskeoljer (høyt innhold av n-3 fettsyrer) i føret til laksen, synes i liten grad å påvirke den metaboliske effekten av laksekonsumet. Dette indikerer at et høyt inntak av n-3 fettsyrer ikke er påkrevd for å oppnå betydelige effekter på stoffskifte, og/eller at andre faktorer enn fettsyreprofilen i laksen bestemmer metabolsk respons. Ved et redusert konsum (2 måltid/uke) er det fremdeles en positiv effekt, men i mindre grad, på plasma triglyserider. Denne effekten synes å bli ytterligere redusert når laksen erstattes med fiskeoljekapsler med en fettsyresammensetning identisk til laksen, selv om de foreløpige resultatene ikke er entydige på dette punktet.

Flere tilsvarende intervensjonstudier vil nå bli startet opp bl.a for å studere effekten av laks føret med den modifiserte fettsyren TTA. Det vil videre bli fokusert sterkere på hvordan ulike inflammatoriske parametre blir modifisert ved et høyt laksekonsum i pasienter med høy risiko for hjerte-kar sykdom eller med inflammatorisk tarmsykdom.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Berge RK, Tronstad KJ, Berge K, Rost TH, Wergedahl H, Gudbrandsen OA, Skorve J
"The metabolic syndrome and the hepatic fatty acid drainage hypothesis."
Biochimie. 2005;87(1):15-20
PMID: 15733731

Forskningsprosjekt 911232:

The Hordaland low birth weight project

Prosjektansvarlig: **Kristian Sommerfelt** (ksom@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Hordaland prosjektet Lav Fødselsvekt, unge voksne: Mental og somatisk helse

Prosjektets hovedmål er å undersøke hvordan unge voksne, ved 18 års alder, med lav fødselsvekt og uten alvorlige handikap klarer seg mht mental helse, livskvalitet, og somatisk helse sammenlignet med jevnaldrende med normal fødselsvekt. Videre er målet å evaluere hvordan avvik ved 5 og 11 års alder kan predikere utfallet ved 18 års alder.

Lav fødselsvekt skyldes kort svangerskap, intrauterin vekstretardasjon eller begge. WHO definerer lav fødselsvekt (LFV) som fødselsvekt under 2500g. Av 127 millioner barn født globalt i 1982 hadde 20 millioner av disse fødselsvekt under 2500 g. Av de 20 millionene med lav fødselsvekt var 90 % født i lav inntekts land, hvor IUGR dominerte, og 10 % var født i høy inntekts land, hvor prematuritet dominerte.

Hos overlevende barn med LFV er det beskrevet hyppigere forekomst av større handikap, som cerebral parese, mental retardasjon, døvhet og alvorlige synstap. Barn med LFV uten cerebral parese og mental retardasjon har også større risiko for å utvikle lærevansker, konsentrasjonsvansker, atferdsvansker og psykiske lidelser. Det er få studier som har undersøkt objektive mål på generell helse opp til voksen alder.

Denne studien vil bli en del av en pågående populasjonsbasert oppfølgingsstudie av barn med LFV i Hordaland. Utgangspunktet for de foregående studiene er undersøkelse av barn med LFV uten alvorlige handikap født i Hordaland i perioden 1. april 1986 og 8. august 1988. Kontrollgruppen ble randomisert fra en frisk populasjon med fødselsvekt over 3000 g og født senere enn 37. uke og uten opphold på en spesialisert nyfødtafdeling. Barna ble undersøkt ved 5 og 11 års alder. Hovedfunn ved 5 års alder Risikoen for nedsatt kognitiv utvikling, målt ved IQ, øker med fallende sosioøkonomisk status, og denne risikoen er mye større enn og uavhengig av den lave risikoen som kan tilskrives LFV. Gjennomsnittlig ikke-verbal IQ (Performance IQ) var 5 poeng lavere for barna med LFV når en hadde korrigert for lavere gjennomsnittlig sosioøkonomisk status blant lav fødselsvektfamiliene.

Atferdsproblemer var fem ganger hyppigere blant barn med LFV enn blant kontroller, og omfattet typisk sosial usikkerhet, engstelse og det at de var vanskelige å oppdra. Hovedfunn ved 11 års alder Barn med LFV hadde i gjennomsnitt 5 poeng lavere IQ score, men barnas IQ var i betydelig større grad relatert til foreldre faktorer som sosioøkonomiske faktorer og i mindre grad LFV i seg selv.

Barn med LFV hadde klart økt risiko for å utvikle atferdsproblemer og psykiatriske sykdommer. Typiske var nedsatt oppmerksomhet, tilpasningsvansker, sosiale problemer og lav selvfølelse. Pre-, neo- og perinatale variabler kunne ikke brukes som prediktorer for utvikling av atferdsproblemer eller psykiatriske sykdommer.

18 års alder Det overordnede mål for dette prosjektet er å undersøke hvordan unge voksne 18 år, med LFV og uten alvorlige handikap klarer seg i livet sammenlignet med jevnaldrende. Vi ønsker å belyse dette ved å kartlegge -utbredelse av psykiske lidelser og sosial fungering, -livskvalitet og generell helse -kognitive ferdigheter -cerebrale MRI hos unge voksne med LFV og undersøke nærmere hvordan LFV i seg selv påvirker lang tids utfall i forhold til foreldrerelaterte sosioøkonomiske faktorer. Resultater i 2005 Så langt har man i 2005 ferdigstilt protokollen samt pilotert denne. Medarbeidere i prosjektet har av private grunne måtte trekke seg fra prosjektet og nye medarbeidere har måttet inhenes til prosjektet. Dette samt pilotering mht MR-undersøkelsen har forsinket prosjektet.

Skriftlig henvendelse til ungdommene har forløpt og oppslutningen er 60-70%. 20 av 360 har gjennomført studiet. I 2006 skal resten undersøkes som beskrevet med klinisk undersøkelse, testing og MR-undersøkelse.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Elgen I, Johansson KA, Markestad T, Sommerfelt K
"A non-handicapped cohort of low-birthweight children: growth and general health status at 11 years of age."
Acta Paediatr. 2005;94(9):1203-7
PMID: 16278985

Forskningsprosjekt 911015:

Funksjonell genomforskning ved schizofreni og manisk-depressiv sinnslidelse

Prosjektansvarlig: **Vidar M. Steen** (vste@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen

Genforskning gir ny kunnskap om schizofreni og depresjon

De psykiatriske sykdommene schizofreni, manisk-depressiv sinnslidelse og depresjon utgjør et alvorlig helseproblem. Ved hjelp av moderne metoder i funksjonell genomforskning og epidemiologi har vi identifisert nye medikamenteffekter som kan gi håp om bedre behandling

Schizofreni og manisk-depressiv sinnslidelse rammer hver for seg omkring en prosent av befolkningen, mens depresjon er ennå mer vanlig. Medikamentell behandling vil hos et flertall av pasientene gi bedring av symptomene, med tilhørende økt funksjonsnivå og livskvalitet. De aktuelle antipsykotiske-, antidepressive- og stemningsstabiliserende medikamentene kan imidlertid gi alvorlige bivirkninger (bl.a. vektøkning), og mange pasienter opplever terapivikt. Epidemiologiske studier har vist at arvelige faktorer har stor betydning for sykdomsrisikoen ved schizofreni og manisk-depressiv sinnslidelse, men vi har fortsatt mangelfull kunnskap om slike predisponerende genetiske faktorer. Vi har likeledes begrenset kjennskap til hvilke faktorer som bestemmer terapirespons og utvikling av bivirkninger ved medikamentell behandling.

I samarbeid med Bergen Mental Health Research Center (BMH-senteret), FUGE-plattformen Norsk Mikromatrisekonsortium og Helseundersøkelsen i Hordaland (HUSK) har vi etablert multidisiplinære strategier for å identifisere nye potensielle sykdomsmekanismer. Målet er å bringe klinisk relevant kunnskap fra laboratoriet og ut til pasientene.

Ved hjelp av microchip-baserte gen-aktivitetsstudier i dyrkede hjerne- og leverceller har vi funnet at en rekke antipsykotiske- og antidepressive medikamenter fører til økt aktivering av en stor gruppe gener i kolesterol- og fettsyreproduksjonen. Denne stimuleringen, som styres av bestemte proteiner (SREBP-transkripsjonsfaktorer), fører til økt nivå av kolesterol og fettstoffer i cellene. Vi har videreført disse studiene ved å påvise at antipsykotiske legemidler også påvirker SREBP-systemet i leveren hos levende rotter. Disse resultatene er meget interessante, ettersom kolesterol er en svært viktig komponent i isoleringen av nerveceller og hjernevev. Kolesterol er også en nødvendig "vekstfaktor" for dannelsen av normale kontakter mellom nervecellene. Vi har vist at det er stor forskjell i hvordan de ulike medikamentene kan aktivere kolesterol-syntesen, der det synes å være samsvar mellom evnen til høy aktivering og god klinisk effekt av medikamentene. Dette gjelder særlig for det antipsykotiske middelet klozapin. Det er således mulig at disse effektene kan representere en ny virkningsmekanisme for psykofarmaka. I tillegg er det sannsynlig at den medikament-induserte stimuleringen av fettdannelse kan ha betydning for utviklingen av bivirkninger. Mange antipsykotiske- og antidepressive legemidler kan føre til uttalt vektøkning, høyt blodtrykk, hjerte-karsykdommer og diabetes hos pasientene. Våre studier i leverceller viser generelt sett at de medikamentene som i størst grad gir metabolske forstyrrelser også er mest potente til å øke kolesterol- og fettproduksjonen. Basert på disse laboratoriefunnene har vi undersøkt mulige sammenhenger mellom bruk av antipsykotiske- og antidepressive legemidler og vektøkning i Helseundersøkelsen i Hordaland (HUSK). Resultatene indikerer at også nyere antidepressive medikamenter av SSRI-typen (i tillegg til velkjente TCA-medisiner og antipsykotika) er forbundet med risiko for vektøkning og metabolske bivirkninger. Prosjektet har lagt grunnlag for mange vitenskapelige publikasjoner, og de initiale resultatene ble nylig presentert som et Research Highlight i Nature Clinical Practice Neurology (Januar 2006). Vi undersøker nå om nedarvete varianter av de aktuelle SREBP-genene kan benyttes til å forutsi terapirespons og risiko for bivirkninger hos pasientene.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Raeder MB, Fernø J, Glambek M, Stansberg C, Steen VM
"Antidepressant drugs activate SREBP and up-regulate cholesterol and fatty acid biosynthesis in human glial cells."
Neurosci Lett. 2005
PMID: 16324787

Steen VM
"Some new hope but still no hype for academic psychiatry in Norway."
Mol Psychiatry. 2005;10(2):127-8
PMID: 15674240

Fernø J, Raeder MB, Vik-Mo AO, Skrede S, Glambek M, Tronstad KJ, Breilid H, Løvlie R, Berge RK, Stansberg C, Steen VM
"Antipsychotic drugs activate SREBP-regulated expression of lipid biosynthetic genes in cultured human glioma cells: a novel mechanism of action?"
Pharmacogenomics J. 2005;5(5):298-304
PMID: 16027736

6 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Steen VM
"Microarray-based gene expression profiling of antipsychotic- and antidepressant drugs"
AB Gene Signatures Symposia 2005, Copenhagen, Denmark

Steen VM
"Susceptibility genes in bipolar disorder"
46th Annual Meeting of Scandinavian College of Neuropsychopharmacology, Denmark, 27-30 April 2005.

Fernø J
"Microarray-based analysis of differential gene expression in antipsychotic-exposed cultured human glioma cells: Activation of cholesterol- and fatty acid biosynthesis as a novel mechanism of drug action?"
46th Annual Meeting of Scandinavian College of Neuropsychopharmacology, Denmark, 27-30 April 2005

Vik-Mo AO, Fernø J, Steen VM
"Clozapine and haloperidol increase the expression of the lipid transport proteins Niemann-Pick type C 1 and 2 in cultured human glioma and astrocytoma cells"
46th Annual Meeting of Scandinavian College of Neuropsychopharmacology, Denmark, 27-30 April 2005

Stansberg C, Vik-Mo AO, Bø TH, Holdhus R, Breilid H, Jørgensen H, Jonassen I, Steen VM
"Global gene activity profiling of the rat brain: Examination and comparison of regional expression patterns"
8th International Meeting of the Microarray Gene Expression Data (MGED) Society, Bergen, Norway, 11-13 September 2005

Stansberg C, Vik-Mo AO, Bø TH, Holdhus R, Breilid H, Jørgensen H, Jonassen I, Steen VM
"Global gene activity profiling of the rat brain: Differences and similarities in regional expression patterns"
Understanding the Genome, Genoa, Italy, 11-13 November 2005

Korttidsstipend 911188:

Tumorbiologiske og prognostiske faktorer ved endometriecancer

Prosjektansvarlig: **Ingunn Stefansson** (ingunn.stefansson@gades.uib.no), Universitetet i Bergen

Biologiske og prognostiske markører ved kreft i livmorslimhinnen

Prosjektet har hatt som mål å kartlegge hvilke biologiske egenskaper ved svulstene som kan knyttes til en dårligere prognose.

Kreft i livmorslimhinnen er den hyppigste gynekologiske kreftform i den vestlige verden, med ca. 500 nye tilfeller pr. år i Norge. Prognosen er vanligvis god, men en andel av svulstene vil til tross for adekvat behandling residivere, og dette kan føre til spredning og eventuelt død.

Prosjektet har hatt som målsetting å kartlegge hvilke biologiske egenskaper ved svulstene som kan knyttes til en dårligere prognose. Ved å studere kreftcellenes uttrykk av bestemte proteinmarkører har man funnet tilleggs karakteristika som kan forutsi om svulstene er særlig aggressive. Dette kan danne grunnlag for bedret behandling og oppfølging.

Det ble kartlagt en rekke histopatologiske parametere ved svulstene og hvilke som indikerer en dårligere prognose. Det ble funnet at svulster som har en tendens til å vokse inn i karbaner har en mer aggressiv oppførsel. Økt dannelse av blodkar var også knyttet til dårligere utsikter for pasientene, og særlig dersom blodkarene hadde en umoden struktur. Tilsvarende var også økt mengde lymfekar rundt svulstene knyttet til redusert overlevelse. Videre ble det studert hvordan endringer i svulstens cellekontaktproteiner er assosiert med evne til å vokse inn i tilgrensende vev og blodkar. Flere av disse markørene var assosiert med redusert overlevelse for pasientene. Også andre markører, særlig knyttet til cellenes differensiering og aktivitet av DNA reparasjonsgener, ble studert i dette prosjektet. Avhandlingen bidrar til økt forståelse av ulike mekanismer som deltar i utvikling av aggressiv kreft i livmorslimhinnen.

1 doktorgrader er avlagt i 2005 med tilknytning til prosjektet:

Stefansson IM

"Biologic and prognostic markers of endometrial carcinoma : a study with special focus on cell-adhesion proteins, angiogenesis and histologic features"

Desember 2005

Hovedveileder: Lars A. Akslen

Forskningsprosjekt 911233:

Ressursorientert musikkterapi i psykiatrien, en randomisert studie

Prosjektansvarlig: **Brynjulf Stige** (brynjulf.stige@hisf.no), Høgskulen i Sogn og Fjordane

Ressursorientert musikkterapi i psykiatrien

Formålet med prosjektet er å utvikle kunnskap om effekter av ressursorientert musikkterapi for psykiatriske pasienter med lav terapimotivasjon. Eksperimentelle studier fra andre land har funnet positive effekter av musikkterapi for psykiatriske pasienter generelt. Denne studien vil forbedre gyldighet av resultat for norsk klinisk praksis.

Musikkterapi er en relativt ny disiplin internasjonalt og foreløpig lite utbredt i norske psykiatriske institusjoner. Interessen er likevel økende, og i de siste årene har en del institusjoner valgt å tilsette musikkterapeuter. Dette aktualiserer behovet for forskning. I år (2005) avsluttet vi et større prosjekt hvor vi samlet eksperimentelle effektstudier fra alle land om musikkterapi for pasienter med schizofreni. Vår analyse av resultatene viste at musikkterapi kan generelt forbedre symptomer og funksjonsnivå hos disse pasientene (publisert i Cochrane databasen for helsefaglig forskning). Men hva i musikkterapi er det som virker? Erfaringer fra klinisk praksis peker i retning av at musikkterapi er særlig viktig for forløsning og stimulering av pasientenes egne ressurser. Gjennom den randomiserte studien "Ressursorientert musikkterapi i psykiatrien" vil vi finne ut om det er mulig å dokumentere en effekt av ressursorientert musikkterapi i psykiatrien. I den første fasen av dette prosjektet utarbeidet vi en rekke prinsipper som er sentrale for denne formen for musikkterapi. Ressursorientert musikkterapi blir tilpasset den enkelte klient. Det var derfor viktig å utvikle og beskrive musikkterapeutiske prinsipper på en måte som gir en tilstrekkelig definisjon av innhold til terapien uten å utelukke terapeutens fleksibilitet til den enkle pasient (publisert i det nordiske musikkterapitidsskriftet *Nordic Journal of Music Therapy*).

I studien vil vi inkludere pasienter med et vidt spekter av psykiske lidelser, men som alle har en lav terapimotivasjon og viser en villighet til å jobbe med musikk. Designet vi har utarbeidet skal undersøke en musikkterapeutisk praksis slik den til daglig utøves i norske psykiatriske institusjoner (designet er publisert i psykiatrisk tidsskrift *BMC Psychiatry*). Studien forventes å gi dokumentasjon på effekten av ressursorientert musikkterapi og å bidra til videre utvikling av musikkterapeutisk metode.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Gold C, Rolvsjord R, Aaro LE, Aarre T, Tjemsland L, Stige B
"Resource-oriented music therapy for psychiatric patients with low therapy motivation: protocol for a randomised controlled trial [NCT00137189]."
BMC Psychiatry. 2005;5:39
PMID: 16259626

Gold C, Heldal TO, Dahle T, Wigram T
"Music therapy for schizophrenia or schizophrenia-like illnesses."
Cochrane Database Syst Rev. 2005(2):CD004025
PMID: 15846692

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Rolvsjord R, Gold C, Stige B
"Research rigour and therapeutic flexibility: Rationale for a therapy manual developed for a randomised controlled trial"
Nordic Journal of Music Therapy 2005;14(1):15-32

Rolvsjord R, Gold C, Stige B
"Therapeutic principles for resource-oriented music therapy: A contextual approach to the field of mental health"
<http://www.njmt.no/appendrolvsjord141.html>

Korttidsstipend 911198:

Spesifikk og uspesifikk nasal provokasjon samt slimhinnereaktivitet i nedre luftveier ved yrkesrelatert rhinitt hos bakere

Prosjektansvarlig: **Torgeir Storaas** (tsto@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Luftveisplager hos bakere

I denne studien ønsket vi å finne ut hvordan det stod til i norske bakerier med hensyn til melstøv nivå, og bakernes luftveisplager. Vi ønsket å undersøke sammenhengen mellom yrkesutløst nesebetennelse og melstøvnivå, allergi og nedre luftveisplager. Vi undersøkte også lungefunksjonen og slimhinnefølsomheten i luftveiene til bakerne.

I denne studien ønsket vi å finne ut hvordan det stod til i norske bakerier både med hensyn til melstøv nivå, og hvor mange og hva slags luftveisplager bakerne har. Vi ønsket også å finne ut mer om nesebetennelsen bakerne får, og sammenhengen mellom denne og blant annet melstøvnivå, allergi og nedre luftveisplager. I undersøkelsen har vi også undersøkt nærmere lungefunksjonen og slimhinnefølsomheten i luftveiene til bakerne.

Vi fant at antall med diagnosen yrkesutløst nesebetennelse varierte mellom 23 og 50 % alt etter hvilke kriterier vi la til grunn. Nesebetennelsen synes å komme før astmasymptomer. Vi fant en klar sammenheng mellom yrkesutløst nesebetennelse og astmasymptomer. Dette gjaldt for både de med allergi for yrkesallergener, og de uten påvist allergi. Når vi ordnet de ansatte i grupper etter hvor høyt gjennomsnittlig melstøv nivå de hadde arbeidet i det siste året, fant vi at luftveisplager, både fra nese og lunger, økte med økende melstøv nivå. Vi har også vist at denne sammenhengen også gjelder mellom melstøvnivå og betennelsesreaksjon i neseslimhinnen målt med neseskylling. Vi fant altså mer betennelse i neseslimhinnen hos de med høyt nivå av melstøv i arbeidsatmosfæren enn de med lavere nivå. Denne stigningen kom allerede ved melstøvnivå over 1 mg/m³.

Mindre enn halvparten av de som fikk diagnosen yrkesutløst nesebetennelse hadde positive allergitest. Vi fant heller ikke at det å ha en vanlig allergi gjorde at en lettere fikk luftveisplager. Til sammen hadde 30 % positiv allergitest for et yrkesallergen. Den vanligste årsak var forskjellige typer formidd som 20 % var positive for.

I motsetning til i nesen ser det ut for at allergi for yrkesallergener har mer å si for de nedre luftveier. Vi finner blant annet at de med en kombinasjon av hosting når de er på jobb, og allergi for hvete, har klart økt følsomhet i de nedre luftveier i forhold til de som enten bare har hosting eller bare er allergisk, eller ingen av delene.

Vi kan oppsummere med følgende: Yrkesutløst nesebetennelse er svært vanlig også i norske bakerier. Det er imidlertid et klart behov for internasjonalt å få utarbeidet en felles forståelse for hvilke kriterier som skal gjelde for å kunne stille diagnosen. Det er en tydelig sammenheng i vår undersøkelse mellom yrkesutløst nesebetennelse og astmasymptomer, og de som utvikler nesesymptomer i forbindelse med arbeid i bakerier bør følges opp med tanke på senere astmautvikling. Det er også samsvar mellom de subjektive neseplagene og objektive funn av betennelse i neseslimhinnen med bruk av neseskyllingsmetode.

Arbeidet med å redusere melstøv nivået i norske bakerier må fortsette, og grensen for høyest tillatte melstøv nivå bør sannsynligvis på sikt settes til mindre enn 1 mg/m³. I neseskyllingene har vi funnet støtte for at nivå av melstøv innvirker på grad av betennelse i neseslimhinnen. Nesten hver tredje bakeriansatt har positive allergitest for yrkesallergener. Lagermidd er sannsynligvis viktige yrkesallergener i bakerier på Vestlandet. Imidlertid kan ikke-allergiske mekanismer for utløsning av

luftveisplager hos bakere være vel så viktige som allergiske mekanismer, i hvert fall når det gjelder de øvre luftveier. Dette må tas hensyn til i undersøkelser av bakeriansatte, og senere forskning. I de nedre luftveier synes likevel allergi mot yrkesallergener å spille en viktig rolle.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Storaas T, Steinsvåg SK, Florvaag E, Irgens A, Aasen TB
"Occupational rhinitis: diagnostic criteria, relation to lower airway symptoms and IgE sensitization in bakery workers."
Acta Otolaryngol. 2005;125(11):1211-7
PMID: 16353405

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Storaas T, Årdal TV, Do TV, Florvaag E, Steinsvåg SK, Irgens Å, Aasen TB, Greiff L
"Exposure levels of flour dust in bakeries: relationship to nasal/bronchial symptoms, nasal 2-macroglobulin/ecp and nasal exudative responsiveness to histamine"
EPICOH, Bergen 2005

Hypertensjon og koronar aterosklerose

Prosjektansvarlig: **Eva Marianne Staal** (eams@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Høyt blodtrykk og koronar aterosklerose

Mange pasienter med høyt blodtrykk plages av brystmerter. Høyt blodtrykk er en av de viktigste risikofaktorer for forsnævninger i hjertets pulsårer. Men høyt blodtrykk kan også forårsake brystmerter uten at det foreligger forsnævninger i hjertets pulsårer. Sammenhengen er således ikke helt kartlagt. Prosjektet vil søke å belyse dette videre.

Brystmerter ved anstrengelse kan være tegn på hjertesykdom, spesielt forsnævninger i kranspulsårene som forsyner hjertemuskelen med surstoffrikt blod. I hvile er blodforsyningen oftest tilstrekkelig, men under fysisk anstrengelse trenger hjertemuskelen mer surstoff for å kunne pumpe kraftigere. Dette gir oftest opphav til brystmerter (angina pectoris). Innsnevningene i blodårene består av avleiringen av blant annet fett og kalk, og dette blir kalt aterosklerose. Risikofaktorer for aterosklerose er blant annet mannlig kjønn, røyking, forhøyet kolesterol, sukkersyke, arvelige faktorer og høyt blodtrykk. Men hvordan høyt blodtrykk påvirker utvikling av aterosklerose i hjertets blodårer hos pasienter med anstrengelsesrelatert angina pectoris er ikke kartlagt. Dette prosjektet vil fokusere på akkurat det.

Fra 2002 har alle pasienter mottatt til hjertekateterisering (kontrastrøntgenundersøkelse av hjertets kranspulsårer) blitt forespurt om tillatelse til å lagre alle resultater i en forskningsdatabase. Vi vil analysere resultater hos alle pasienter som gjennomgikk en hjertekateterisering i 2003 på grunn av angina pectoris. Filmen opptatt under kontrastundersøkelsen vil bli reanalysert med et dataprogram som gir mulighet for vurdering av utbredelse av aterosklerose. Dette vil bli gjort for å vurdere om pasienter med høyt blodtrykk har en annen aterosklerotisk profil i kranspulsårene enn pasienter med normalt blodtrykk.

I tillegg vil den ovennevnte pasientgruppe bli fulgt opp gjennom det Hjerte-kar-slag registeret i Helseregion Vest. Vi vil registrere forekomst av hjerneslag, hjerteinfarkt, hjertedød og hjertesvikt over 5 år regnet fra hjertekateteriseringsdagen og relatere dette til høyt blodtrykk, aterosklerotisk profil og alvorlighetsgrad av kranspulsåresykdom.

Det er påvist i dyreeksperimentelle undersøkelser at høyt blodtrykk er årsak til at de minste blodårene i hjertet blir ødelagt. Muskelcellene dør da og erstattes av et arrvev som gjør at hjertemuskelen blir stivere. Dette er ofte tilfelle hos pasienter med høyt blodtrykk som har brystmerter uten at det blir påvist betydningsfulle innsnevninger i de store blodårer i hjerte. Disse aller minste blodårene kan ikke vurderes ved dagens rutine for hjertekateterisering. Det er bakgrunnen at vi vil undersøke venstre hjertekammerfunksjon ved bruk av et spesielt kateter (konduktansekateter) hos pasienter med eller uten høyt blodtrykk som enten har normale kranspulsårer ved hjertekateterisering eller forsnævninger på alle 3 hovedblodårer til hjerte. Hensikten er å undersøke om pasienter med høyt blodtrykk har andre muskelegenskaper enn pasienter med normalt blodtrykk. Metoden er gullstandardmetode for å vurdere hjertets tøyelighet. Datainnsamling skjer som tilleggsundersøkelse ved en planlagt hjertekateterisering hos pasienter med angina pectoris når utstyret er på plass i 2007.

Prosjektet har nettopp startet og i en første gjennomgang av dataene viste resultatene at pasienter med høyt blodtrykk har oftere innsnevninger i alle de tre hovedblodårene som forsyner hjerte med blod. En nærmere analyse viste at det kunne bli forklart at disse pasientene hadde i tillegg flere risikofaktorer for hjerte- og karsykdom: de var eldre, en større andel hadde sukkersyke, de hadde oftere for høyt kolesterol og de var i de fleste tilfeller menn.

Det blir spennende hva de neste analysene og undersøkelsene skal bidra for vår forståelse og behandling av brystmerter hos pasienter med høyt blodtrykk.

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Staal EM, Nygård OK, Omvik P, Gerds E

"Influence of hypertension on angiographic findings in patients with angina pectoris"

American Society of Hypertension, San Francisco 2005

Forskningsprosjekt 911116:

Kvinnelige kjønnshormoner og astma/allergi

Prosjektansvarlig: **Cecilie Svanes** (cecilie.svanes@med.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for klinisk forskning.

Astma, allergi og hormonelle forhold hos kvinner

Astma og allergi øker i forekomst og medfører betydelige plager, høyt medisinförbruk og sykefravær. Årsaksforholdene er kun delvis forstått. Litteraturen gir en rekke holdepunkter for at kvinnelige kjønnshormoner er av betydning for astma og allergi, men funnene er motstridende, og mye av vår kunnskap er basert på undersøkelser av menn.

Prosjektets målsetning og materiale

Vi undersøker hvordan astma og allergi varierer med naturlige og medikamentelle hormonelle forhold hos kvinner, slik som graviditet, menstruasjonssyklus, p-piller og hormon substitusjonsterapi (HRT), samt med aktuelle kjønnshormonnivåer. Vi beskriver også disse faktorenes variasjon i Europa. Gjennom samarbeid i en internasjonal forskergruppe med gynekologer, lungemedisinere og epidemiologer, arbeider vi med data fra to internasjonale EU-finansierte befolkningsundersøkelser, European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) og Respiratory Health in Northern Europe (RHINE), omfattende 27.000 menn og kvinner fra 29 senter i den vestlige verden.

Samarbeid med Barcelona

Forskerne på prosjektet, Francisco Gomez Real og Cecilie Svanes, har i 2005 hatt et gjesteforskeropphold ved Municipal Institute of Medical Research (IMIM) i Barcelona, og samarbeidet med bl.a. Josep Anto og Jordi Sunyer. Samarbeidet har vært svært utbytterikt, både i form av idéutvikling og vitenskapelig produksjon, samt som grunnlag for videre fremtidig samarbeid.

Resultater fra 2005

Vi har i 2005 publisert en artikkel som viser hvordan kvinner med uregelmessig menstruasjon har øket forekomst av både astma og høysnue. Vi tror at sammenhengen kan skyldes felles sykdomsmekanismer knyttet til metabolske faktorer. Det er første gang dette er blitt undersøkt, og funnet har vakt stor internasjonal oppmerksomhet, med presseomtale i Europa, Australia og USA. Vi er i gang med videre forskning på dette feltet, og prelimnære analyser viser blant annet at kvinner med uregelmessig menstruasjon også har lavere lungefunksjon.

Vi har videre publisert en artikkel som viser hvordan risikoen for astma er høyere hos kvinner som bruker hormonsubstitusjon (HRT), men at dette kun gjelder hos dem som er slanke. Dette arbeidet antyder et samspill mellom kjønnshormoner og metabolske forhold i virkning på luftveiene. Artikkelen er i likhet med artikkelen over publisert i det mest anerkjente europeiske lungehelsetidsskriftet. Videre arbeid som enda ikke er publisert men sendt til tidskrift, bekrefter de tidligere funnene og antyder at fase i overgangsalderen også har betydning for virkningen av HRT på luftveiene.

En annen artikkel publisert i 2005 viser hvordan kvinner med atopi (overfølsomhet mot vanlige luftveisallergener i blodprøver, ikke nødvendigvis allergisk sykdom) føder barn i høyere alder enn dem uten atopi. Om dette er selvalgt (utover forskjeller i sosial klasse, utdanning etc som vi greier å ta hensyn til i analysene), eller om det skyldes nedsatt fruktbarhet knyttet til allergi, vet vi ikke.

Konklusjon

Da vi startet med dette feltet, var litteraturen om kvinnelige kjønnshormoner og astma svært uklar og full av motsetninger. Vi har utviklet en hypotese om at virkningen av kjønnshormonene på luftveiene ser ut til å være nært knyttet til metabolsk tilstand. Med denne forklaringsmodellen ser de motstridende funn i litteraturen ut til å falle pent på plass, og vi arbeider videre med dette som ser ut til å være et gjennombrudd.

8 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Laerum BN, Svanes C, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Iversen M, Gislason T, Jögi R, Norrman E, Janson C, Omenaas E
"The association between birth size and atopy in young North-European adults."
Clin Exp Allergy. 2005;35(8):1022-7
PMID: 16120083

Svanes C, Real FG, Gislason T, Jansson C, Jögi R, Norrman E, Nyström L, Torén K, Omenaas E
"Association of asthma and hay fever with irregular menstruation."
Thorax. 2005;60(6):445-50
PMID: 15923242

Chinn S, Jarvis D, Luczynska CM, Ackermann-Liebrich U, Antó JM, Cerveri I, de Marco R, Gislason T, Heinrich J, Janson C, Künzli N, Leynaert B, Neukirch F, Schouten JP, Sunyer J, Svanes C, Wjst M, Burney PG
"An increase in bronchial responsiveness is associated with continuing or restarting smoking."
Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(8):956-61
PMID: 16020802

Sunyer J, Antó JM, Plana E, Janson C, Jarvis D, Kony S, Omenaas ER, Svanes C, Wjst M, Leynaert B
"Maternal atopy and changes in parity."
Clin Exp Allergy. 2005;35(8):1028-32
PMID: 16120084

Chinn S, Jarvis D, Melotti R, Luczynska C, Ackermann-Liebrich U, Antó JM, Cerveri I, de Marco R, Gislason T, Heinrich J, Janson C, Künzli N, Leynaert B, Neukirch F, Schouten J, Sunyer J, Svanes C, Vermeire P, Wjst M, Burney P
"Smoking cessation, lung function, and weight gain: a follow-up study."
Lancet. 2005;365(9471):1629-35; discussion 1600-1
PMID: 15885295

Janson C, Norbäck D, Omenaas E, Gislason T, Nyström L, Jögi R, Lindberg E, Gunnbjörnsdóttir M, Norrman E, Wentzel-Larsen T, Svanes C, Jensen EJ, Torén K, RHINE study group
"Insomnia is more common among subjects living in damp buildings."
Occup Environ Med. 2005;62(2):113-8
PMID: 15657193

Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, Potts J, Sunyer J, Janson C, Svanes C, Künzli N, Leynaert B, Heinrich J, Kerkhof M, Ackermann-Liebrich U, Antó JM, Cerveri I, de Marco R, Gislason T, Neukirch F, Vermeire P, Wjst M, Burney P
"Change in prevalence of IgE sensitization and mean total IgE with age and cohort."
J Allergy Clin Immunol. 2005;116(3):675-82
PMID: 16159642

Wjst M, Dharmage S, André E, Norback D, Raheison C, Villani S, Manfreda J, Sunyer J, Jarvis D, Burney P, Svanes C
"Latitude, birth date, and allergy."
PLoS Med. 2005;2(10):e294
PMID: 16190778

Mekanismer for ødemdannelse ved akutt inflammasjon - rollen til den ekstracellulære matrix

Prosjektansvarlig: **Øyvind Sverre Svendsen** (oysv@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen

Ødemdannelse ved akutt betennelse: Bindevevets rolle

Hevelse (ødem) er et av de klassiske kjennetegn på betennelse. I vår forskningsgruppe er det beskrevet en tidligere ukjent ødemmekanisme, hvor bindevevet spiller en avgjørende rolle. Dette gir nye potensielle angrepspunkter for behandling av ødem.

Ved akutte sykdomstilstander og kirurgi ser vi ofte opphopning av vevsvæske i hud og organer. Dette gir utfordringer, både for å opprettholde væskebalansen og for å beholde normal funksjon i organene.

Forklaringsmodellene for ødemutvikling tar ofte utgangspunkt i blodkarenes egenskaper. Vi sier gjerne at disse "lekker" når pasientene utvikler ødem i forbindelse med skader og sykdommer. Imidlertid ble det ganske tidlig påpekt at dette ikke kunne gi den fullstendige forklaringen. Ved for eksempel brannskader var ødemutviklingen så stor og rask, at det måtte finnes flere forklaringer. Her ved Universitetet i Bergen klarte man å påvise at bindevevet genererte et "sug" ved brannskader, som sterkt bidrar til å trekke væske ut fra blodbanen.

Senere har man påvist at denne ødemmekanismen også gjør seg gjeldene ved andre skader og sykdomstilstander. Molekylære mekanismer som kan forklare bindevevets rolle er påvist. Avgjørende for moduleringen av bindevevets over- eller undertrykk, er en type proteiner som finnes i cellemembranene, og som kalles integriner. Disse er "fortøyningspunkter" mellom bindevevsceller og vevet mellom cellene. Man tenker seg at vevet sveller opp og fylles med ødem, når disse fortøyningene blir slakke eller ryker.

Vi har mulighet til å studere integrinenes rolle i ødemutviklingen ved å bruke celler og dyremodeller. Samarbeidspartnere ved institutt for biomedisin har kartlagt det sist oppdagede av proteinene i integrin-familien. De har også utviklet genetisk modifiserte mus som mangler dette integrinet. Fram til nå har vi hatt relativt liten kjennskap til dette proteinets funksjon.

Som sagt, har tidligere arbeider i vår forskningsgruppe vist at bindevevet genererer et aktivt undertrykk i forbindelse med akutte tilstander. Våre foreløpige studier har vist at dette ikke skjer i tilsvarende grad hos mus som mangler det nevnte integrin-proteinet. Disse observasjonene tyder på at det omtalte integrinet spiller en rolle i bindevevets trykk og væskeregulering. I så fall vil dette kunne representere et nytt og tidligere ukjent terapeutisk angrepspunkt for pasienter med ødemtendens.

Brystkreft, ApoD og andre prognostiske faktorer - en klinisk, prognostisk og kvantitativ molekylærpatologisk studie.

Prosjektansvarlig: **Håvard Søliland** (soha@sir.no), Helse Stavanger HF

Bruk av østrogen hemmende midler i behandling av brystkreft

Brystkreftoperert trenger ofte tilleggsbehandling i for av østrogen hemmende medisiner. I løpet av de siste 20 år har det skjedd en stor utvikling i dette feltet. Flere nye preparater har sett dagens lys og er i bruk av mange kvinner som er operert for brystkreft. Det knytter seg mange spørsmål til bruken av disse medikamentene.

Etter at en har blitt operert for brystkreft vil over 50 % av kvinnene bli tilbudt etterbehandling med østrogen hemmende midler. Studier har de siste 25 årene vist at tilbakefall av sykdommen vesentlig reduseres ved bruk av disse midlene. Også total overlevelse bedres. Men ikke alle kvinner blir tilbudt denne form for behandling, og indikasjonen for antiøstrogen behandling har endret seg etter som en har fått nyere medikamenter å tilby.

Samlet sett tilbys den brystkreftoperert kvinnen denne form for behandling ut fra hennes alder, svulstens biologiske egenskaper og toleranse for disse preparatene.

Biologiske egenskaper:

Svulsten som er operert ut, vil bli grundig undersøkt i mikroskopet og med spesielle teknikker som avslører biologiske hemmeligheter. Foruten størrelse, "sinthets grad" og lymfeknute status for lymfeknute i akselhulen, er det avgjørende for behandling med antiøstrogenmidler er om svulsten uttrykker østrogen reseptor(mottakermolekyl for østrogen i cellekjernen til svulsten). I tillegg undersøkes svulsten på om der er for mange vekstfaktor reseptor(mottakermolekyl på svulstcellenes overflate) oppkopiert.

Kvinnene deles inn i de som har menstruasjon og de som ikke har menstruasjon. Denne grensen er satt ved 55 år. I tillegg tar en hensyn til om kvinnen er svært ung, dvs mindre enn 35 år gammel.

Ut fra disse opplysningene har Norsk Brystkreft Gruppe utarbeidet en behandlingsskjema (algoritme) som bygger på aktuell dokumentert vitenskaplig litteratur.

Hovedprinsipper:

- Kvinner under 55 år: Behandles i 5 år med Tamoxifen.
- Kvinner over 55 år og har normal mengede vekstfaktor molekyler på celleoverflaten til svulsten som er operert ut: Tamoxifen i 2 år og et av de "nyere" aromatasehemmere i 3 år.
- Kvinner over 55 år som har for mange vekstfaktor molekyler på celleoverflaten skal ha aromastasehemmer i 5 år.

De nyere aromastasehemmere som tilbys kvinner over 55 år hemmer omdanning av binyrebark hormoner til østrogener i fettvev, musker, lever og i brystet selv. Ved å gi en aromasase hemmer får disse kvinnene et svært lavt østrogen nivå som kan gi en del bivirkninger. Svekkelse av skjelettet er en av bivirkningene, derfor vil alle kvinner som starter opp med aromatasehemmer tilbys bentetthetsmåling med oppfølging.

Det er viktig å ikke se seg blind på "andre" kvinner som behandles for brystkreft og sammenligne seg med dem. Det er mange ulike kombinasjoner av behandlingsopplegg, slik at selv om en får ulik behandling enn sin medsøster, behandles man "rett" etter anbefalte retningslinjer. I tillegg til antiøstrogenbehandling, vil cellegift og strålebehandling kunne være aktuelt for noen og også der med variasjoner.

Brystkreft er en heterogen sykdom, med ulik svulstegenskaper. Dette gjenspeiler seg med ulikt og heterogent behandlingsopplegg.

Det forskes hele tiden på å finne flere definerte undergrupper av brystkreftpasienter som oppfører seg likt og som en kan skreddersy behandling til. Derfor vil vi i de kommende år måtte forvente stadige justeringer i behandlingsoppleggene. De ønskes velkommen.

Forskningsprosjekt 911021:

Regional hjerneperfusjon med blind dekonvolusjon ved infarkt, karmalformasjoner og carotisstenose

Prosjektansvarlig: **Torfinn Taxt** (tmta@helse-bergen.no), Helse Bergen HF og Universitetet i Bergen

Regional hjerneperfusjon med blind dekonvolusjon

Vi har laget modeller for måling av regional sirkulasjon i hjernen med MR som gir mye bedre estimater av sirkulasjonsmålene enn tidligere. Foreløpig har vi evaluert den beste av disse metodene på en gruppe av ca. 50 profesjonelle dykkere. Resultatene er meget gode for regional blodgjennomstrømning, regionalt blodvolum og regional transittid.

Måling av regional sirkulasjon er viktig i diagnosen og oppfølgingen av mange sykdommer som rammer hjernen, f.eks. i fastsettelsen av et infarkts(hjerneslags) utbredelse og lokalisasjon og i evalueringen av svulster.

Denne målingen kan gjøres med høy romlig oppløsning i en magnetisk resonansskanner etter injeksjon av et kontrastmiddel i en perifer vene. Kontrastkonsentrasjonen i hvert bildeelement måles hvert sekund i et til to minutter. Hvert bildeelement måler ca 1 mm². For å få ut sirkulasjonsmål for hvert bildeelement må kontrastsignalet til bildeelementet analyseres med en matematisk modell. I analysen fjernes spredningen og forsinkelsen av signalet som oppstår før kontrasten når vevet i bildeelementet.

I prosjektet har vi laget nye matematiske modeller som gir mye bedre estimater av sirkulasjonsmålene enn tidligere. Regionalt blodvolum, regional blodgjennomstrømning og regional transittid har blitt studert som funksjon av alder.

Metoden tillater også meget god tidsfremstilling av hvordan den arterielle kontrastpulsene brer seg gjennom alle hjernevev. Det er meget god overensstemmelse med målinger fra andre teknikker.

Injeksjonsstedet for kontrasten er en perifer vene og tar tid. Kontrasten kommer derfor til hjernen som en langtrukket, glatt puls. For å observere bare den regionale hjernegjennomblødningen må effekten av denne langtrukne kontrastpulsene fjernes. Med andre ord ønsker vi å se effekten av kontrasten når den kommer som en meget kort og skarp puls. Problemet er at den langtrukne pulsen er ukjent og spesifikk for hvert lite hjerneområde som er innenfor et bildeelement. Vi har funnet flere måter å estimere hver av disse ukjente pulsene likevel ved ganske enkle antagelser.

Til nå har vi testet metodene ved utstrakte simuleringer, på et sett av friske forsøkspersoner og noen hjerneinfarktpasienter. Resultatene viser at de nye metodene er enklere og gir bedre hjernegjennomblødningsinformasjon enn standardmetoder der en måler en og bare en kontrastpuls i en hjernearterie. Forklaringen er at en slik puls ikke er målt der hjernevevet vi avbilder befinner seg. Passasjen fra hjernearterien til hjernevevet gir spredning og forsinkelse av kontrasten og er ulik for ulike hjerneavsnitt.

Metodene er offentliggjort i 4 artikler i doktorgraden til Renate Gruner i september 2005. To av disse artikkelene er under trykking i Journal of Magnetic Resonance Imaging og i Magnetic Resonance in Medicine.

For studiene på de ca 50 dykkerne skrives det to artikler som planlegges offentliggjort i ledende tidsskrifter innen medisinsk magnetisk resonans. Den første har tittelen: Iterative blind deconvolution of dynamic susceptibility contrast MRI-data from a healthy population. Part I: Arterial input function maps. Den andre har tittelen: Iterative blind deconvolution of dynamic susceptibility contrast MRI-data from a healthy population. Part II: Cerebral blood volume, blood flow and mean transit time.

1 doktorgrader er avlagt i 2005 med tilknytning til prosjektet:

Grüner R
"Blind deconvolution in magnetic resonance brain perfusionimaging"
September 2005
Hovedveileder: Torfinn Taxt

Forskningsprosjekt 911210:

Studie av biologiske effekter etter stråleknivsbehandling av maligne hjernesvulster

Prosjektansvarlig: **Frits Alan Thorsen og Per Øyvind Enger** (frits.thorsen@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Strålekniv.

Strålebiologiske effekter på ondartede hjernesvulster

Strålekniven i Bergen benyttes til fokusert, engangs høydose bestråling av pasienter med hjernesvulster og karmisdannelser i hjernen. Vi er i ferd med å gå gjennom aktiviteten siden oppstart for å se hvordan det har gått med disse pasientene. Vi har også utviklet en egen dyremodell for studier av primære hjernesvulster i Strålekniven.

Siden 1988 har over 2100 pasienter blitt behandlet i Strålekniven. Dette omfatter godartede og ondartede intrakranielle svulster, samt medfødte karmisdannelser. Selv om resultater fra slik behandling har vært publisert tidligere, er oppfølgingstiden ved Strålekniven i Bergen lang i internasjonal sammenheng. Dette er av betydning fordi bivirkninger etter stråling og gjenvekst av svulstresten kan manifestere seg først flere år etter behandlingen. I tillegg er muligheten for langtidsoppfølging bedre i Norge enn mange andre land pga relativt lave migrasjonsrater og et enhetlig oppbygd offentlig helsevesen. Vi er derfor i gang med å registrere behandlingsprosedyrer utført ved Strålekniven, og vil se hvordan dette samsvarer med opplysninger om hvordan det har gått med pasientene siden (overlevelse, symptomer, etterkontroller med CT/MR etc), med tanke på å forbedre behandlingen ytterligere.

Hvert år opptrer 15-16 nye primære hjernesvulster, (blant annet glioblastom), i sentralnervesystemet per 100 000 i befolkningen. Strålekirurgi ved hjelp av Strålekniven har vunnet terreng som et behandlingsalternativ også for denne typen svulster. Generelt er behandling av glioblastom nedslående uansett behandlingsform, og økte kunnskaper om biologiske effekter av strålekirurgi er derfor nødvendig for å bedre pasientbehandlingen.

I våre eksperimentelle forsøk har tumormateriale tatt ut fra glioblastompasienter, og deretter blitt bestrålt med høye engangsdoser på Strålekniven. Svulstmaterialet har så blitt satt inn i hjernen på immundefekte rotter. Etter implantasjonen har dyrene blitt fulgt i opp til 6 måneder. Forsøkene har vist en doseavhengig korrelasjon mellom stråledosene og tumorspredning, demonstrert både ved MR undersøkelser av dyrene, og gjennom overlevelsesforsøk. Overlevelsen blant dyrene økte fra 25.5 dager (kontrollgruppen) til 43 dager etter 12 Gy bestråling, og 96 dager etter 24 Gy stråledose. Tre av dyrene i 24 Gy gruppen viste ingen tegn til svulst ved forsøkets avslutning. Langtids stråleeffekter på tumorcelledeling (Ki67 farging) og blodkartetthet (von Willebrand merking) viste ingen forskjell før og etter Stråleknivsbehandling, noe vi tror skyldes en redifferensiering og en ekspansjon av hurtig delende tumorcelle subpopulasjoner.

Korttidsstipend 911204:

Cobalamin supplementation during infancy: Effect on B-vitamin status, growth and psychomotor development

Prosjektansvarlig: **Ingrid Kristin Torsvik** (idto@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Kobalamintilskudd i nyfødtp perioden - effekt på vekst og utvikling

Trenger spedbarn tilskudd av Kobalamin (vitamin B12) for normal vekst og utvikling?

I dette prosjektet undersøker vi vitamin B12 hos mødre og deres spedbarn, samtidig som vi gir en gruppe spedbarn tilskudd med Vitamin B12.

Vi vet i dag lite om hvor mye vitamin B12 spedbarn trenger. Det vi vet, er at vitamin B12 er et svært viktig vitamin som er nødvendig for normal vekst og nervesystemets utvikling. I perioder med rask vekst og utvikling, som i fosterlivet og de første levemånedene, er det spesielt viktig at kroppens vitamin B12 er optimalt.

I tidligere undersøkelser er det vist at en betydelig andel, rundt 30% av spedbarn født av friske mødre, har biokjemiske tegn på vitamin B12 mangel i første leveår. (Bjørke Monsen et al 2001 Pediatrics 108:624-30)

Teoretisk kan dette ha negativ effekt på vekst og nevropsykologisk utvikling hos barnet. Vi ønsker derfor å se på om vitamin B12 kan forbedre spedbarns vitaminstatus og dermed barnets vekst og psykomotoriske utvikling.

Studiepopulasjonen rekrutteres blant friske spedbarn som kommer til 6 ukers kontroll på helsestasjonen. Barna randomiseres til 2 ulike grupper, en gruppe får tilskudd med vitamin B12 intramuskulært. Den andre gruppen utgjør kontrollgruppen. Begge grupper undersøkes med blodprøver og klinisk undersøkelse igjen ved 4 måneders alder.

Statens råd for ernæring og fysisk aktivitet anbefaler fullamming de første 6 måneder. Mange ammende mødre har altfor dårlig vitaminstatus, de mangler blant annet B-vitaminene folat og kobalamin. Dette forsterkes ved at en del mødre slanker seg mens de ammer, og noen røyker. Både slanking og røyking øker risikoen for vitamin B12 mangel. Publiserte studier har vist at fullamming representerer en risiko for vitamin B12 mangel hos barnet dersom mor ikke har en optimal ernæringsstatus.

Kanskje det ikke er riktig å anbefale utelukkende amming i lengre perioder i vår befolkning? Burde spedbarn fått tilskudd av kobalamin i nyfødtp perioden? Dette er noe av det vi ønsker å belyse med denne studien.

Autoantistoffer ved paraneoplastisk neurologisk sykdom

Prosjektansvarlig: **Cecilie Totland** (ctot@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Autoantistoffer ved paraneoplastisk neurologisk sykdom

Paraneoplastiske neurologiske sykdommer oppstår som en fjerneffekt av at kroppen danner antistoffer mot ulike kreftformer. Disse antistoffene angriper også nervevev i hjernen. Gjennom aviditetsundersøkelser av tidligere kjente antistoffer og deteksjon av et nytt antistoff ser vi nærmere på hvilke funksjoner disse antistoffene har i sykdomsutvikling

Paraneoplastiske neurologiske sykdommer, også kalt "neurologiske fjerneffekter av kreft", er sjeldne, men klinisk viktige, fordi de neurologiske symptomene hos 50-70% av pasientene presenterer seg mens den underliggende kreftsvulsten ikke er kjent. Dette betyr at en kan oppdage svulsten i en tidlig fase. Den mest sannsynlige mekanismen for utvikling av paraneoplastiske neurologiske sykdommer er at kreftcellene uttrykker antigener som er identiske med, eller ligner molekyler uttrykt i nerveceller. Kreftsvulsten utløser derved en immunrespons som "skyter over mål" og som kryssreagerer med nervevev.

I dette prosjektet ser vi nærmere på hvilke funksjoner paraneoplastiske antistoffer har i utviklingen av paraneoplastiske syndrom. Prosjektet er delt opp i tre delprosjekter:

1. Forekomst og aviditet av paraneoplastiske neurologiske antistoffer ved ulike kreftformer
 2. Påvisning av nytt paraneoplastisk neurologisk antistoff ved hjelp av cDNA bibliotek
 3. Funksjonell karakterisering av anti-CRMP5
-
1. Aviditet er et mål på hvor effektivt et antistoff binder antigen. Aviditetsmålinger benyttes diagnostisk ved blant annet røde hunder og toxoplasmose for å avklare om antistoffene nylig er dannet som følge av ny infeksjon eller om de er rester etter en gammel infeksjon,. Nydannede antistoffer viser ofte lavere aviditet enn antistoffer fra eldre infeksjoner. Aviditet er også vist å kunne påvirke sykdomsforløpet. En mye brukt metode for å undersøke antistoffaviditet er å forsøke å bryte antistoff-antigen-bindingen ved å behandle med ulike konsentrasjoner av denaturanten urea. Vi har videreutviklet en immunopresipiteringsmetode tidligere utviklet ved Neurologisk forskningslaboratorium til også å kunne benyttes for aviditetsstudier på de to mest utbredte paraneoplastiske antistoffene, Hu og Yo. Vi har sammenlignet forskjeller i aviditet mellom disse antistoffene, og videre undersøkt hvordan aviditeten endrer seg over tid for pasienter med henholdsvis Hu- og Yo-antistoffer. Disse data bearbeides nå for publikasjon.
 2. Ved screening av serum fra pasienter med paraneoplastiske syndromer mot et cDNA-bibliotek fant vi antistoffer mot et hittil ukjent protein. Vi har dyrket opp dette proteinet i E.coli og immunisert kaniner med proteinet for antistoffproduksjon. Antistoffene viser binding til Purkinjeceller i cerebellum, noe som tyder på at proteinet er uttrykt her. Vi vil fremover undersøke hvilke andre vev proteinet uttrykkes i, utbredelsen av antistoffet i kreftmaterialet vårt og om dette er en ny kreftmarkør som kan assosieres med bestemte krefttyper og neurologisk sykdom.
 3. Prosjektet med å karakterisere funksjon av et paraneoplastisk antistoff, anti-CRMP5, i en rottemodell er et samarbeidsprosjekt med Professor Clive Bramham ved Institutt for Biomedisin, UiB. Dette prosjektet regner vi med starter opp i 2006.

Mitochondria as targets for therapeutic strategies

Prosjektansvarlig: **Karl Johan Tronstad** (karl.tronstad@med.uib.no), Helse Bergen HF

Mitokondriene som angrepspunkt i sykdomsbehandling.

Avvik i mitokondrienes funksjon kan blant annet knyttes til stoffskifteforstyrrelser og kreft. Ved å endre næringsbetingelser, samt å benytte bioaktive modifiserte fettsyrer, kan vi til en viss grad "styre" aktiviteten til mitokondriene. Vi undersøker hvordan dette kan benyttes i nye metoder for forebygging, diagnostisering og behandling.

Mitokondriene har historisk sett vært gjenstand for mye oppmerksomhet på grunn av deres viktige rolle i stoffskiftet. De blir ofte omtalt som cellenes kraftverk siden de står for omdanning av næringsstoffer til energi som kan benyttes av cellene. Egenskapene til mitokondriene påvirkes av næringsstoffer, hormoner og andre forhold som er viktige cellenes metabolisme. En kan derfor si at mitokondriene fungerer som sensorer for den metabolske situasjonen i cellen. Det er også her forbruket av oksygen (som vi puster inn) skjer når næringsstoffer brytes ned. Dette gir en viss dannelse av oksygenradikaler som biprodukter, og disse virker som signalstoffer samtidig som de kan være skadelige. Nyere funn viser også at mitokondriene spiller en viktig rolle i reguleringen av celledød, noe som har ført til en intens forskning på dette feltet. Diett og medisiner som påvirker mitokondrielle funksjoner kan derfor bli av fremtidig betydning for forebygging og/eller behandling av sykdommer som skyldes "uheldig" næringsomsetning. Avvikende metabolisme kan skyldes genetiske avvik (mutasjoner), men ofte synes det å komme av miljørelaterte faktorer (diett, livsstil, etc.). Vi undersøker blant annet hvordan næringsstoffer påvirker prosesser som signalomforming, energiproduksjon, og dannelse av reaktive oksygenforbindelser (radikaler). Gruppen vår har utviklet en spesiell gruppe bioaktive fettsyrer (thiafettsyrer), som er meget nyttige verktøy for å studere mitokondrienes roller i disse prosessene. Vi håper med vår forskning å bidra til en bedre forståelse av mekanismer som ligger til grunn for sykdom i håp om at dette kan utnyttes i utvikling av nye metoder for forebygging, diagnose og behandling. Studiene omfatter forsøk i celler og dyr, og kliniske forsøk i pasienter.

I løpet av dette prosjektåret har vi videreutviklet våre metoder for bedre å kunne kartlegge ulike deler av mitokondrienes aktiviteter. Vi har også etablert nytt internasjonalt samarbeid. Flere forsøk (preklinisk og klinisk) er gjennomført dette året og resultater og prøver vil viderebehandles og følges opp det kommende år.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Bruserud O, Tronstad KJ, Berge R

"In vitro culture of human osteosarcoma cell lines: a comparison of functional characteristics for cell lines cultured in medium without and with fetal calf serum." *J Cancer Res Clin Oncol.* 2005;131(6):377-84
PMID: 15776274

Fernø J, Raeder MB, Vik-Mo AO, Skrede S, Glambek M, Tronstad KJ, Breilid H, Løvlie R, Berge RK, Stansberg C, Steen VM

"Antipsychotic drugs activate SREBP-regulated expression of lipid biosynthetic genes in cultured human glioma cells: a novel mechanism of action?" *Pharmacogenomics J.* 2005;5(5):298-304
PMID: 16027736

Berge RK, Tronstad KJ, Berge K, Rost TH, Wergedahl H, Gudbrandsen OA, Skorve J

"The metabolic syndrome and the hepatic fatty acid drainage hypothesis." *Biochimie.* 2005;87(1):15-20
PMID: 15733731

5 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Tronstad KJ, Gudbrandsen OA, Berge K, Wergedahl H, Berge RK

"Oral presentation: "Dissipating excess energy in the liver is a potential treatment strategy for the metabolic syndrome""
International Conference on the Bioscience of Lipids (ICBL) 2005, September 20-24, 2005, Corsica

Tronstad KJ, Gjertsen BT, Berge K, Bruserud Ø, Berge RK

"Poster: "Mitochondrial alterations during apoptosis induced by a thia fatty acid in leukemia cells.""
MiP2005, 4th Conference on Mitochondrial Physiology, September 16-20 2005, Schröcken, Austria

Tronstad KJ

"Invited speaker: "Mitochondria and cell proliferation""
CMBN research seminar, Rikshospitalet, Oslo, April 14-15, 2005

Tronstad KJ

"Lecture: "Respirometry - monitoring mitochondrial function.""
Nugo focus team seminar (EU-network, Nutrigenomics), April 17-20, 2005, Rikshospitalet, Oslo

Tronstad KJ, Gudbrandsen OA, Bere K, Wergedahl H, Berge RK

"Oral presentation: "The importance of mitochondria and PPARa target genes for improved insulin sensitivity.""
"III International Symposium on "PPARs efficacy and safety: from basic science to clinical applications", March 19-23, 2005, Monte Carlo (Monaco)

Langtidsoppfølging av pasienter med alvorlige skader behandlet ved Haukeland Universitetssykehus

Prosjektansvarlig: **Atle Ulvik** (atul@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Langtidsoppfølging av pasienter med alvorlige skader

Alvorlige skader kan få betydelige konsekvenser for den skadede både på kort og lang sikt. Samfunnsøkonomisk er det knyttet store omkostninger til behandling, rehabilitering og langtidseffekter etter alvorlige skader.

Pasienter med de alvorligste skadene behandles initialt i en intensiv avdeling. Slike skader skyldes som oftest trafikkulykker, og har en betydelig dødelighet under sykehusoppholdet (fra 10 – 30 %). De som overlever får gjerne varige fysiske mén.

Ved Haukeland Universitetssykehus har man siden 1999 arbeidet med oppfølging av tidligere intensivpasienter med særlig fokus på overlevelse, livskvalitet og funksjonsnivå. Undersøkelser viser at opptil 15 % av pasientene dør under intensivoppholdet, og at 70% av de som overlever har redusert livskvalitet og nedsatt funksjonsevne sammenlignet med gjennomsnittet i befolkningen. For intensivpasienter generelt er det beskrevet problemer med depresjon, langvarig sorg, økt forekomst av stresslidelse, mareritt og hallusinasjoner. Dette er forhold som i seg selv kan føre til redusert livskvalitet og funksjonsnivå uavhengig av den primære skaden. Disse langtidsvirkningene er mindre påaktet, og fanges som regel ikke opp ved de ordinære polikliniske etterkontroller.

I dette prosjektet skal vi undersøke voksne pasienter med alvorlige skader. Årlig behandles 50 – 60 traumepasienter ved intensivmedisinsk seksjon. Denne pasientgruppen skiller seg fra den generelle intensivpasient ved at de gjerne er yngre og tidligere friskere.

Hensikten med prosjektet er å finne ut hvordan det går med disse pasientene de første årene etter skaden, og dermed få økt kunnskap om hva som kan gjøres bedre både med tanke på behandling og rehabilitering.

Selve studien omfatter pasientintervjuer, utfylling av enkle spørreskjemaer og søk i intensivmedisinsk seksjons egen pasientdatabase. Overlevelse, livskvalitet, funksjonsnivå og psykisk helse skal undersøkes. Prosjektet er godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk.

Vi har systematisert og supplert en database over alle traumepasienter behandlet ved intensivmedisinsk seksjon i perioden 1998 – 2003; til sammen 329 pasienter i disse seks årene. Vi har studert overlevelse og verdien av ulike skåringssystemer. Første artikkel "Trauma patients in the ICU: Long-term survival and predictors of mortality" ble sendt inn til vurdering i desember 2005.

I løpet av 2005 ble det gjennomført telefonintervjuer med de traumepasientene som fortsatt er i live (230 personer av 329). Disse skal analyseres med tanke på funksjonsnivå og helse relatert livskvalitet. I januar 2005 startet vi den prospektive delen av prosjektet. Her skal vi følge intensivbehandlede traumepasienter i ett år. Hensikten er å kartlegge forløpet det første året etter alvorlig skade. I denne gruppen skal vi også undersøke psykisk helse. Studien avsluttes etter planen i 2007.

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Ulvik A, Flaatten H
"Trauma patients in the ICU: Predictors of survival"
Abstraktbok Acta Anaesthesiol Scand, SSAI-05, Iceland

Ulvik A, Kvåle R, Flaatten H
"Long-term outcome after severe trauma"
Abstraktbok Intensive Care Med, ESICM-05, Amsterdam

Forskningsprosjekt 911223:

Cancer thyreoideae - Molekylærbiologi og klinikk

Prosjektansvarlig: **Jan Erik Varhaug** (jeva@helse-bergen.no), Helse Bergen HF og Universitetet i Bergen

Cancer thyreoideae: Molekylærbiologi og klinikk

I skjoldkjerTELkreft er det påvist et nytt proteinkompleks som ser ut til å ha betydning for celledød (apoptose) og muligen for cellenes følsomhet for cellegift.

Dette er et samarbeidsprosjekt mellom klinikk og basalfag med utgangspunkt i skjoldkjerTELkreft (cancer thyreoideae). SkjoldkjerTELten har svulsttyper med svært ulik vekst og forløp. Vi anvender molekylærbiologiske teknikker for å finne gener som er ulikt aktive i svulstvev og i normalt vev utenfor svulsten. Funnene korreleres til sykdommens forløp hos pasienter. Målet er å finne særtrekk og "sammenhenger" som forklarer ulikheter vi ser i forløp og prognose, og som kan brukes i diagnostikk og behandlingsvalg. Vi har funnet at en rekke forandringer i vekstfaktor-"systemet" i kreftsvulster. For tiden undersøkes nye gener, som vi har funnet spesifikt oppregulert i mange av svulstene av den vanligst forekommende, "papillære", krefttypen.

Et av disse oppregulerte genene koder for et protein vi har kalt NATH (Fluge et al. Oncogene 2002). Også på proteinnivå har vi funnet at NATH er oppregulert i papillære kreftsvulster i skjoldkjerTELten (Arnesen et al. Thyroid 2005). Vi har gjort molekylærbiologiske studier av NATH og funnet at det i kompleks med proteinet hARD1 modifiserer N-terminalen til andre proteiner ved å sette på dem en acetylgruppe mens proteinene dannes på ribosomet. Altså er NATH-hARD1 komplekset en kotranslasjonell protein N-terminal acetyltransferase (Arnesen et al. Biochemical Journal 2005). En meget stor andel av humane proteiner acetyleres i N-terminale ende, men den biologiske betydningen av acetyleringen, og karakteriseringen av de humane proteiner som utfører acetyleringen, har hittil vært ukjent. Vi har gjort observasjoner som kan si noe om effekter av acetylering. Ved spesifikt å slå ut NATH of hARD1 i humane cellelinjer har vi funnet at cellene går i apoptose ("celledød"). Cellene blir også mer følsomme for kjemoterapeutisk indusert celledød (Arnesen et al., submitted). Det betyr at NATH-hARD1 komplekset kunne være et mulig mål for kjemoterapi.

Våre funn styrker holdepunktene for at protein N-terminal acetylering kan ha en viktig biologisk betydning. Dette er av interesse ikke bare for skjoldkjerTELkreft.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Arnesen T, Kong X, Evjenth R, Gromyko D, Varhaug JE, Lin Z, Sang N, Caro J, Lillehaug JR
"Interaction between HIF-1 alpha (ODD) and hARD1 does not induce acetylation and destabilization of HIF-1 alpha."
FEBS Lett. 2005;579(28):6428-32
PMID: 16288748

Arnesen T, Anderson D, Baldersheim C, Lanotte M, Varhaug JE, Lillehaug JR
"Identification and characterization of the human ARD1-NATH protein acetyltransferase complex."
Biochem J. 2005;386(Pt 3):433-43
PMID: 15496142

Reigstad LJ, Varhaug JE, Lillehaug JR
"Structural and functional specificities of PDGF-C and PDGF-D, the novel members of the platelet-derived growth factors family."
FEBS J. 2005;272(22):5723-41
PMID: 16279938

Arnesen T, Gromyko D, Horvli O, Fluge Ø, Lillehaug J, Varhaug JE
"Expression of N-acetyl transferase human and human Arrest defective 1 proteins
in thyroid neoplasms."
Thyroid. 2005;15(10):1131-6
PMID: 16279846

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Arnesen T, Matthew B, Pendino F, Liberles D, Anderson D, Caro J, Kong X, Varhaug JE, Lillehaug JR
"Characterization of a processed gene duplicate, hARD2, encoding a novel human protein acetyltransferase interacting with
NATH and HIF-1alfa."
Oral presentation, Bergen Conference on Cancer Research, 2005

Arnesen T, Gromyko D, Horvli O, Fluge Ø, Lillehaug JR, Varhaug JE.
"Expression of NATH and hARD1 proteins in thyroid neoplasms."
Oral presentation, Bergen Conference on Cancer Research, 2005

1 doktorgrader er avlagt i 2005 med tilknytning til prosjektet:

Reigstad LJ
"Platelet-derived growth factor C: Structural analysis and endogenous intracellular expression with special reference to human
thyroid tissue."
Mai 2005
Hovedveileder: Jan Erik Varhaug

Strategiske midler - belønning NFR 911144:

Nevrologi (NFR-evaluering)

Prosjektansvarlig: **Christian Vedeler** (cved@helse-bergen.no), Helse Bergen HF og Universitetet i Bergen

Inflammatoriske og genetiske nevrologiske sykdommer

Nevrologisk forskning er translasjonell med nært samarbeid mellom laboratorierettet og klinisk forskning. Den er spesielt konsentrert omkring inflammatoriske og genetiske nevrologiske sykdommer.

Forskning ved Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus foregår i tett samarbeid med Seksjon for nevrologi, Institutt for klinisk medisin ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen. Forskningen inngår i bl.a. Locus for nevrovitenskap og Locus for registerepidemiologi, samt er en del av Forskerskolen for klinisk medisin. Forskningen er translasjonell med et nært samarbeid mellom laboratorierettet og klinisk forskning. Den er spesielt fokusert på immunologi, genetikk og register-epidemiologi. Innen disse områdene er de største forskningsfeltene konsentrert om:

- Inflammatorisk og iskemisk hjernesykdom, dvs multippel sklerose, paraneoplastisk sykdom og hjerneinfarkt. Innen dette feltet ble det i 2005 avlagt to doktorgrader som omhandlet paraneoplastisk nevrologisk sykdom og akutt hjerneinfarkt.
- Nevromuskulære sykdommer, dvs nevropati, myasthenia gravis og myopati.

Immunologisk og genetisk forskning foregår i hovedsak ved Nevrologisk Forskningslaboratorium. Den immunologiske forskning er konsentrert om påvisning og karakterisering av ulike antistoffer ved multippel sklerose, paraneoplastisk sykdom og myasthenia gravis. Basert på slik forskning er det innført ulike laboratorietester som brukes til diagnostikk. Den genetiske forskning er i hovedsak rettet mot ulike kandidatgener ved multippel sklerose og påvisning av gener som kan disponere for nevrologiske sykdommer. I 2005 ble det fra forskningsgruppen påvist en ny mutasjon i genet for mitokondriell polymerase som årsak til mitokondriesykdom. Den laboratorierettede forskning er nært knyttet til klinisk og epidemiologisk forskning. Sistnevnte er spesielt koblet mot ulike pasientregistre. Forskningsgruppen har høy vitenskapelig produksjon og har et bredt nasjonalt og internasjonalt nettverk, deriblant flere EU prosjekter

28 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Myhr KM

"[Epidemiological data on multiple sclerosis]"

Tidsskr Nor Lægeforen. 2005;125(4):414

PMID: 15742008

Torkildsen O, Vedeler CA, Ulvestad E, Aarseth JH, Nyland HI, Myhr KM

"High dose methylprednisolone induces FcγRI on granulocytes in MS-patients."

J Neuroimmunol. 2005;167(1-2):138-42

PMID: 16002152

van Sorge NM, van der Pol WL, Jansen MD, Geleijns KP, Kalmijn S, Hughes RA, Rees JH, Pritchard J, Vedeler CA, Myhr KM, Shaw C, van Schaik IN, Wokke JH, van Doorn PA, Jacobs BC, van de Winkel JG, van den Berg LH

"Severity of Guillain-Barré syndrome is associated with Fc gamma Receptor III polymorphisms."

J Neuroimmunol. 2005;162(1-2):157-64

PMID: 15833371

Thomassen L, Waje-Andreassen U, Naess H, Aarseth J, Russell D

"Doppler ultrasound and clinical findings in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis."

Eur J Neurol. 2005;12(6):462-5

PMID: 15885051

Jørgensen L, Vedeler CA
 "[Miller-Fisher syndrome]"
 Tidsskr Nor Lægeforen. 2005;125(10):1327-8
 PMID: 15909003

Waje-Andreassen U, Kråkenes J, Ulvestad E, Thomassen L, Myhr KM, Aarseth J, Vedeler CA
 "IL-6: an early marker for outcome in acute ischemic stroke."
 Acta Neurol Scand. 2005;111(6):360-5
 PMID: 15876336

Gavasso S, Nygård O, Pedersen ER, Aarseth JH, Bleie O, Myhr KM, Vedeler CA
 "Fcγ receptor IIIA polymorphism as a risk-factor for coronary artery disease."
 Atherosclerosis. 2005;180(2):277-82
 PMID: 15910853

Storstein A, Knudsen A, Vedeler CA
 "Proteasome antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration."
 J Neuroimmunol. 2005;165(1-2):172-8
 PMID: 15964637

Figved N, Klevan G, Myhr KM, Glad S, Nyland H, Larsen JP, Harboe E, Omdal R, Aarsland D
 "Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis."
 Acta Psychiatr Scand. 2005;112(6):463-8
 PMID: 16279876

Mygland A, Monstad P, Vedeler C
 "Onset and course of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy."
 Muscle Nerve. 2005;31(5):589-93
 PMID: 15742374

Romi F, Skeie GO, Gilhus NE, Aarli JA
 "Striational antibodies in myasthenia gravis: reactivity and possible clinical significance."
 Arch Neurol. 2005;62(3):442-6
 PMID: 15767509

Hoff JM, Gilhus NE, Daltveit AK
 "Pregnancies and deliveries in patients with Charcot-Marie-Tooth disease."
 Neurology. 2005;64(3):459-62
 PMID: 15699375

Winterthun S, Ferrari G, He L, Taylor RW, Zeviani M, Turnbull DM, Engelsens BA, Moen G, Bindoff LA
 "Autosomal recessive mitochondrial ataxic syndrome due to mitochondrial polymerase gamma mutations."
 Neurology. 2005;64(7):1204-8
 PMID: 15824347

Romi F, Kristoffersen EK, Aarli JA, Gilhus NE
 "The role of complement in myasthenia gravis: serological evidence of complement consumption in vivo."
 J Neuroimmunol. 2005;158(1-2):191-4
 PMID: 15589053

Romi F, Aarli JA, Gilhus NE
 "Seronegative myasthenia gravis: disease severity and prognosis."
 Eur J Neurol. 2005;12(6):413-8
 PMID: 15885043

Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Hoff JM, Gilhus NE
 "Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis."
 Neurology. 2005;65(12):1961-3
 PMID: 16380620

Torkildsen O, Utsi E, Mellgren SI, Harbo HF, Vedeler CA, Myhr KM
 "Ethnic variation of Fc gamma receptor polymorphism in Sami and Norwegian populations."
 Immunology. 2005;115(3):416-21
 PMID: 15946259

Wergeland S, Beiske A, Nyland H, Hovdal H, Jensen D, Larsen JP, Marøy TH, Smievoll AI, Vedeler CA, Myhr KM
 "IL-10 promoter haplotype influence on interferon treatment response in multiple sclerosis."

Eur J Neurol. 2005;12(3):171-5
PMID: 15693804

Romi F, Gilhus NE, Aarli JA
"Myasthenia gravis: clinical, immunological, and therapeutic advances."
Acta Neurol Scand. 2005;111(2):134-41
PMID: 15644074

Naess H, Nyland HI, Thomassen L, Aarseth J, Myhr KM
"Mild depression in young adults with cerebral infarction at long-term follow-up:
a population-based study."
Eur J Neurol. 2005;12(3):194-8
PMID: 15693808

Thomassen L, Waje-Andreassen U, Naess H, Elvik MK, Russell D
"Long-term effect of intravenous thrombolytic therapy in acute stroke: responder
analysis versus uniform analysis of excellent outcome."
Cerebrovasc Dis. 2005;20(6):470-4
PMID: 16254417

Torkildsen O, Utsi E, Harbo HF, Mellgren SI, Vedeler CA, Myhr KM
"Ethnic variations of IL-10 polymorphisms in a Sami and Norwegian population."
Scand J Immunol. 2005;62(1):71-4
PMID: 16091126

Lorentzen AR, Celius EG, Ekstrøm PO, Wiencke K, Lie BA, Myhr KM, Ling V, Thorsby E, Vartdal F, Spurkland A, Harbo HF
"Lack of association with the CD28/CTLA4/ICOS gene region among Norwegian multiple
sclerosis patients."
J Neuroimmunol. 2005;166(1-2):197-201
PMID: 16005527

Sawcer S, Ban M, Maranian M, Yeo TW, Compston A, Kirby A, Daly MJ, De Jager PL, Walsh E, Lander ES, Rioux JD, Hafler DA,
Ivinson A, Rimmler J, Gregory SG, Schmidt S, Pericak-Vance MA, Akesson E, Hillert J, Datta P, Oturai A, Ryder LP, Harbo HF,
Spurkland A, Myhr KM, Laaksonen M, Booth D, Heard R, Stewart G, Lincoln R, Barcellos LF, Hauser SL, Oksenberg JR, Kenealy
SJ, Haines JL
"A high-density screen for linkage in multiple sclerosis."
Am J Hum Genet. 2005;77(3):454-67
PMID: 16080120

Hakonen AH, Heiskanen S, Juvonen V, Lappalainen I, Luoma PT, Rantamaki M, Goethem GV, Lofgren A, Hackman P, Paetau A,
Kaakkola S, Majamaa K, Varilo T, Udd B, Kaariainen H, Bindoff LA, Suomalainen A
"Mitochondrial DNA polymerase W748S mutation: a common cause of autosomal recessive
ataxia with ancient European origin."
Am J Hum Genet. 2005;77(3):430-41
PMID: 16080118

Sørensen PS, Deisenhammer F, Duda P, Hohlfeld R, Myhr KM, Palace J, Polman C, Pozzilli C, Ross C
"Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis:
report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis."
Eur J Neurol. 2005;12(11):817-27
PMID: 16241970

Naess H, Nyland HI, Thomassen L, Aarseth J, Myhr KM
"Fatigue at long-term follow-up in young adults with cerebral infarction."
Cerebrovasc Dis. 2005;20(4):245-50
PMID: 16123544

Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L, Nyland H, Myhr KM
"Do all young ischemic stroke patients need long-term secondary preventive medication?"
Neurology. 2005;65(4):609-11
PMID: 16116127

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Romi F
"Ryanodine receptor antibodies in myasthenia gravis"
New York: Springer, 2005: 273-279

Storstein A, Vedeler CA
"Neurological symptoms as the first sign of cancer: Paraneoplastic encephalomyelitis and sensory neuronopathy"
Am J Oncol Rev, 2005: 4: 31-34

2 doktorgrader er avlagt i 2005 med tilknytning til prosjektet:

Thomassen L
"Acute ischemic stroke. The first six hours"
Desember 2005
Hovedveileder: David Russel

Storstein A
"Clinical and immunological aspects of paraneoplastic neurological syndromes"
November 2005
Hovedveileder: Christian Vedeler

Forskerutdanning - dr.grad 911173:

Kliniske og molekylærbiologiske studier av et nytt diabetessyndrom

Prosjektansvarlig: **Mette Vesterhus** (vmet@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Mekanismen bak et nytt diabetessyndrom: Fra genfeil til sykdom

MODY-forskningsgruppen ved Haukeland Universitetssykehus og Universitetet i Bergen publiserte nylig funnet av en ny type diabetes i Nature Genetics, et av verdens ledende tidsskrift innen medisin og naturvitenskap. Nå arbeider forskningsgruppen videre med å finne ut hva som skjer i bukspyttkjertelen til pasientene som blir syke.

I en rapport i januarnummeret av Nature Genetics avslører forskerne det defekte genet som er ansvarlig for sykdomsutviklingen i en stor norsk familie med opphopning av arvelig diabetes og samtidig svikt i produksjonen av fordøyelsesenzymer. Omfattende klinisk og genetisk kartlegging er allerede gjort. Ettårskontrollene i en behandlingsstudie der ni av pasientene med diabetes og fordøyelsesproblemer deltar, er i ferd med å avsluttes. Pasientene har fått kapsler med fordøyelsesenzymene som bukspyttkjertelen deres ikke lenger lager selv. De hadde i mange år hatt problemer med hyppig og løs avføring som ofte kom plutselig etter et måltid, men opplevde god effekt på mageplagene kort tid etter behandlingsstart. Studien viser at pasientene har mer benskjørhet enn forventet, og dette kan skyldes nedsatt opptak av fettløselig D-vitamin som følge av den nedsatte produksjonen av fordøyelsesenzymer. Behandlingen har ført til høyere nivåer av E-vitamin og kolesterol som tegn på bedret opptak av næringsstoffer fra tarmen. Det er foreløpig uklart om behandlingen har hatt noen effekt på blodsukkerreguleringen hos pasientene.

Vi utfører nå studier på celle- og proteinnivå for å undersøke hvordan sykdommen oppstår i bukspyttkjertelens eksokrine og endokrine celler, som er ansvarlige for produksjonen av henholdsvis fordøyelsesenzymer og insulin.

Et gen er en oppskrift på et protein. Ved genfeil, vil proteinet som bygges kunne få manglende eller endrede egenskaper. Det er mange steder i prosessen at noe kan gå galt. Vi vet hvor i proteinet feilen oppstår, men ikke hva det fører til. Våre undersøkelser har vist at proteinet er i stand til å utføre oppgavene sine, men dette skjer likevel ikke hos pasientene. Det kan tenkes at proteinet nedbrytes inni cellen, eller blir sittende fast i strukturene som folder proteinet inni cellen før det sendes ut i tarmen der det utfører jobben sin. Studier som kan påvise dette vil avsluttes i løpet av vinteren.

Insulinproduserende betaceller og eksokrine celler som lager fordøyelsesenzymer, ligger tett sammen i bukspyttkjertelen. Kanskje er det ikke så usannsynlig at de påvirker hverandre?

Ferske rapporter indikerer at det er vanligere enn tidligere antatt med svikt i den eksokrine delen av bukspyttkjertelen hos pasienter med vanlig type 1 og type 2 diabetes. Så mye som 10-30% av pasienter med vanlig diabetes kan være affisert. Derfor undersøker vi nå både pasienter med vanlig type 1 og type 2 diabetes, og pasienter med en uvanlig form for diabetes kalt MODY 3, med tanke på nedsatt produksjon av fordøyelsesenzymer. Vi undersøker også om disse pasientene har lignende genfeil som pasientene i familien med det nye diabetessyndromet.

Jeg har vært så heldig å få utenlandsstipend fra Helse Vest til et forskningsopphold ved det høyt ansette Joslin Diabetes Center ved Harvard Medical School i Boston. Der skal jeg drive studier på transgene mus som vi håper vil kaste lys over mekanismene bak utviklingen av diabetes og eksokrin svikt ved genfeil lik den vi finner ved det nye syndromet. Til dette vil jeg bruke både fysiologiske og histologiske metoder og mer avansert proteomikk og mikromatriseteknikk. Dersom vi skulle være så heldige å finne mekanismen, vil det på sikt kunne være et utgangspunkt for å se om lignende mekanismer bidrar til utviklingen av vanlig type 2 diabetes.

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Vesterhus M, Ræder H, Bindoff L, Molven A, Berstad A, Njølstad PR
"Therapeutic study in a family with a novel diabetes syndrome with exocrine insufficiency"
Diabetesstipendiatkonferansen 25.-26.11.2005, arr. Diabetesforbundet. Abstract med oral presentasjon.

Vesterhus M, Ræder H, Bindoff L, Molven A, Berstad A, Njølstad PR
"Et nytt syndrom med endokrin og eksokrin svikt"
Foredrag, internundervisning for Gastroenterologisk seksjon, Med. avd, og Gastrokirurgisk avdeling, 05.12.2005

Forskningsprosjekt 911035:

Tverrfaglig diagnostikk og forskning ved sarkomer, lymfomer og residivsykdom ved lymfatisk neoplasi

Prosjektansvarlig: **Olav Karsten Vintermyr** (ovin@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Nye molekulære analyser ved kreft i bløtvev og lymfeknuter

I dette prosjektet etableres nye molekulære analyser til bruk ved forskning og utredning av pasienter med kreft. Dette blir mer og mer viktig for (1) å stille en sikker diagnose, (2) å gi bedre informasjon om prognose og (3) å velge riktig behandling. I første fase gjelder prosjektet pasienter med lymfekreft, blodkreft og bløtvevskreft.

Generell forskning har i senere år gitt oss mye ny kunnskap om forandringer i cellenes arvestoff (DNA / RNA) ved utvikling av ulike typer kreftsvulster. Dette gjenspeiles i stadig nye krav til molekulær utredning av kreftsvulster også i diagnostisk patologi. Dette er ikke bare viktig for å kunne stille en riktig diagnose, men også for å gi nødvendig informasjon til behandlende lege om forventninger til prognose (livsutsikter) og til riktig valg av behandling. I noen tilfeller vil også slike analyser kunne brukes til å kontrollere om pasienten forblir sykdomsfri etter behandling.

Fra små mengder tumorvev kan man i dag isolere DNA og RNA og så bruke dette materialet til å gjøre en rekke ulike diagnostiske analyser. I første rekke er slike metoder tatt i bruk ved utredning av pasienter med lymfekreft, blodkreft (leukemi) og kreft i bløtvev. Disse alvorlige sykdommer utgjør nær 10% av nyoppdagede krefttilfeller i Norge, og pasientene er ofte barn og yngre mennesker.

I stadig flere internasjonale protokoller for kreftbehandling stilles det nå krav om molekulære analyser. Avdeling for patologi, Gades institutt, har opprettet et eget laboratorium for molekulærpatologi hvor tilbud om slik utredning er under oppbygging. Så langt i prosjektet kan vi tilby molekulære analyser for å påvise (1) kreft i lymfoid vev basert på ulike klonalitet- og translokasjonsanalyser, (2) kreft i bløtvev (Ewing sarkom, seneskjede svulster, og ulike typer av fett og skjelettmuskel svulster) og (3) spesifikke mutasjoner i ulike grupper av bløtvevskreft og blodkreft.

En oversikt over etablerte molekulære analyser i vårt prosjekt kan nå hentes ned fra nettet (<http://www.helse-bergen.no/avd/patologi/skjema>) på et eget skjema til bruk ved rekvisisjon av disse analyser. Spørsmål i den forbindelse kan også rettes til molpat.gades@helse-bergen.no. Vi gjør også en del molekulære analyser for andre sykehus i egen helseregion og for sykehus i andre helseregioner. Informasjon om analyser, som vi tilbyr, er også formidlet til andre helseregioner i Norge. Det er viktig å understreke at denne etablering har vært helt avhengig av midler som vårt prosjekt har mottatt fra Helse Vest.

Det er grunn til å forvente at man bare er i den spede begynnelse når det gjelder behov for mer stratifisert molekulær utredning ved langt flere krefttyper. Dette vil på sikt kreve større tilførsel av ressurser til de avdelinger (og sykehus) som deltar i utredning av kreft.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Haugland HK, Jepsen NL, Mannelqvist M, Skar R, Eide J, Øvrebø K, Horn A, Jensen DK, Monge OR, Lilleng PK
"[Treatment of patients with gastrointestinal stromal tumour with imatinib mesylate]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(7):868-72
PMID: 15815732

Loro LL, Johannessen AC, Vintermyr OK
"Loss of BCL-2 in the progression of oral cancer is not attributable to mutations."
J Clin Pathol. 2005;58(11):1157-62
PMID: 16254104

Strategiske midler - sterke miljøer 911140:

Registerforskning

Prosjektansvarlig: **Stein Emil Vollset** (Stein.Vollset@smis.uib.no), Universitetet i Bergen

Registersatsing i Helse Vest.

Universitetet i Bergen har sterke forskergrupper knyttet til det registerepidemiologiske miljø organisert som Locus for registerepidemiologi. I samarbeid med Locus for Homocystein og relaterte vitaminer søker miljøet om status som og støtte til senter for fremragende forskning "Population based registries and biomarkers for health".

Universitetet i Bergen har sterke forskergrupper knyttet til det registerepidemiologiske miljø. Miljøet har status som Locus for registerepidemiologi ved Det medisinske fakultet. Viktige aktiviteter er Medisinsk fødselsregister, Hjerter-, kar og slagregisteret for Helse Vest, Helseundersøkelsen i Hordaland (HUSK), Homocysteinundersøkelsen i Hordaland, Mor og barn studien, og Svangerskap, arv og miljøstudien. En viktig samarbeidspartner i Helse Vest er Nasjonalt register for leddproteser (Hofregisteret).

HKS (Hjerter-, kar- og slagregisteret) samler inn data på alle innleggelser for hjertekarsykdom og sukkersyke i Helseregion Vest. HKS-registeret utgjør et viktig forskningsverktøy for årsaksstudier av hjertekarsykdom og også et hjelpemiddel til å vurdere endringer i hjertekarsykdommenes forekomst i befolkningen over tid.

Registermiljøet har omfattende aktivitet knyttet til biobanker for Homocysteinundersøkelsen i Hordaland og Helseundersøkelsen i Hordaland (HUSK). Denne forskningen og aktiviteten er formalisert i LOCUS for homocystein og relaterte vitaminer som ved sitt internasjonalt ledende forskningslaboratorium innen B-vitamin området gir registermiljøet et viktig fortrinn i epidemiologisk forskning. Viktige studier er knyttet til B-vitaminer og hjertekarsykdom og dødelighet. Vi har også studier av B-vitaminer og svangerskap og fødsel. Vi har nettopp avsluttet de første studiene av B-vitamingener og kreft i tykk- og endetarm ved hjelp av blodprøver samlet inn i den store norske JANUS biobanken og har samarbeid med European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) om B-vitaminer og mage og tykktarmskreft.

Ved Hjerateavdelingen på Haukeland Universitetssykehus er det de senere årene bygget opp et klinisk register med biobank som vil danne grunnlaget for viktige studier. HKS-registeret er utfallsregister for disse studiene og Haukeland Universitetssykehus er også kandidat for et nasjonalt Hjerateintervensjons(PCI) - register som passer godt inn i Universitetet i Bergen og Helse Vests registerepidemiologiske satsing.

Forskningen ved Medisinsk fødselsregister er knyttet til vitaminer, spesielt folat, svangerskapsforgiftning, risiko for helseproblemer i svangerskap og ved fødsel i søskenflokker og gjennom generasjoner. Store undersøkelser med biobanker er SAM (Svangerskap, Arv og miljø) og Mor og barn studien som drives i samarbeid med Nasjonalt folkehelseinstitutt. SAM-studien undersøker kosthold, røyking, andre miljøfaktorer i samspill med gener som årsaker til leppeganespalte. Mor og barn studien har som mål å samle inn data på 100,000 gravide kvinner, deres barn og partnere. Formålet er å undersøke livsstil og miljøfaktorers betydning for helseproblemer i svangerskapet, ved fødsel og i barneårene.

Medisinsk fødselsregister og HKS-registeret planlegger om samarbeidsstudier av medfødte hjertemisdannelser. Denne aktiviteten vil bli supplert med historiske/aktuelle data fra både Haukeland Universitetssykehus og Rikshospitalet. Dette arbeidet vil vise nytten av å innhente opplysninger fra sykehusopphold for barn under 1 år når det gjelder registrering av medfødte misdannelser og det vil danne grunnlag for studier av årsaker til medfødte hjertefeil i Mor og barn studien. I samarbeid med

Locus for Homocystein søkes Norges forskningsråd å organisere denne aktiviteten som et senter for fremragende forskning " Population based registries and biomarkers for health".

26 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Rønning T, Irgens LM, Lie RT
"Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort."
BMJ. 2005;331(7521):877
PMID: 16169871

Staff AC, Løken EB, Holven K, Sygnetveit K, Vollset SE, Smeland S
"[Effects of public initiatives aimed at reducing neural tube defects with folic acid supplementation]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(4):435-7
PMID: 15742016

Rønnestad A, Abrahamsen TG, Medbø S, Reigstad H, Lossius K, Kaaresen PI, Egeland T, Engelund IE, Irgens LM, Markestad T
"Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding."
Pediatrics. 2005;115(3):e269-76
PMID: 15687416

Nordby KC, Andersen A, Irgens LM, Kristensen P
"Indicators of mancozeb exposure in relation to thyroid cancer and neural tube defects in farmers' families."
Scand J Work Environ Health. 2005;31(2):89-96
PMID: 15864902

Kvaavik E, Tell GS, Klepp KI
"Surveys of Norwegian youth indicated that breast feeding reduced subsequent risk of obesity."
J Clin Epidemiol. 2005;58(8):849-55
PMID: 16086483

de Bree A, van der Put NM, Mennen LI, Verschuren WM, Blom HJ, Galan P, Bates CJ, Herrmann W, Ullrich M, Dierkes J, Westphal S, Bouter LM, Heine RJ, Stehouwer CD, Dekker JM, Nijpels GN, Araújo F, Cunha-Ribeiro LM, Refsum H, Vollset S, Nygard O, Ueland PM
"Prevalences of hyperhomocysteinemia, unfavorable cholesterol profile and hypertension in European populations."
Eur J Clin Nutr. 2005;59(4):480-8
PMID: 15674310

Sanne B, Mykletun A, Dahl AA, Moen BE, Tell GS
"Testing the Job Demand-Control-Support model with anxiety and depression as outcomes: the Hordaland Health Study."
Occup Med (Lond). 2005;55(6):463-73
PMID: 15845554

Vollset SE, Ueland PM
"B vitamins and cognitive function: do we need more and larger trials?"
Am J Clin Nutr. 2005;81(5):951-2
PMID: 15883414

Harville EW, Wilcox AJ, Lie RT, Vindenes H, Abyholm F
"Cleft lip and palate versus cleft lip only: are they distinct defects?"
Am J Epidemiol. 2005;162(5):448-53
PMID: 16076837

Kvaavik E, Lien N, Tell GS, Klepp KI
"Psychosocial predictors of eating habits among adults in their mid-30s: the Oslo Youth Study follow-up 1991-1999."
Int J Behav Nutr Phys Act. 2005;2:9
PMID: 16076386

Rønnestad A, Abrahamsen TG, Medbø S, Reigstad H, Lossius K, Kaaresen PI, Engelund IE, Irgens LM, Markestad T
"Septicemia in the first week of life in a Norwegian national cohort of extremely premature infants."
Pediatrics. 2005;115(3):e262-8
PMID: 15687417

- Eide MG, Øyen N, Skjaerven R, Irgens LM, Bjerkedal T, Nilsen ST
"Breech delivery and intelligence: a population-based study of 8,738 breech infants."
Obstet Gynecol. 2005;105(1):4-11
PMID: 15625134
- Gavasso S, Nygård O, Pedersen ER, Aarseth JH, Bleie O, Myhr KM, Vedeler CA
"Fcgamma receptor IIIA polymorphism as a risk-factor for coronary artery disease."
Atherosclerosis. 2005;180(2):277-82
PMID: 15910853
- Lie RT, Lyngstadaas A, Ørstavik KH, Bakketeig LS, Jacobsen G, Tanbo T
"Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis."
Int J Epidemiol. 2005;34(3):696-701
PMID: 15561745
- Holm PI, Ueland PM, Vollset SE, Midttun Ø, Blom HJ, Keijzer MB, den Heijer M
"Betaine and folate status as cooperative determinants of plasma homocysteine in humans."
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25(2):379-85
PMID: 15550695
- Gjesdal S, Haug K, Ringdal PR, Vollset SE, Maeland JG
"[Risk of disability pension among young persons on long-term sick leave]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(13):1801-5
PMID: 16012545
- Haga HJ, Gjesdal CG, Irgens LM, Ostensen M
"Reproduction and gynaecological manifestations in women with primary Sjögren's syndrome: a case-control study."
Scand J Rheumatol. 2005;34(1):45-8
PMID: 15903025
- Botto LD, Lisi A, Robert-Gnansia E, Erickson JD, Vollset SE, Mastroiacovo P, Botting B, Cocchi G, de Vigan C, de Walle H, Feijoo M, Irgens LM, McDonnell B, Merlob P, Ritvanen A, Scarano G, Siffel C, Metneki J, Stoll C, Smithells R, Goujard J
"International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working?"
BMJ. 2005;330(7491):571
PMID: 15722368
- Eide MG, Øyen N, Skjaerven R, Nilsen ST, Bjerkedal T, Tell GS
"Size at birth and gestational age as predictors of adult height and weight."
Epidemiology. 2005;16(2):175-81
PMID: 15703531
- Moster D, Lie RT, Markestad T
"[Sense and sensibility in delivery care]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(20):2818-20
PMID: 16244692
- Lisi A, Botto LD, Rittler M, Castilla E, Bianca S, Bianchi F, Botting B, De Walle H, Erickson JD, Gatt M, De Vigan C, Irgens L, Johnson W, Lancaster P, Merlob P, Mutchinick OM, Ritvanen A, Robert E, Scarano G, Stoll C, Mastroiacovo P
"Sex and congenital malformations: an international perspective."
Am J Med Genet A. 2005;134(1):49-57
PMID: 15704121
- Vollset SE, Gjessing HK, Tandberg A, Rønning T, Irgens LM, Baste V, Nilsen RM, Daltveit AK
"Folate supplementation and twin pregnancies."
Epidemiology. 2005;16(2):201-5
PMID: 15703534
- Haga HJ, Gjesdal CG, Koksvik HS, Skomsvoll JF, Irgens LM, Ostensen M
"Pregnancy outcome in patients with primary Sjögren's syndrome. a case-control study."
J Rheumatol. 2005;32(9):1734-6
PMID: 16142869
- Brevik A, Vollset SE, Tell GS, Refsum H, Ueland PM, Loeken EB, Drevon CA, Andersen LF
"Plasma concentration of folate as a biomarker for the intake of fruit and vegetables: the Hordaland Homocysteine Study."
Am J Clin Nutr. 2005;81(2):434-9

PMID: 15699232

Nurk E, Refsum H, Tell GS, Engedal K, Vollset SE, Ueland PM, Nygaard HA, Smith AD
"Plasma total homocysteine and memory in the elderly: the Hordaland Homocysteine Study."

Ann Neurol. 2005;58(6):847-57

PMID: 16254972

Staff AC, Holven K, Løken EB, Sygnestveit K, Vollset SE, Smeland S

"[Does folic acid have effects on other health problems than neural tube defects?]"

Tidsskr Nor Lægeforen. 2005;125(4):438-41

PMID: 15742017

6 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Nygård, Ottar

"NSTEMI og ustabil angina pectoris - funn ved koronar angiografi."

Norsk Cardiologisk vintermøte, Lillehammer 30.01.2005

Nygård, Ottar

"The Hordaland Homocysteine Study."

Nordisk kongress i preventiv kardiologi og hjerterehabilitering, Tønsberg 16.06.2005

Pedersen EKR, Nygård O.

"CRP og kardiovaskulær sykdom."

Hjerteforum 2005;18:53-61.

Langørgen J, Nygård O, Nordrehaug JE.

"Terapeutisk hypotermi etter hjertestans. Retningslinjer for behandling og foreløpige resultater ved Haukeland Universitetssykehus."

Hjerteforum;2005:18:6568.

Nordrehaug J. E.

"Acute myocardial infarction - Prehospital management and networks"

The European Society of Cardiology (ESC) Congress 2005 Stockholm

Nordrehaug J. E.

"Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology"

<http://www.escardio.org> 22. mars 2005

Forskningsprosjekt 911215:

Etterundersøkelse av vietnamesiske flyktninger

Prosjektansvarlig: **Aina Basilier Vaage** (ainabvaage@broadpark.no), Universitetet i Bergen

Etterundersøkelse av vietnamesiske flyktninger i Norge og deres barn

En gruppe vietnamesiske flyktninger som kom til Norge i 1982 ble undersøkt ved ankomst og etter 3 år. Flyktingene intervjues nå for tredje gang, etter 23 år i eksil. Studien omfatter også flyktingenes ektefeller og barn født i Norge. Målet for studien er å undersøke traumer og tokulturell tilpasning i et togenerasjonsperspektiv.

Bakgrunn

De vietnamesiske flyktingene som kom til Norge i andre halvdel av 1970- og begynnelsen av 1980-tallet var en av de første større gruppene ikke-vestlige flyktninger som kom til Norge.

Flyktinggrupper fra andre land enn Vietnam er i dag i fokus. Hvilken historie kan skrives om de vietnamesiske flyktingene i Norge, nå etter over 20 års bosetting? Hvordan går det med flyktingenes barn som er født i Norge?

Professor dr. med. Edvard Hauff undersøkte en gruppe vietnamesiske flyktninger ved ankomst til Norge i 1982 og 3 år senere. Den aktuelle studien er en oppfølgingsstudie av flyktingene og deres barn.

Det finnes få langtidsstudier som følger flyktinggrupper over tid. De studier som finnes er hovedsakelig foretatt når flyktingene har vært få år i det nye landet, og de viser litt motstridende resultater. Noen undersøkelser viser at det går gradvis bedre med flyktingene ettersom tiden går, mens andre studier viser at flyktingenes helse og tilpasning fortsetter å være dårlig. Vi har ikke funnet noen studier som ser på både flyktingene og deres ektefeller, samt barn født i eksil.

Problemstillinger

Problemstillingene er todelt, dels knyttet til de opprinnelige flyktingenes (originalrespondentenes) situasjon, dels til deres barns.

Originalrespondentene (første generasjon)

1. Hvordan er flyktingenes psykiske helse, sosiale fungering og livskvalitet etter mer enn 20 år i Norge?
2. Har den psykiske helse forandret seg over tid, fra ankomst til i dag, og i tilfelle hvordan? Hvilke undergrupper kan identifiseres når det gjelder forløp?
3. Hvilke faktorer predikerer god psykisk helse, god sosial fungering og god livskvalitet?

Originalrespondentenes barn (annen generasjon)

4. Hvordan er barnas psykiske helse, sosiale fungering og livskvalitet?
5. I hvilken grad predikerer foreldrenes psykiske traumer, psykiske helse og tilpasning ved ankomst og tre å senere barnas psykiske helse, sosiale fungering og livskvalitet nå?
6. Hvilke andre faktorer er korrelert med de samme tre variabler hos barn født i Norge (psykisk helse, sosial fungering og livskvalitet)?

Materiale og metode

Studien er en kombinasjon av spørreskjema- og intervjuundersøkelse av 115 flyktninger, deres ektefeller og barn i alderen 10 – 23 år. Den prosjektansvarlige og en vietnamesisk forskningsmedarbeider møter familiene i deres hjem, for utfylling av spørreskjema og intervjuer, på norsk eller vietnamesisk etter ønske. Fortolkningen av de innsamlede data og forståelsen av den kulturelle rammen for og innholdet i intervjusituasjonen drøftes i fellesskap.

Studien har en vietnamesisk følgegruppe, som har deltatt i utarbeiding av spørreskjema og oversettelsen av ulike forskningsinstrumenter. Gruppen vil være viktig i drøftingen av de innsamlede data.

Framdriftsplan

Ved nyttårsskiftet 2005/06 er over 60 % av respondentene og deres familier intervjuet. Datainnsamlingen planlegges avsluttet til påske 06. Dataanalyser, drøftinger og artikkelskriving gjenstår deretter.

G-protein coupled receptors in hypertension

Prosjektansvarlig: **Øyvind Brune Vågnes** (Oyvind.Vagnes@mbi.uib.no), Universitetet i Bergen

G-protein koplare reseptorar ved høgt blodtrykk

Høgt blodtrykk fører til auka sjanse for hjarte karsjukdommar og skade på indre organ. Dette er ein tilstand som har svært stor samfunnsøkonomisk betydning. Blodtrykket i kroppen blir i stor grad regulert av ulike hormon. Desse hormona overfører kontrollsignaliseringa i stor grad gjennom ei gruppe av reseptorar kalla G-protein koplare reseptorar.

Reguleringa av blodtrykket er svært kompleks. Transplantasjonsstudier i rotter viser at nyrene er sentrale for blodtrykksreguleringa. Ein unormal auke i blodtrykket kan difor oftast relaterast til endringar i nyrefunksjonen. Endringar i blodtrykket kan komme av genetiske faktorar. Ein snakkar då om arveleg høgt blodtrykk. Blodtrykksauken kan også vere eit resultat av andre sjukdomssituasjonar som påverkar nyrefunksjonen. Nyrefunksjonen blir mellom anna regulert gjennom utskillinga av ulike signalhormon. Desse kan føre til samantrekning og avslapping av glatte muskelceller i blodkarveggen og regulering av blodgjennomstrøyminga i nyrene og vass- og saltutskillinga. On desse faktorane vert endra vil dette igjen påverke blodtrykket i kroppen. Dei fleste av desse hormonelle signaloverføringane skjer gjennom ei gruppe av protein reseptorar som vert kalla G-protein koplare reseptorar. Dette er den største gruppa av reseptorar i kroppen. Reguleringa av desse reseptorane er difor viktig for regulering av nyrefunksjonen og dermed blodtrykksreguleringa i kroppen. Mange av medikamenta som er brukt i handsaminga av blodtrykkspatientar rettar seg mot denne gruppa av reseptorar. Ei forståing av samanhengen mellom kroppen si regulering av desse reseptorane og sjukdomsutviklinga er difor viktig. Vi har studert reguleringa av ulike G-protein koplare reseptorar i rottemodellar for ulike variantar av høgt blodtrykk. Den Spontant Hypertensive Rotte (SHR) er den mest studerte dyremodellen for arveleg høgt blodtrykk. Vi har i denne modellen funne at samstundes med auken i blodtrykket i denne modellen så er det ein auke i produksjonen av ein reseptor for hormonet vasopressin. Denne reseptoren vert kalla V1a. Når blodtrykket har stabilisert seg på eit høgt nivå er produksjonen av reseptoren igjen normal. Vidare har vi funne at den auka produksjonen av reseptoren er konsentrert om mellomstore inngåande (preglomerulære) motstandskar i nyrene, såkalla interlobulære arterioler. I andre nyreblodkar ser reseptorproduksjonen til å vere normal. Vi har også studert ei rotte modell for ikkje genetisk blodtrykksauke. Denne modellen bygger på ein auka utskilling av hormonet angiotensin II. Dette er det mest sentrale hormonet for stimulering av blodkarsamantrekking. Vi har i denne modellen sett at reguleringa av angiotensin-reseptoren AT1a skil seg frå normalreguleringa. Produksjonen av reseptorprotein held seg unormalt høg. Dette kan vere ein viktig faktor for auken i blodtrykket i denne dyremodellen. Våre funn viser at produksjonen av AT1a reseptoren hovudsakleg skjer i mindre inngåande motstandskar (afferente arterioler) i nyrene. Vi har funne at ei modifisert feittsyre tetradecylthioacetic acid er istand til å hindre blodtrykksauken i denne ikkje genetiske modellen. Dette skjer gjennom ein auke i produsjonen av eit enzym kalla cyclooxygenase 2 (COX2). Dette fører igjen til ein auke i produksjonen av signalstoff som dempar effekten av angiotensin II.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Vagnes OB, Hansen FH, Feng JJ, Iversen BM, Arendshorst WJ
"Enhanced Ca²⁺ response to AVP in preglomerular vessels from rats with genetic hypertension during different hydration states."
Am J Physiol Renal Physiol. 2005;288(6):F1249-56
PMID: 15657301

Bivol LM, Vågnes OB, Iversen BM
"The renal vascular response to ANG II injection is reduced in the nonclipped kidney of two-kidney, one-clip hypertension."

Am J Physiol Renal Physiol. 2005;289(2):F393-400
PMID: 15784843

Hansen FH, Vågnes ØB, Iversen BM
"Enhanced response to AVP in the interlobular artery from the spontaneously hypertensive rat."
Am J Physiol Renal Physiol. 2005;288(5):F1023-31
PMID: 15598845

3 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Liliana Monica Bivo¹, Øyvind Vågnes¹, Frank H. Hansen¹ Michael Hultstrøm¹ Rolf K. Berge² and Bjarne M. Iversen¹
"Inhibition of COX-2 by a bioactive fatty acid, tetradecylthioacetic acid reduces blood pressure and normalizes renal blood flow reactivity to ANG II in two-kidney, one clip hypertension."
Submitted to American Journal of Physiology, Renal Physiology

Vågnes ØB, Hansen FH, Iversen BM
"Increased expression of V1a receptors in the interlobular artery from the spontaneously hypertensive rat"
Scandinavian Society of Nephrology meeting, Bergen 2005

Vågnes ØB, Hansen FH, Iversen BM
"Regulation of V1a receptors in preglomerular resistance vessels from SHR"
Vintermøte Norsk hypertensjonsforening, 2005, Ringebu

Hjerneslag og inflammasjon

Prosjektansvarlig: **Ulrike Waje-Andreassen** (uwan@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Hjerneinfarkt og betennelse

Prosjektet omfatter 2 forskjellige studier om akutt hjerneinfarkt og om en langtidsoppfølging av unge pasienter i Hordaland, som fikk første gangs hjerneinfarkt i perioden 1988-1997. Studiene kartlegger immunologiske faktorer og prognose etter akutt hjerneinfarkt, henholdsvis dødelighet og utvikling av karsykdom flere år etter akutt infarkt.

Hjerte-karsykdom og hjerneslag fører daglig til flest innleggelses på sykehus i Norge og medfører hvert år en betydelig tap av livskvalitet hos mange. Tidligere undersøkelser har vist at betennelse begynner raskt etter en akutt, iskemisk skade i hjernen. Ved Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus ble det hos pasienter, innlagt innen 3 timer etter start av symptomer, tatt blodprøver straks etter innleggelse, etter 4, 8, 12, 24, 48 og 72 timer, etter 1. og 2. uke, etter 3 måneder og 1 år. Interleukin-6 er en betennelses- faktor som viste seg å være en robust markør, og stigning i akutfasen samsvarte med pasientens prognose. Andre faktorer som viste en markert stigning innen første uken etter slag var C-reaktiv protein (CRP) og det terminale komplementkompleks (TCC).

I en tidligere studie, utført av overlege Halvor Næss og medarbeidere ved Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, ble 232 pasienter med første gangs hjerneinfarkt i alderen 15 – 49 år i årene 1988-1997 identifisert fra 5 sykehus: Voss, Odda, Stord, Diakonissehjemmets sykehus Haraldsplass og Haukeland Universitetssykehus. Utvelgelse av pasienter og kontrollpersoner ble utført i årene 1998 – 2001. I den forbindelsen ble det tatt blodprøver hos pasienter i en fase uten akutt sykdom.

Alle pasientene som deltok tidligere ble invitert igjen til nye undersøkelser som inkluderte en samtale om risikofaktorer og livsstil, EKG, måling av blodtrykk og annen klinisk undersøkelse. Det ble også foretatt ultralyd undersøkelse av halspulsårer med målinger av veggtykkelsen som parameter for aterosklerose. Kontrollpersoner som hadde deltatt aktiv i den tidligere studien ble tilskrevet på nytt og ble bedt om å svare på et spørreskjema som tilsvarte spørsmålene til pasientene. Det statistiske arbeidet for disse undersøkelsene forventes avsluttet innen 2006.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registret):

Waje-Andreassen U, Kråkenes J, Ulvestad E, Thomassen L, Myhr KM, Aarseth J, Vedeler CA
"IL-6: an early marker for outcome in acute ischemic stroke."
Acta Neurol Scand. 2005;111(6):360-5
PMID: 15876336

4 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Thomassen L, Waje-Andreassen U, Naess H, Aarseth J, Russell D
"Doppler ultrasound and clinical findings in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis."
Eur J Neurol 2005 12:462-5

Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L, Nyland H, Myhr KM
"Do all young ischemic stroke patients need long-term secondary preventive medication?"
Neurology 2005 65:609-11

Thomassen L, Waje-Andreassen U, Naess H, Elvik MK, Russell D
"Long-term effect of intravenous thrombolytic therapy in acute stroke: responder analysis versus uniform analysis of excellent outcome."
Cerebrovasc Dis 2005;20:470-4

Thomassen L, Waje-Andreassen U, Naess H, Aarseth J, Russell D
"Combined Carotid and Transcranial Ultrasound Findings Compared with Clinical Classification and Stroke Severity in Acute Ischemic Stroke."
Cerebrovasc Dis 2005;21:86-90.

Forskningsprosjekt 911212:

Extrapulmonary Tuberculosis: A diagnostic challenge

Prosjektansvarlig: **Harald G. Wiker** (harald.wiker@gades.uib.no), Universitetet i Bergen

Tuberkulose utenfor lungene – nye diagnostiske metoder

Vi utvikler nye tester til å påvise tuberkulose i vevsprøver fra pasienter. Testene er svært spesifikke og følsomme og kan skille tuberkulose fra infeksjon med beslektede, men mindre farlige bakterier.

Tuberkulose er en av de infeksjonssykdommene som krever flest liv i verden med ca 3 millioner dødsopfre hvert år. Tuberkulose er først og fremst en sykdom som rammer lungene, men bakteriene kan gi sykdom i alle kroppens organer og en vanlig form utenfor lungene er tuberkulose i lymfeknuter. Tuberkulose utenfor lungene er blitt hyppigere enn tidligere. Årsakene til dette er at pasienter oftere har svekket immunapparat og dette disponerer for slike former for tuberkulose. Det gjelder HIV infeksjon og det gjelder pasienter med nedsatt immunforsvar pga av behandling med cytostatika ved kreft og andre midler som svekker immunsystemet.

Det er en utfordring å påvise tuberkulose i vevsprøver fra pasienter med tuberkulose utenfor lungene. Man kan forsøke å påvise basillene direkte ved å farge de med en spesiell farge. Ofte er det veldig få basiller i vevet, og da blir det vanskelig å etablere en sikker diagnose. Tuberkulose gir spesielle forandringer i vevet som er veldig typiske fordi det dannes små knuter pga av ansamling av forskjellige celler i et bestemt mønster. Dette mønsteret kan imidlertid også sees ved andre sykdommer og hos pasienter med nedsatt immunforsvar er disse tegnene mindre typiske. Det er derfor ofte vanskelig å være helt sikker på at pasienten har tuberkulose ved å undersøke vevet med vanlige metoder.

Nyere metoder består i å påvise gener fra tuberkelbasiller ved hjelp av PCR (Polymerase Chain Reaction) og vi har arbeidet med en slik metode som fungerer svært bra på vevsprøver fordi man kan påvise gener som bare finnes i tuberkelbasiller og ikke i andre mikroorganismer. Denne metoden er også svært følsom. I tillegg arbeider vi med å påvise antigener som er proteiner fra tuberkelbasillene og som deponeres i vevet ved infeksjon. Vi bruker antistoffer som gjenkjenner disse antigenene til å påvise spor etter tuberkelbasiller i vevet ved en metode som kalles immunhistokjemi. Immunhistokjemi er enklere å utføre og det er færre muligheter for feilkilder enn ved PCR. Det vil derfor ha stor praktisk betydning å etablere en slik metode som kan benyttes i utviklingsland hvor det er behov for så enkle metoder som mulig til å stille diagnosen tuberkulose.

I noen tilfeller med hovne lymfeknuter og hvor det er grunn til å mistenke tuberkulose viser det seg at det er en beslektet bakterie som har gitt sykdommen – en såkalt ikke-tuberkuløs mykobakterie. Vi arbeider derfor også med nye metoder som kan brukes til å påvise slike bakterier i vevsprøver fra pasienter.

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Mustafa, T., Wiker, H.G., Mfinanga, S.G.M., Mørkve, O., Sviland, L.

"Immunohistochemistry and polymerase chain reaction based detection of Mycobacterium tuberculosis in histologic specimens" September 2005. 23rd IUATLD Eastern Region International conference on tuberculosis and lung diseases, Lahore Pakistan.

Mustafa, T.

"Mycobacterial Lymphadenitis: Host immune response and new diagnostic tools."

February 2005. The 20th Annual Joint Scientific Conference, National Institute of Medical Research, Arush Tanzania.

Overflatemarkører på tuberkelbasiller B

Prosjektansvarlig: **Harald Wiker** (harald.wiker@gades.uib.no), Universitetet i Bergen

Tuberkulose – en sykdom på fremmarsj

Tuberkulose er en av de infeksjonssykdommene som krever flest liv i verden i dag med ca 3 millioner dødsofre hvert år. Hvis man skal bli i stand til å bekjempe denne infeksjonssykdommen må man øke forskningsinnsatsen. Man trenger bedre metoder til å forebygge gjennom vaksiner og å spore opp smittede og syke mennesker og gi disse god behandling.

Diagnose

En svært stor andel (1/3) av verdens befolkning er smittet med tuberkelbasiller. En liten andel av disse blir syke. Tuberkulosesmitte kan påvises ved tuberkulinprøving, mens de viktigste metodene til å påvise sykdom baseres på å påvise tuberkelbasiller i pasientprøver.

Behandling

Behandlingen mot tuberkulose er svært omfattende og pasientene må ta flere forskjellige antibiotika i flere måneder. Hvis kuren ikke følges opp er det stor fare for at man utvikler tuberkelbasiller som er motstandsdyktige mot antibiotika.

Forebygging

En av de mest brukte vaksinene i verden er BCG vaksinen mot tuberkulose. Selv om den har vært i bruk siden 1920-tallet har den ikke fått den betydningen man håpet for bekjempelsen av tuberkulose fordi BCG vaksinen ikke er så effektiv som man først trodde.

Tuberkelbasillens arvemateriale

I 1998 ble et stort arbeid med å kartlegge tuberkelbasillens genom publisert. Denne informasjonen har hatt meget stor betydning for forskning på tuberkulose og har stor betydning for forståelsen av hvordan tuberkelbasiller forårsaker sykdom. Man har funnet mange nye arveegenskaper som ikke var kjent tidligere og som ikke er kjent i andre organismer. Man tror at mange av disse egenskapene er viktige i sykdomsprosessen. Kunnskapene om disse arveegenskapene kan benyttes til å lage nye metoder for å stille diagnosen tuberkulose, til å påvise smitte hos ellers friske mennesker, til å lage nye vaksiner og finne nye antibiotika som kan bedre behandlingen av tuberkulose.

Overflateproteiner på tuberkelbasillen

På overflaten av tuberkelbasillene finnes det strukturer som basillene bruker for å etablere en effektiv infeksjon. Vi arbeider med slike strukturer fordi forståelsen av disse strukturene kan bidra til mer kunnskap om sykdomsforløpet ved tuberkulose og kanskje forklare hvorfor noen mennesker blir syke mens andre ikke blir syke, og forklare hvordan tuberkelbasillene går inn i et hvilestadium som kan vare i flere tiår før sykdommen bryter ut. Denne kunnskapen vil også kunne ha stor betydning for hvilke komponenter en ny vaksine skal bestå av. Noen av komponentene i tuberkelbasillene er livsviktige for basillenes overlevelse og basillene kan ikke klare seg uten den jobben disse komponentene utfører. Det er mot slike komponenter man ønsker å utvikle nye antibiotika.

Proteomikk

I arvematerialet finnes det detaljert informasjon om hvordan et stort antall proteiner er bygget opp. Utfordringen er å finne disse proteinene. I de senere år har vi fått nye avanserte metoder til å påvise og identifisere proteiner. Forholdene ligger spesielt godt til rette for å gjøre dette i Bergen hvor vi har meget avansert teknisk utstyr ved proteomikksenteret (PROBE) ved Universitetet i Bergen. I prosjektet har vi nå påvist flere nye proteiner. Noen av disse skilles ut fra basillene og noen sitter på overflaten. Vi arbeider med slike proteiner for å finne ut hvilken rolle de spiller i sykdomsutviklingen

og om disse proteinene kan utnyttes til å lage bedre diagnostiske metoder, bedre vaksiner mot tuberkulose og om de egner seg som mål for nye antibiotika.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Charlet D, Mostowy S, Alexander D, Sit L, Wiker HG, Behr MA
"Reduced expression of antigenic proteins MPB70 and MPB83 in Mycobacterium bovis BCG strains due to a start codon mutation in sigK."
Mol Microbiol. 2005;56(5):1302-13
PMID: 15882422

7 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Målen, H. and Wiker H. G.
"Identification of N-terminal peptides by MALDI-TOF of processed proteins secreted through the general secretory pathway"
National Proteomics meeting 18.-19. May 2005, BBB Building, University of Bergen, Bergen, Norway

Målen, H. and Wiker H. G.
"Identification of N-terminal peptides by MALDI-TOF of processed proteins secreted through the general secretory pathway"
Fighting infection. Joint meeting: Society for general microbiology UK; Society for Medical Microbiology Norway; Society for Microbiology, Norway, Society for Virology, Norway; 27-30 september 2005; Radisson SAS Hotel, Bergen, Norway

Charlet, D., Mostowy, S., Alexander, D., Sit, L., Wiker H.G., Behr, M. A.
"Expression of Mycobacterium bovis antigenic proteins MPB70 and MPB83 is controlled by the alternate sigma factor sigK"
Keystone Symposia. Tuberculosis: Integrating Host and Pathogen Biology, April 2-7, 2005, Whistler, British Columbia, Canada

Charlet, D., Mostowy, S., Alexander, D., Sit, L., Wiker H.G., Behr, M. A.
"Expression of Mycobacterium bovis antigenic proteins MPB70 and MPB83 is controlled by the alternate sigma factor sigK"
Fighting infection. Joint meeting: Society for General Microbiology UK; Society for Medical Microbiology Norway; Society for Microbiology, Norway, Society for Virology, Norway; 27-30 september 2005; Radisson SAS Hotel, Bergen, Norway

Wiker, H. G.
"Predicting proteins exported through the general secretory pathway in Mycobacterium tuberculosis H37Rv"
Fighting infection. Joint meeting: Society for General Microbiology UK; Society for Medical Microbiology Norway; Society for Microbiology, Norway, Society for Virology, Norway; 27-30 september 2005; Radisson SAS Hotel, Bergen, Norway

Wiker, H. G.
"Predicting proteins exported through the general secretory pathway in Mycobacterium tuberculosis H37Rv"
Keystone Symposia. Tuberculosis: Integrating Host and Pathogen Biology, April 2-7, 2005, Whistler, British Columbia, Canada

Wiker, H. G.
"Plenary lecture: The secreted proteomes of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium leprae"
Proceedings of International Conference on Functional genomics for novel vaccine and drug design against mycobacterial infection. February 10-11, 2005 Indian Institute of Technology, Kharagpur, India

Magnetic resonance imaging, myocardial infarction and development of heart failure

Prosjektansvarlig: **Stein Ørn** (drsteinorn@hotmail.com), Helse Stavanger HF

Endringer i hjertets oppbygging etter gjennomgått hjerteinfarkt

I forbindelse med et hjerteinfarkt ødelegges en del av hjertemuskelen og erstattes av arrvev. Dette tapet av funksjonell hjertemuskulatur gjør at mindre hjertemuskulatur må utføre den samme arbeidsmengden. Hjertet må tilpasse seg den nye situasjonen igjennom en rekke endringer i hjertets oppbygging.

Langtidsoverlevende etter hjerteinfarkt representerer en gruppe pasienter der hjertet har klart å tilpasse seg skaden etter infarkt. Det er derfor spesielt interessant å studere denne gruppen dersom vi ønsker å finne markører for en normal tilpasning til skaden i hjertet. For å studere dette forholdet brukte vi magnet resonans (MR) undersøkelse. Ved en MR undersøkelse kan man, uten å bruke røntgenstråler, meget nøyaktig visualisere skadet og ikke-skadet vev. Man kan i tillegg meget nøyaktig måle hjertets funksjon og volum. Funnene fra MR undersøkelsen (gjort fire år etter ble hjerteinfarkt) ble sammenliknet med en biokjemisk markør for funksjonen i levende hjertemuskel celler (N-BNP) samt en biokjemisk markør for bindevevet som holder muskelcellene på plass (MMP-9).

Vi fant flere interessante forhold. I motsetning til i akutsituasjonen (i gjennomsnitt 3 dager etter infarkt), var der ingen sammenheng mellom N-BNP og MMP-9 når man målte disse biokjemiske markørene etter en måned, ett, to eller fire år. Dette betyr at prosessen som styrer tilpasningen til hjertemuskelskaden er forskjellig i den akutte og kroniske situasjonen.

Hvorfor er det slik? Som ved enhver skade i kroppen, vil også et hjerteinfarkt medføre en betennelses prosess. Fra dyreeksperimentelle studier har vi sett at den akutte betennelsen som oppstår i forbindelse med hjerteinfarkt, også samtidig stimulerer til økt frigjøring av N-BNP og MMP-9. Det var derfor ikke overraskende at vi både fant forhøyede verdier og en samvariasjon mellom MMP-9 og N-BNP i den akutte fasen. I tillegg fant vi at både MMP-9 og N-BNP verdiene viste en relasjon til arret etter hjerteinfarkt vurdert med MR fire år etter infarkt. Dette viser at der er en sammenheng mellom skadestørrelsen og disse markørene.

I den kroniske fasen er forholdene annerledes enn i den akutte fasen. Den akutte betennelsen er over og hjertet har gått inn i en kronisk tilstand, der hjertet forsøker å tilpasse seg tapet av hjertemuskulatur.

I motsetning til den akutte fasen viste blodprøvene i den kroniske fasen ingen sammenheng med arr størrelsen. Det var heller ingen sammenheng mellom MMP-9 og N-BNP. Derimot fant vi en sammenheng mellom blodprøvene og hjertets utvidelse, funksjon og gjenværende muskelmasse. Mens N-BNP var sterkt relatert til hjertets volumer var der en sammenheng mellom MMP-9 og hjertets funksjon samt mengden av gjenværende muskelmasse. Det interessante med MMP-9 var at der ikke var noen sammenheng med utvidelse av hjertet. Dette er interessant fordi man skulle tro at et hjerte med svekket funksjon samtidig også er utvidet. Det er fristende å komme med følgende hypotese: økt MMP-9 verdi i blodet (serum), reflekterer økt bindevevs omsetning i hjertet. Det økte bindevevet forhindrer en farlig utvidelse av hjertet, men bidrar ikke til av hjertets evne til å trekke seg i sammen forbedres. En slik hypotese er i samsvar med flere dyreeksperimentelle studier, som har vist at dyr som mangler MMP-9 er bedre beskyttet mot den akutte skaden etter hjerteinfarkt, men i den kroniske fasen vil disse dyrene få hjertesvikt og utvidelse av hjertet.

Våre foreløpige resultater er spennende, men resultatene må konfirmeres i nye studier. For tiden holder vi på med en studie som har til hensikt å se på disse sammenhengene.

1 vitenskapelige artikler er publisert i 2005 (PubMed registrert):

Squire IB, Ørn S, Ng LL, Manhenke C, Shipley L, Aarsland T, Dickstein K
"Plasma natriuretic peptides up to 2 years after acute myocardial infarction
and relation to prognosis: an OPTIMAAL substudy."
J Card Fail. 2005;11(7):492-7
PMID: 16198243

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Ørn S, Manhenke C, Squire I, Leong Ng, Anand I, Dickstein K
"Plasma Matrix Metalloproteinase-9 and N-BNP in long-term survivors following myocardial infarction: relationship to cardiac
magnetic resonance imaging measures of left ventricular structure and function"
Eur J of Heart Failure Abstr. Suppl (2005)

Forskningsprosjekt 911093:

Complicated peptic ulcer disease after the introduction of helicobacter..

Prosjektansvarlig: **Kjell Øvrebø** (kovr@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Komplisert ulcus etter introduksjon av Helicobacter pylori eradikasjon

Ulcus sykdom kan kompliseres av blødning eller perforasjon til bukhulen. Situasjonene stiller høye krav til behandling og dødeligheten er høy. Residiv av ulcus sykdom etter enkel kirurgisk behandling av perforert ulcus har vært 29-67%. Vår hypotese er at Hp eradikasjon ikke har påvirket opptreden eller forløp av komplisert ulcus sykdom.

Ulcus sykdom i ventrikkel og duodenum kan kompliseres av blødning til tarm eller perforasjon til bukhulen. Begge situasjoner stiller høye krav til akutt medisinsk og kirurgisk behandling og begge er assosiert med høy dødelighet til tross for omfattende medisinsk og kirurgisk behandling. Insidens ratene for blødende ulcus er ca 22/100 000 innbyggere og 10/100 000 for perforert ulcus. Ratene er bemerkelsesverdig konstant over tid. Letalitet ved blødende og perforert ulcus er ca 10 – 15 %, men overskrider 20 % for komplisert ulcus i magesekken. De fleste ulcus blødninger kan behandles uten kirurgi. Perforert ulcus som ikke opereres har imidlertid en dødelighet nær 50 %. Ulcus sykdom er i hovedsak tilskrevet tilstedeværelsen av Helicobacter pylori (Hp) som finnes hos flertallet av pasientene med kronisk ulcus sykdom. Før introduksjon av Hp eradikasjon var residiv frekvensen av ulcus sykdom etter enkel lukking av perforert ulcus 29-67% i løpet av 2 år. Røyking, NSAID, ASA, steroider og sykdom som krever intensivmedisinsk behandling er andre kjente risikofaktorer både for komplisert og ukomplisert ulcus sykdom.

Prof. Arnold Berstad introduserte Hp eradikasjon for ulcus sykdom ved Haukeland sykehus i 1990 og Bergensregionen fulgte tidlig etter og fra 1992 var HP eradikasjon enerådende behandling for ulcus sykdom i Bergensregionen. Introduksjon av Hp eradikasjon ved kronisk ulcus sykdom var et paradigmeskifte men det er ikke observert noen sikker reduksjon av antallet pasienter med kompliserte ulcus sykdom de siste 10 år. Vår hypotese er at Introduksjon av Hp eradikasjon ikke har påvirket opptreden eller forløpet av komplisert ulcus sykdom. Dersom hypotesen viser seg å være riktig, er det viktig å identifisere andre risikofaktorer eller strategier for å redusere dødelighet av komplisert ulcus sykdom.

Vi studerer gjennom en rekke delprosjekter betydningen av Hp eradikasjon for opptreden, sykkelighet og dødelighet av blødende og perforert ulcus.

Metoden som brukes er gjennomgang av journal for samtlige pasienter operert for benignt blødende eller perforert ulcus ved Haukeland Universitetssykehus (HUS) og Haraldsplass Diakonale sykehus (HDS) i perioden 1982 – 2003 inkluderes i studien.

Pasientjournalene gjennomgås og et stort antall parametre registreres. Antallet pasienter er også stort og arbeidet er svært tidkrevende og omfatter 2 sykehus.

Forekomst av n-3 fettsyrer i cellemembraner og risiko for plutselig hjertedød

Prosjektansvarlig: **Hildegunn Aarsetøy** (aahi@sir.no), Helse Stavanger HF

Omega-3 index og plutselig hjertedød.

Plutselig hjertedød utgjør omtrent 15 % av den totale dødelighet i vestlige land. Hos dem som i løpet av livet får konstatert hjertesykdom, vil opptil 15 % oppleve hjertestans som det første symptomet. Tiltross for bedre behandling, vil i de fleste tilfeller bare 25% som overlever en slik hendelse. Behovet for forebyggende tiltak er derfor stort.

Flere forskningsrapporter i løpet av det siste 10-året har vist at omega-3 fettsyrer muligens kan ha en beskyttende effekt mot potensielt dødelige hjerterytmeforstyrrelser og dermed redusere forekomsten av plutselig hjertedød. Det viktigste i en slik sammenheng vil være innholdet av omega-3 i selve hjertemuskelcellene, hvor substratet for de farlige hjerterytmeforstyrrelsene befinner seg. Prof. William S. Harris i USA har nylig utviklet en ny metode for å beregne fettsyreinholdet i hjertemuskelcellene. Metoden baserer seg på at innholdet i disse cellene som oftest er svært likt det nivået av fettsyrer man finner i membranen av sirkulerende røde blodceller (RBC). Andelen av de to viktigste omega-3 fettsyrene, eicosapentaensyre (EPA) og docosahexaensyre (DHA), angis som prosent av det totale fettsyreinholdet i cellemembranen og kalles for Omega-3 Index (Harris et al. Circ 2004;110:1645-1649). Vi ønsker å vurdere omega-3 innholdets betydning for plutselig hjertedød, og er i disse dager i ferd med å avslutte de siste praktiske forberedelser for å kunne starte inklusjon av pasienter i en ny studie som har til hensikt å måle Omega-3 indeksen hos pasienter med hjertestans utenfor sykehus. Vår hypotese baserer seg på at disse personene trolig har et lavere omega-3 nivå enn ellers friske personer.

Som et forprosjekt har undertegnede vært med på å avslutte en prognosestudie med 2 års oppfølging av pasienter primært innlagt med brystsmertter. Omega-3 indeksen er foreløpig målt hos 470 pasienter med et akutt koronarsyndrom (ACS). Flere analyseresultater i relasjon til kort- og langtidrisiko for død og/eller nytt ACS er planlagt publisert i løpet av 2006. Tilsvarende analyser vil i løpet av våren 2006 også bli utført hos brystmertepasienter uten tegn til skade av hjertemuskelen i forbindelse med den første innleggelsen. Som en substudie vil man i tillegg relatere Omega-3 Index til dokumentert plutselig hjertedød og til forekomst av de potensielt dødelige hjerterytmeforstyrrelsene ventrikkeltachykardi (VT) og ventrikkelflimmer (VF), både ved inklusjon og i løpet av den videre oppfølging. Målet er senere å kunne hente matchede kontroller fra dette materialet til vår planlagte studie på hjertestanspasienter.

Mye spennende materiale som forhåpentligvis kan kaste mer lys over sammenhengen mellom omega-3 og hjertesykdom vil altså være klart for publikasjon i løpet av 2006.

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2005:

Aarsetøy H, Brügger-Andersen T, Hetland Ø, Grundt H, Nilsen D.W.T.

"Long term influence of regular intake of high dose n-3 fatty acids on CD40-Ligand, pregnancy-associated plasma protein A and matrix metalloproteinase-9 following acute myocardial infarction."

Akseptert for publikasjon i Thrombosis And Haemostasis nov.05.

Aarsetøy H, Brügger-Andersen T, Grundt H, Nilsen D.W.T.

"No effect of omega-3 versus corn oil on pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and CD40-Ligand following an acute myocardial infarction."

Des.05 akseptert for posterpresentasjon ved AHA-kongress, Phoenix, Arizona mars 06.

Forskningsprosjekt 911208:

Demensstudien på Vestlandet: Kognitive, psykiatriske og motoriske problemer hos pasienter med demens. En prospektiv, klinisk-patologisk studie

Prosjektansvarlig: **Dag Årslund** (daa@sir.no), Helse Stavanger HF

DEMVEST- Demensstudien på Vestlandet

Demensstudien på Vestlandet er den første store demensstudien som involverer regionens demensenheter. Datainnsamlingen pågår nå for fullt.

Hittil er over 50 pasienter inkludert i studien, som er en prospektiv klinisk-patologisk studie over ulike typer demens med fokus på demens med Lewyleger. Samarbeidende sentra er de geriatriske og alderspsykiatriske avdelinger i Stavanger, Haugesund og Bergen. De nevrologiske poliklinikker i regionen bidrar også, blant annet ved å henvise pasienter til deltakelse.

I tillegg til omfattende klinisk undersøkelse gjennomgår pasientene en omfattende nevreradiologisk utredning, og det vil i 2006 bli samlet inn blod og spinalvæske for lagring i biobank.

De fleste pasienter og pårørende er positive til deltakelse, og ser betydningen av økt forskning på et stort og økende helseproblem som er underprioritert i medisinsk forskning. I tillegg til regionalt samarbeid, bidrar studien også til et tverrfaglig samarbeid mellom nevropsykologi, psykiatri, nevrologi og geriatri, og mellom kliniske fag og radiologi og patologi.

Studien vil også være et godt utgangspunkt for nasjonalt vitenskapelig samarbeid, for eksempel ved at kliniske og nevrobiologiske variabler hos pasienter med nevrodegenerativ demens vil kunne sammenlignes med tilsvarende funn fra parkinsonpasienter som er inkludert i ParkVest. Forskningsmiljøet vårt publiserte mot slutten av 2005 en artikkel i det velrennomerte *Annals of Neurology* som på en overbevisende måte viste at demens hos pasienter med Parkinsons sykdom ikke skyldes Alzheimers sykdom eller sykdom i hjernens blodkar, men derimot at de klassiske parkinsonforandringer, altså Lewylegeme nevrodegenerasjon, spres fra hjernestammen til hjernebarken og andre hjerneområder som de limbiske strukturer inkludert hippocampus.

Vi vil i løpet av 2006 kunne forvente de første resultatene fra DEMVEST, som vil dreie seg om fordeling av ulike diagnoser innen demensgruppen.

Manglende rapportering

Noen prosjekter som har fått forskningsmidler fra Helse Vest i 2005, har ikke sendt rapport. Noen av disse har fått aksept for dette. I hovedsak dreier det seg om prosjekter som fikk overført mindre beløp fra 2004 til 2005, og der det ikke har vært vesentlig aktivitet ut over det som ble rapportert for 2004. Noen prosjekter har rapportert samlet. For andre mangler vi begrunnelse for manglende rapportering. Alt i alt er det forholdsvis færre prosjekter som har unnlatt å rapportere i 2005.

Følgende prosjekter ikke levert (egen) rapport, begrunnelse i parantes:

Strategiske midler - forskningsprogram 911250: **Pasientsikkerhet – pasientsimulering og interaktiv læring.**

Prosjektansvarlig: **Marit Boyesen** (marit.boyesen@his.no), Universitetet i Stavanger.
(Oppstart utsatt til 2006. Dette er ett av delprosjektene i pasientsikkerhetsprogrammet, se for øvrig prosjektene 911149 og 911240 – begge med Boyesen som prosjektansvarlig).

Forskningsprosjekt 911122: **Adipocyt genespresjon før og etter overvektsoveroperasjon**

Prosjektansvarlig: **Dag Jone Fadnes og Astrid Dale** (dag.fadnes@helse-forde.no), Helse Førde HF
(Ingen aktivitet i 2005).

Forskningsprosjekt 911127: **Insulinresistens ved elektiv tarmkirurgi.**

Prosjektansvarlig: **Arne Cristian Mohn** (arne.christian.mohn@helse-fonna.no), Helse Fonna HF
(Fikk overført et mindre beløp fra 2004 til 2005. Rapporterer ikke ettersom han ikke fikk tildeling i 2005).

Forskerutdanning - dr.grad 911066: **Cellulærimmunologiske og cellebiologiske studiar ved Akutt myelogen leukemi (AML). Delprosjekt: Kjemiknettverk ved AML.**

Prosjektansvarlig: **Astrid M. Olsnes** (asmr@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
(Hun har vært i svangerskapspermisjon i 2005, og har derfor ikke hatt aktivitet dette året. To artikler som hun jobbet med i 2004 ble publisert i 2005 – PubMed-registrerte artikler).

[Hatfield KJ, Olsnes AM, Gjertsen BT, Bruserud O.](#)

Antiangiogenic therapy in acute myelogenous leukemia: targeting of vascular endothelial growth factor and interleukin 8 as possible antileukemic strategies. *Curr Cancer Drug Targets*. 2005 Jun;5(4):229-48. Review

[Olsnes AM, Motorin D, Rynningen A, Zaritskey AY, Bruserud O.](#)

T lymphocyte chemotactic chemokines in acute myelogenous leukemia (AML): local release by native human AML blasts and systemic levels of CXCL10 (IP-10), CCL5 (RANTES) and CCL17 (TARC). *Cancer Immunol Immunother*. 2005 Nov 3;:1-11

Forskningsprosjekt 911216: **Synshemming hos barn og unge i Norge.**

Prosjektansvarlig: **Eyvind Rødahl** (erod@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
(Kun rapportert en artikkel, ingen aktivitetsrapport 2005).

Bredrup C, Knappskog PM, Majewski J, Rødahl E, Boman H
"Congenital stromal dystrophy of the cornea caused by a mutation in the decorin gene." *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(2):420-6
PMID: 15671264

Forskningsprosjekt 911219: **Prevention and treatment of gastric cancer cells by fish proteins.**

Prosjektansvarlig: **Asgaut Viste** (avis@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
(På grunn av tekniske problemer ble oppstart av prosjektet utsatt til januar 2006. Prosjektet beregnes avsluttet i 2007).

Forskningsprosjekt 911009: **Utvikling av avanserte metoder og kliniske applikasjoner innen gastroenterologisk ultrasonografi.**

Prosjektansvarlig: **Svein Ødegaard** (sode@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
(Rapporten fra dette prosjektet inngår i rapporten fra Nasjonalt kompetansesenter for gastroenterologisk ultralyd).

Forskningsprosjekt 911043: **Effekt av 16 ukers veiledet trening for pasienter med hjertesvikt**
Prosjektansvarlig: **Jannicke Bruvik** (jbru@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
(Fikk overført et mindre beløp fra 2003, ingen begrunnelse for manglende rapportering 2005. Se for øvrig rapport 2004).

Forskerutdanning - dr.grad 911062: **Depresjon ved Parkinsons sykdom.**
Prosjektansvarlig: **Uwe Ehrt** (uehr@sir.no), Helse Stavanger HF
(Ingen begrunnelse for manglende rapportering 2005).

Korttidsprosjekt 911203: **Cerebral glukoseomsetning ved depresjon.**
Prosjektansvarlig: **Øivind Hundal** (oivind.hundal@kj.uib.no), Apotekene Helse Vest HF
(Ingen begrunnelse for manglende rapportering 2005).

Forskningsprosjekt 911102: **Utvikling av ny behandlingsmetode for atrieflimmer: Elektrisk isolasjon av lungevenene og venstre atrium med kateterablasjon.**
Prosjektansvarlig: **Ole-Jørgen Ohm** (jian.chen@med.uib.no), Helse Bergen HF
(Ingen begrunnelse for manglende rapportering 2005).

Tematisk stikkordsliste i henhold til forskningsområde

Arvestoff	Side
Akslen, L: Genmarkører og nye behandlingsstrategier ved urogenital kreft (GATES) (911005)	107
Bakke, M: Molecular mechanisms of tissue specific gene regulation (911220)	114
Bolstad, A: Gene and protein expression profiling in Sjögren`s syndrome (911125)	138
Dahl, O: Onkologi og hematologi (NFR-evaluering) (911146)	151
Houge, G: Klinisk genomforskning (911123)	210
Immervoll, H: Molekylære mekanismer og stamcellemarkører ved kreft i bukspyttkjertelen (911070)	230
Knappskog, P: Intrakranielle svulster. Identifisering og karakterisering av biomarkører for invasivitet og residiv. (911121)	245
Knappskog, S: Kjemoresistens: Sammenligning av defekter i apoptoseveiene ved malignt melanom og brystkreft (911079)	244
Luukko, K: Identification of Genes behind inherited Dental Defects in Norwegian Families in Western Norway (911119)	274
Lønning, P: Genforandringer som årsak til kjemoresistens med hovedvekt på behandling av brystkreft med antracycliner (911007)	281
Sivertsen, Å: Prevalens av del/dup 22q11.2 i en ganespalte-kohort (911196)	329
Tronstad, K: Mitochondria as targets for therapeutic strategies (911103)	354
Ben, muskler, ledd og rygg	Side
Arthursson, A: Kirurgiske tilganger til hoftelrådet og resultat av hofteprotesekirurgi (911159)	112
Furnes, O: Nasjonalt register for leddproteser (911139)	175
Furnes, O: Charnley vs Spectron. En sammenlignende prospektiv randomisert RSA-studie av to hofteproteser (911024)	177
Jonsson, R: Sjögren`s syndrome - molecular and clinical markers for diagnosis and progression (911018)	237
Mølster, A: Ortopediske bensementer (911044)	293
Vintermyr, O: Tverrfaglig diagnostikk og forskning ved sarkomer, lymfomer og residivsykdom ved lymfatisk neoplasi (911035)	365
Blod og immunforsvar	Side
Berentsen, S: Kronisk kuldeagglutinin sykdom - videre studier (911238)	117
Do, T: Fish hypersensitivity: Immunological and molecular studies of allergen (911091)	158
Døskeland, S: New apoptosis inducers in AML (911236)	161

Gjertsen, B: Optisk bildediagnostikk i gnagere (911202)	180
Gøransson, L: Tynnfiberneuropati ved immunologisk sykdom (911063)	191
Husebye, E: Kompetansesenter for binyrebarksvikt og polyendokrine syndromer (911014)	222
Haaheim, L: Influenza pandemic (911191)	224
Kalland, K: Subclassification and molecular monitoring of treatment of patients with acute myelogenous leukemia (AML) (911227)	242
Kristensen, G: Egenmåling av blodsukker hos diabetikere. (HVR910002)	248
Luckman, S: Cytotoxic effects of myasthenia gravis patient sera (911183)	268
Malen, H: Overflatemarkører på tuberkelbasiller (911077)	284
McCormack, E: In vivo modeller for utvikling av ny leukemibehandling (911182)	287
Pathak, S: Effekterna av HIV-infeksjon på mykobakteriers tillvæxt i monocytoida celler (911239)	313
Ryningen, A: Differensieringsinduserende terapi ved AML (911225)	318
Seljeskog, E: Hvordan forbedre blodplatekonsentrater for transfusjon? (911019)	326
Skadberg, Ø: Isolerte reticulocytter: Biokjemi og anvendelse (911200)	330
Torsvik, I: Cobalamin supplementation during infancy: Effect on B-vitamin status, growth and psychomotor development (911204)	352
Wiker, H: Extrapulmonary Tuberculosis: A diagnostic challenge (911212)	376
Wiker, H: Overflatemarkører på tuberkelbasiller B (911117)	377

Hjerne	Side
Apeland, T: Homocysteine and B-vitamins in patients on antiepileptic drugs (911197)	110
Beyer, M: Hjerneatrofi ved Parkinsons sykdom (911085)	125
Bjerkvig, R: Eksperimentell terapi og biologiske mekanismer relatert til hjernesvulsters vekst og spredning (911099)	132
Bø, L: Multiple Sclerosis. Gene Expression Profiling of Histopathological and Clinical heterogeneity (911109)	144
Dahl, J: Multippel sklerose og svangerskap (911170)	153
Hagen, E: Traumatiske ryggmargsskader - en klinisk epidemiologisk studie (911082)	193

Helland, C: Klinisk, radiologisk og nevropsykologisk evidens for at intrakranielle araknoidale cyster bør opereres (911065)	205
Larsen, J: Parkinsonstudien på Vestlandet og i Aust-Agder (PARKVEST). (911218)	257
Lund-Johansen, M: Langtids prospektive studier av pasienter med vestibularisschwannomer (911056)	272
Owe, J: Hjertereffeksjon ved myasthenia gravis (911169)	311
Pedersen, P: Stråleknivbehandling av hormonproduserende hypofysesvulster - en retrospektiv case control-studie (911130)	314
Taxt, T: Regional hjerneperfusjon med blind dekonvolusjon ved infarkt, karmalformasjoner og carotisstenose (911021)	349
Thorsen, F: Studie av biologiske effekter etter stråleknivbehandling av maligne hjernesvulster (911210)	351
Totland, C: Autoantistoffer ved paraneoplastisk nevrologisk sykdom (911161)	353
Vedeler, C: Nevrologi (NFR-evaluering) (911144)	359
Waje-Andreassen, U: Hjerneslag og inflammasjon (911075)	374
Hjerte	Side
Carlsson, A: Plutselig død - genetisk risiko (911154)	148
Fanneløp, T: Studier av global og regional hjertefunksjon etter ischemi (911213)	170
Haugen, O: Vevsødem og hjernefunksjon. Studier på normoterm og hypoterm væskelekkasje og cerebral ischemi ved bruk av hjertelunge maskin og forskjellige trykk og flow strategier (911068)	198
Hirth, A: Kardiopulmonal funksjon hos barn og unge voksne med hypertrofisk kardiomyopati (911155)	207
Husby, P: Kuldeindusert mikrovaskulær lekkasje med organaffeksjon (911226)	220
Konstantinova, S: Ernæring, livsstil, homocystein, betain og genetisk variasjon (911177)	246
Larsen, A: Effekt av biventrikkulær pacing på inflammasjon og perifer muskulatur hos hjertesviktpasienter (911129)	256
Larsen, T: Non-invasiv diagnostikk av koronar hjertesykdom med 3T høyfelt magnettomografi (911106)	255
Manhenke, C: Magnetic resonance imaging, myocardial infarction and development of heart failure (911064)	286

Nilsen, D: Relation of EPA and DHA content in cellular membranes of red blood cells to clinical outcome in patients hospitalized with chest pain (911199)	294
Norekvål, T: Livskvalitet hjå eldre kvinner med gjennomgått hjerteinfarkt (911178)	302
Nygård, O: WENBIT - Vestnorsk B-vitaminstudie (911028)	304
Pönitz, V: Risk markers in Acute Coronary Syndromes-evaluation of factor XII as a prognostic marker (911179)	315
Schuster, P: Behandling av hjertesviktpasienter med biventrikulær pacemaker (911187)	324
Staal, E: Hypertensjon og koronar aterosklerose (911185)	342
Vollset, S: Registerforskning (911140)	366
Ørn, S: Magnetic resonance imaging, myocardial infarction and development of heart failure (911228)	379
Aarsetøy, H: Forekomst av n-3 fettsyrer i cellemembraner og risiko for plutselig hjertedød (911165)	382

Hud, plastikk-kirurgi og brannskade **Side**

Onarheim, H: Brannskader behandlet ved Haukeland Universitetssykehus over en 20-årsperiode (911206)	310
--	------------

Lunge og bryst **Side**

Bakke, P: GenKols: Nye risikogener og biomarkører for KOLS (911020)	115
Baak, J: Specific chromosomal aberrations as prognosticators in lymph-node negative breast cancer (911108)	146
Chrisanthar, R: Identifisering av genforandringer, epigenetiske forandringer og gene slicing i relasjon til kjemoresistens ved primær-, samt metastatisk brystkreft. (911080)	149
Dorløychter, L: Sammenhenger mellom ernæring, energiforbruk og lungesykdom ved cystisk fibrose (911084)	160
Gjerde, J: Optimalisering av kreftbehandling med tamoxifen (911168)	179
Grewal, H: Tuberculosis: Diagnosis, host-pathogen interaction and prediction of disease outcome (911207)	183
Gulsvik, A: Lungemedisin (NFR-evaluering) (911145)	187
Guttormsen, A: Anafylaksi under anestesi - optimal prøvetaking og mekanismer (911234)	190
Halding, A: Meistring av livet med KOLS (911229)	194
Halvorsen, T: Lungefunksjon hos barn født ekstremt for tidlig (911192)	197
Lien, E: Antiestrogen treatment of breast cancer (911231)	264

Lærum, B: Astma og allergi hos unge voksne. Grunnleggende faktorer i fosterliv og barndom (911157)	278
Røst, T: Mekanistiske studier av mitokondriets rolle i vekstregulering av brystkreft (911078)	321
Svanes, C: Kvinnelige kjønnshormoner og astma/allergi (911116)	344
Søiland, H: Brystkreft, ApoD og andre prognostiske faktorer - en klinisk, prognostisk og kvantitativ molekylærpatologisk studie. (911166)	347
Magde, fordøyelse og stoffskifte	Side
Berstad, A: Kost, fordøyelse og helse (911112)	123
Dahl, O: Molecular Markers for Therapy Response in Colorectal and Anal cancer (911230)	155
Erichsen, K: Jernbehandling av Crohns sykdom (19917)	168
Erichsen, M: Nasjonal studie av Addisons sykdom med vekt på epidemiologi, dødsårsaker, assosiert sykdom og subjektiv helse (911083)	167
Giske, T: Å vente på å få ein diagnose (911087)	178
Halstensen, A: Ernæringsforskning (911138)	195
Hausken, T: Utstyr til C13-pusteprobeanalyser og til malabsorpsjonsundersøkelser (911089)	201
Hausken, T: Effekt av bioaktive marine komponenter på risiko for tykktarmskreft og inflammasjon i tarm hos mennesker (911110)	200
Heikkilä, R: Mikrometastaser til vaktpost-lymfeknuter ved tykktarmskreft (911115)	204
Hoff, D: Biomechanics of the Oesophagus in Patients with Functional Chest Pain studied by a multi-modal device (911162)	208
Larsen, A: Akutt stråleskade i tarm: Ny diagnostikk og forebygging av bivirkninger i tarm. (911073)	256
Lærum, O: Tidlig cancer i gastrointestinaltraktus (911217)	280
Njølstad, P: Functional genomics and diabetes in Norway (911008)	295
Sigurdsson, H: Prognose ved avansert rectum cancer, en nasjonal kohortstudie (911158)	328
Skorve, J: Laks, fiskeprotein, fiskeolje og TTA: Effekt på livsstilssykdommer (911237)	332
Vesterhus, M: Kliniske og molekylærbiologiske studier av et nytt diabetessyndrom (911173)	363
Øvrebø, K: Complicated peptic ulcer disease after the introduction of helicobacter. (911093)	381

Nyre og urinveier

Bivol, L: Intrarenale enzym systemer ved renal hypertensjon og effekt av PPAR aktivering på disse systemene (911171)	130
Brydøy, M: Senvirkninger etter behandling for testikkelkreft med vekt på fertilitet og hørsel. (HVR910001)	142
Christiansen, R: Nyrenes rolle i tidlig og sen hypertensjon (911095)	150
Iversen, B: Cytokiner i vaskulær/interstitiel inflammasjon (911100)	233
Leh, S: Kronisk nyresvikt: Patogenese og behandlingsopsjoner (911175)	261
O'Donnell, M: Legesøkningsatferd og pasientpreferanser for valg av behandling belyst ved tilstanden urinkontinens hos kvinner (911067)	305
Rørvik, J: MR nyrer med funksjonell avbildning - en tverrfaglig satsning (911211)	320
Vågnes, Ø: G-protein coupled receptors in hypertension (911186)	372

Psykatri

Berle, J: Psykofarmakologisk behandling ved schizofreni (911224)	121
Biringer, E: Gir gjentatte depresjoner kognitiv svikt? (911189)	128
Bjørkvik, J: Symptomer og symptomendringer hos pasienter i et distriktpspsykiatrisk senter (911126)	134
Heiervang, E: Barn i Bergen - en undersøkelse av mental utvikling og helse (911025)	202
Hove, O: Epidemiologisk undersøkelse av psykiske lidelser hos voksne med psykisk utviklingshemming (911174)	212
Ho-Yen, S: Depression in the postnatal period, differences in prevalence, risk factors and health care seeking practice for Norwegian and Nepali women (911176)	214
Hugdahl, K: Auditory hallucinations in schizophrenia: Function and structural MR imaging (911101)	215
Hugdahl, K: Integrated neuroscience and psychiatric disorders (911141)	217
Haavik, J: Etablering og drift av en biobank for studier av ADHD hos voksne (911105)	226
Israel, P: Betydningen av foreldreegenskaper på utfall av psykoterapi med barn og ungdom (HRV19901)	231
Joa, I: POST-TIPS. Langtidseffekt av VUP-forkortelse i TIPS-studien. (HVR910004)	236
Jørgensen, H: Selvmordsproblematikk i psykiatriske akuttmottak. En prospektiv oppfølgingsstudie av pasienter innlagt i psykiatriske akuttmottak (PAM) i Helse Bergen på grunn av selvmordsrisiko (911209)	240
Lund, A: Magnet spektroskopi ved alvorlig depresjon (911190)	269
Lunde, L: Kronisk smerte hos eldre - psykologisk utredning og behandling (911172)	271

Lybæk, H: Anvendelse af mikromatriseteknologi ved psykomotorisk utviklingshæmning (911164)	276
Rosendahl, K: An MRI investigation of brain development in young children with autism within the Autism Birth Cohort Study (911222)	317
Skorpen, A: Dagliglivet i en psykiatrisk institusjon: En analyse av miljøterapeutiske praksiser (911205)	331
Steen, V: Funksjonell genomforskning ved schizofreni og manisk-depressiv sinnslidelse (911015)	336
Stige, B: Ressursorientert musikkterapi i psykiatrien, en randomisert studie (911233)	339
Vaage, A: Etterundersøkelse av vietnamesiske flyktninger (911215)	370
Årslund, D: Demensstudien på Vestlandet: Kognitive, psykiatriske og motoriske problemer hos pasienter med demens. En prospektiv, klinisk-patologisk studie (911208)	383

Svangerskap, fødsel og gynekologi

Blåka, G: Fra sentralisert til differensiert fødselsomsorg - konsekvenser for fødekvinne og jordmor (911195)	136
Ebbing, C: Arteriell blodforsyning til lever og tarm i fosterlivet. Utvikling av ny diagnostisk ultralydmetode ved vekstforstyrrelser (911160)	163
Eide, M: Svangerskap og fødsel - betydning for funksjonsnivå i voksen alder (911193)	164
Engelsen, I: Tumor markers Predicting Lymph Node Metastases in Endometrial Carcinoma (911069)	166
Lie, R: Genetiske risikofaktorer for preeklampsi ved et mor-far-barn triade design (911111)	263
Severinsson, E: Oppstartsmidler - Institutt for helsefag (911248)	327
Sommerfelt, K: The Hordaland low birth weight project (911232)	334
Stefansson, I: Tumorbiologiske og prognostiske faktorer ved endometriecancer (911188)	338

Øre, nese og hals

Goplen, F: Dykkerrelaterte sykdommer i balansesystemet (911052)	182
Olofsson, J: Fagområdet hode/hals (911246)	307
Storaas, T: Spesifikk og uspesifikk nasal provokasjon samt slimhinnereaktivitet i nedre luftveier ved yrkesrelatert rhinitt hos bakere (911198)	340

Annet forskningsområde

Andreassen, A: Venepunksjon versus hæl-lansett ved blodprøvetaking hos nyfødte (911194)	109
Aragay, A: Signaling in cell migration and metastasis (911201)	111
Berge, K: Modifiserte bioaktive fettsyrer - ny kreftbehandling? (911241)	118
Berge, R: Mitochondria - metabolic syndrome and cancer (911016)	119

Bindoff, L: A Diagnostic Centre for mitochondrial disease (911010)	126
Bjerknes, R: Vekst og vekt hos norske barn (911235)	131
Bjorvatn, A: Helseøkonomi (911136)	133
Boyesen, M: Pasientsikkerhet, forprosjekt (911240)	140
Boysen, M: Pasientsikkerhet - prinsipper og modeller for risikostyring (911249)	141
Davidson, P: Logistikk (911137)	157
Fladmark, K: Fosfoprotein-proteomikk for identifikasjon av nye behandlingsmål (911006)	172
Flaatten, H: Norsk intensivregister (911152)	174
Guldbrandsøy, K: Ledelse og organisasjon: Ledelse av endring i foretak (911153)	185
Gullberg, D: Role of mesenchymal collagen receptors for tissue integrity and carcinoma growth (911221)	186
Iversen, V: Continuous measurement of the inflammatory process in various tissues with microdialysis (911184)	232
Laberg, J: Programkomite for forskning innen rusfeltet (911135)	250
Langeland, N: Klinisk infeksjonsmedisinsk forskning i U-land (911104)	251
Laxdal, E: Restenoser og reokklusjoner etter karkirurgiske inngrep: en prospektiv studie av sero og rheologiske faktorer hos karkirurgiske pasienter og deres betydning for langtidsresultater etter karkirurgiske inngrep (HVR910003)	259
Lorens, J: Fuge - Senter for translasjonell forskning (911142)	266
Mellgren, G: Analyse av proteinkomplekser involvert i transkripsjon og signaloverføring ved endokrin proliferasjon og steroidogenese (911042)	289
Molnes, J: Glucokinase - the glucose sensor (911167)	291
Moster, D: Perinatale faktorerers påvirkning på voksenlivet (911214)	292
Njølstad, P: Pediatri (NFR-evaluering) (911143)	295
Sandberg, S: Registerforskning ved Nasjonalt kompetansesenter for porfyri sykdommer (911113)	322
Svendsen, Ø: Mekanismer for ødemdannelse ved akutt inflammasjon - rollen til den ekstracellulære matrix (911181)	346
Ulvik, A: Langtidsoppfølging av pasienter med alvorlige skader behandlet ved Haukeland Universitetssykehus (911156)	356
Varhaug, J: Cancer thyreoideae - Molekylærbiologi og klinikk (911223)	357

ISBN 82-8045-012-2